



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 178 T2 2007.08.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 409 481 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 178.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/03177**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 745 602.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/008409**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **30.01.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **04.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.08.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 403/12 (2006.01)**

**C07D 401/14 (2006.01)**

**C07D 403/14 (2006.01)**

**A61K 31/4709 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**01401895 16.07.2001 EP**

**01403123 05.12.2001 EP**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HENNEQUIN, Francois, Laurent, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG, GB**

(54) Bezeichnung: **QUINOLIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DER TYROSINE KINASE**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft bestimmte neue Chinolinderivate oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, die Antitumorwirkung besitzen und demgemäß zur Verwendung bei Methoden zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers geeignet sind. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Chinolinderivate, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei therapeutischen Methoden, beispielsweise bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

**[0002]** Bei vielen der derzeitigen Behandlungsschemata für Zellproliferationskrankheiten wie Psoriasis und Krebs kommen Verbindungen zum Einsatz, die die DNA-Synthese inhibieren. Derartige Verbindungen sind zwar generell zelltoxisch, jedoch kann sich ihre toxische Wirkung auf sich schnell teilende Zellen wie Tumorzellen als vorteilhaft erweisen. Alternative Ansätze für Antitumormittel, die ihre Wirkung nicht über die Inhibierung der DNA-Synthese, sondern über andere Mechanismen entfalten, weisen potentiell erhöhte Wirkselektivität auf.

**[0003]** In den letzten Jahren wurde entdeckt, daß eine Zelle dadurch kanzerös werden kann, daß ein Teil ihrer DNA in ein Oncogen transformiert wird, d.h. ein Gen, das bei Aktivierung zur Bildung von malignen Tumorzellen führt (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Einige solche Oncogene führen zur Produktion von Peptiden, die Rezeptoren für Wachstumsfaktoren darstellen. Die Aktivierung des Komplexes aus Wachstumsfaktor und Rezeptor führt anschließend zu einem Anstieg der Zellproliferation. So ist beispielsweise bekannt, daß einige Oncogene Tyrosinkinase-Enzyme codieren und bestimmte Wachstumsfaktor-Rezeptoren auch Tyrosinkinase-Enzyme sind (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Kap. 13). Aus derartigen viralen Oncogenen wurde die erste Gruppe von Tyrosinkinasen identifiziert, beispielsweise pp60<sup>v-Src</sup>-Tyrosinkinase (die auch unter der Bezeichnung v-Src bekannt ist) und die entsprechenden Tyrosinkinasen in normalen Zellen, beispielsweise pp60<sup>c-Src</sup>-Tyrosinkinase (die auch unter der Bezeichnung c-Src bekannt ist).

**[0004]** Rezeptortyrosinkinasen sind bei der Übertragung von biochemischen Signalen, die die Zellvermehrung auslösen, von Bedeutung. Es handelt sich dabei um große, die Zellmembran durchspannende Enzyme mit einer extrazellulären Bindungsdomäne für Wachstumsfaktoren wie epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und einem intrazellulären Teil, der als Kinase zur Phosphorylierung von Tyrosin-Aminosäuren in Proteinen fungiert und somit die Zellproliferation beeinflusst. Es sind verschiedene Klassen von Rezeptortyrosinkinasen bekannt (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43–73), die auf den Familien von Wachstumsfaktoren, die an verschiedene Rezeptortyrosinkinasen binden, basieren. Die Klassifizierung beinhaltet Klasse-I-Rezeptortyrosinkinasen, die die EGF-Familie der Rezeptortyrosinkinasen wie die EGF-, TGF $\alpha$ -, Neu- und erbB-Rezeptoren umfassen, Klasse-II-Rezeptortyrosinkinasen, die die Insulinfamilie der Rezeptortyrosinkinasen wie die Insulin-, IGFI- und IRR-Rezeptoren (IRR = insulin-related receptor) umfassen, und Klasse III-Rezeptortyrosinkinasen, die die PDGF-Familie (PDGF = platelet-derived growth factor) der Rezeptortyrosinkinasen wie die PDGF $\alpha$ -, PDGF $\beta$ - und CSF1-Rezeptoren (CSF1 = colony-stimulating factor 1) umfassen.

**[0005]** Es ist auch bekannt, daß bestimmte Tyrosinkinasen zur Klasse der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen gehören, die sich in den Zellen befinden und an der Übertragung von biochemischen Signalen, wie denjenigen, die die Motilität, Dissemination und Invasivität von Tumorzellen und das anschließende metastatische Tumorstadium beeinflussen, beteiligt sind (Ullrich et al., Cell, 1990, 61, 203–212, Bolen et al., FASEB J., 1992, 6, 3403–3409, Brickell et al., Critical Reviews in Oncogenesis, 1992, 3, 401–406, Bohlen et al., Oncogene, 1993, 8, 2025–2031, Courtneidge et al., Semin. Cancer Biol., 1994, 5, 239–246, Lauffenburger et al., Cell, 1996, 84, 359–369, Hanks et al., BioEssays, 1996, 19, 137–145, Parsons et al., Current Opinion in Cell Biology, 1997, 9, 187–192, Brown et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1996, 1287, 121–149, und Schlaepfer et al., Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1999, 71, 435–478). Es sind verschiedene Klassen von Nicht-Rezeptortyrosinkinasen bekannt, u.a. die Src-Familie, wie die Src-, Lyn- und Yes-Tyrosinkinasen, die Abl-Familie, wie Abl und Arg, und Jak-Familie, wie Jak 1 und Tyk 2.

**[0006]** Die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen wird in normalen Zellen sehr stark reguliert und in Abwesenheit extrazellulärer Stimuli in inaktiver Konformation gehalten. Einige Mitglieder der Src-Familie, beispielsweise c-Src-Tyrosinkinase, werden jedoch bei geläufigen Krebserkrankungen des Menschen, wie Gastrointestinalkrebserkrankungen, beispielsweise Kolon-, Rektum- und Magenkarzinom (Cartwright et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, 558–562, und Mao et al., Oncogene, 1997, 15, 3083–3090), und Brustkrebs (Muthuswamy et al., Oncogene, 1995, 11, 1801–1810) häufig in wesentlichem Maße aktiviert (im Vergleich zu normalen Zellkonzentrationen). Die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen wurde auch in anderen ge-

läufigen Krebserkrankungen des Menschen, wie nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) einschließlich Adenokarzinomen und Plattenepithel-Bronchialkarzinom (Mazurenko et al., *European Journal of Cancer*, 1992, 28, 372–7), Blasenkrebs (Fanning et al., *Cancer Research*, 1992, 52, 1457–62), Speiseröhrenkrebs (Jankowski et al., *Gut*, 1992, 33, 1033–8), Prostatakrebs, Eierstockkrebs (Wiener et al., *Clin. Cancer Research*, 1999, 5, 2164–70) und Pankreaskrebs (Lutz et al., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 1998, 243, 503–8) gefunden. Es wird erwartet, daß sich bei weiteren Tests von menschlichen Tumorgeweben auf die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen herausstellen wird, daß sie weit verbreitet ist.

**[0007]** Es ist ferner bekannt, daß die wichtigste Rolle der c-Src-Nicht-Rezeptortyrosinkinase in der Regulierung der Bildung von Fokaladhäsionskomplexen durch Wechselwirkung mit einer Reihe von Cytoplasmaproteinen einschließlich beispielsweise Fokaladhäsionskinase und Paxillin besteht. Darüber hinaus ist c-Src an Signalübertragungswege gekoppelt, die das Actin-Zytoskelett, das die Zellenmotilität fördert, regulieren. Wichtige Rollen spielen die c-Src, c-Yes und c-Fyn-Nicht-Rezeptortyrosinkinasen auch bei der integrinvermittelten Signalübertragung und bei der Zerstörung von Cadherin-abhängigen Zell-Zell-Verbindungen (Owens et al., *Molecular Biology of the Cell*, 2000, 11, 51–64, und Klinghoffer et al., *EMBO Journal*, 1999, 18, 2459–2471). Damit ein lokalisierter Tumor die Stufen der Dissemination in den Blutstrom, der Invasion anderer Gewebe und der Initiierung von metastatischem Tumorwachstum durchlaufen kann, ist zwingend Zellmotilität erforderlich. So wurde beispielsweise die Kolontumorprogression von einer lokalisierten zu einer disseminierten, invasiven metastatischen Erkrankung mit der Aktivität von c-Src-Nicht-Rezeptortyrosinkinase korreliert (Brunton et al., *Oncogene*, 1997, 14, 283–293, Fincham et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 81–92, und Verbeek et al., *Exp. Cell Research*, 1999, 248, 531–537).

**[0008]** Demgemäß hat man erkannt, daß ein Inhibitor derartiger Nicht-Rezeptortyrosinkinasen als selektiver Inhibitor der Motilität von Tumorzellen und als selektiver Inhibitor der Dissemination und Invasivität von Säugetierkrebszellen, die zur Inhibierung von metastatischem Tumorwachstum führt, wertvoll sein sollte. Insbesondere sollte ein Inhibitor derartiger Nicht-Rezeptortyrosinkinasen als antiinvasives Mittel zur Verwendung bei der Eingrenzung und/oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor wertvoll sein.

**[0009]** Wir haben nun überraschenderweise gefunden, daß bestimmte Chinolinderivate starke Antitumorwirkung besitzen. Ohne andeuten zu wollen, daß die in der vorliegenden Erfindung offenbarten Verbindungen nur Dank eines Effekts auf einen einzelnen biologischen Prozeß pharmakologische Wirkung besitzen, wird angenommen, daß die Verbindungen eine Antitumorwirkung bereitstellen, indem sie eine oder mehrere der tyrosinspezifischen Nichtrezeptorproteinkinasen, die an den Signalübertragungsschritten, die zur Invasivität und Migrationsfähigkeit von metastasierenden Tumorzellen führen, beteiligt sind, hemmen. Insbesondere wird angenommen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen für eine Antitumorwirkung sorgen, indem sie die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen hemmen, beispielsweise durch Hemmung von c-Src, c-Yes und/oder c-Fyn.

**[0010]** Es ist auch bekannt, daß c-Src-Nicht-Rezeptortyrosinkinaseenzym an der Steuerung der osteoclastgetriebenen Knochenresorption beteiligt ist (Soriano et al., *Cell*, 1991, 64, 693–702; Boyce et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 1622–1627; Yoneda et al., *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 2791–2795, und Missbach et al., *Bone*, 1999, 24, 437–49). Ein Inhibitor der c-Src-Nicht-Rezeptortyrosinkinase ist daher bei der Prävention und Behandlung von Knochenerkrankungen, wie Osteoporose, Morbus Paget, metastatischer Erkrankung im Knochen und tumorinduzierter Hypercalcämie wertvoll.

**[0011]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Verwendung bei der Hemmung der unkontrollierten Zellvermehrung, die sich aus verschiedenen nicht-malignen Erkrankungen ergibt, wie z.B. entzündlichen Erkrankungen (beispielsweise rheumatoider Arthritis und entzündlicher Darmerkrankung), fibrotischen Erkrankungen (beispielsweise Leberzirrhose und Lungenfibrose), Glomerulonephritis, multipler Sklerose, Psoriasis, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Blutgefäßerkrankungen (beispielsweise Atherosklerose und Restenose), allergischem Asthma, insulinabhängigem Diabetes, diabetischer Retinopathie und diabetischer Nephropathie.

**[0012]** Im allgemeinen besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen große Hemmwirkung gegen die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen, beispielsweise durch Inhibierung von c-Src und/oder c-Yes, und gleichzeitig weniger große Hemmwirkung gegen andere Tyrosinkinaseenzyme, wie die Rezeptortyrosinkinasen, beispielsweise EGF-Rezeptortyrosinkinase und/oder VEGF-Rezeptortyrosinkinase. Des weiteren besitzen bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen wesentlich bessere Wirkung gegen die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen, beispielsweise c-Src und/oder c-Yes, als gegen VEGF-Rezeptortyrosinkinase. Derartige Verbindungen besitzen eine so große Wirkung gegen die Src-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkina-

sen, beispielsweise c-Src und/oder c-Yes, daß sie in einer zur Hemmung von beispielsweise c-Src und/oder c-Yes ausreichenden Menge verwendet werden können und dabei nur eine geringe Wirkung gegen VEGF-Rezeptortyrosinkinase zeigen.

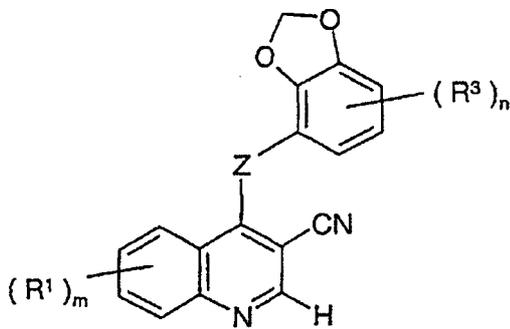
**[0013]** In der internationalen Patentanmeldung WO 98/43960 wird angegeben, daß eine Reihe von 3-Cyanochinolinderivaten zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs geeignet sind. Bei bestimmten dieser Verbindungen soll es sich um Inhibitoren der EGF-Rezeptortyrosinkinase, bei anderen um Inhibitoren des MAPK-Wegs (MAPK = mitogenaktivierte Proteinkinase) und bei anderen um Inhibitoren von Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) handeln. Dort werden keine 2,3-Methylenedioxyphenyl enthaltenden 3-Cyanochinolinderivate beschrieben.

**[0014]** In der internationalen Patentanmeldung WO 00/18761 wird angegeben, daß es sich bei bestimmten 3-Cyanochinolinderivaten um Proteintyrosinkinaseinhibitoren handelt, die zur Verwendung als Antineoplastika und bei der Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung geeignet sind. Zu den beschriebenen Verbindungen gehören 3-Cyanochinolinderivate, die in 4-Position durch eine bicyclische Arylaminogruppe oder eine bicyclische Heteroarylaminogruppe, worin der Heteroarylring 1 bis 4 unter N, O und S ausgewählte Heteroatome enthält, substituiert sind. In Beispiel 98 wird ein 4-(Benzo-[1,3]dioxol-5-ylamino)chinolin-3-carbonitril beschrieben, das auch als 3-Cyano-4-(3,4-methylenedioxyanilino)chinolin-Derivat beschrieben werden könnte. Es werden keine 3-Cyano-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin-Derivate beschrieben.

**[0015]** In der internationalen Patentanmeldung WO 00/68201 wird angegeben, daß eine Reihe von 3-Cyanochinolinderivaten zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs geeignet sind. Bei bestimmten dieser Verbindungen soll es sich um Inhibitoren von MEK, einer MAPK-Kinase, handeln. Dort werden keine 2,3-Methylenedioxyphenyl enthaltenden 3-Cyanochinolinderivate beschrieben.

**[0016]** Gemäß Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, 822–833, sollen bestimmte 4-Anilino-3-cyanochinolin-Derivate zur Verwendung zur Inhibierung von Src-abhängiger Zellproliferation geeignet sein. Dort werden keine 4-(2,3-Methylenedioxyanilino)-3-cyanochinolin-Derivate beschrieben.

**[0017]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer Ausgestaltung ein Chinolinderivat der Formel I



I

worin Z für eine O-, S-, SO-, SO<sub>2</sub>-, N(R<sup>2</sup>)- oder C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppe, wobei jede Gruppe R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, steht;

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Isocyano, Nitro, Hydroxy, Mercapto, Amino, Formyl, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl) amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, N, N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino, N, N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl) sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfamoyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>4</sup>), CO, CH(OR<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>) CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> und N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und

Q<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählt ist oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für C<sub>1-3</sub>-Alkyldioxy steht, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>), CO, CH(OR<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, wobei R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um N(R<sup>5</sup>) han-

delt, auch für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl stehen kann, und worin jede CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter Halogen, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter CO und N(R<sup>6</sup>)CO, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>2</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere Halogen- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituenten oder einen unter Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl) sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>7</sup>), CO, CH(OR<sup>7</sup>), CON(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>) CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>, C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O, C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>S und N(R<sup>7</sup>)C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>7</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählte Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>9</sup>), worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino steht, oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>10</sup>) und CO, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkinyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählt sind,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten trägt;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht und

R<sup>3</sup> für Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino steht oder aus einer Gruppe der Formel: -X<sup>6</sup>-R<sup>11</sup> worin X<sup>6</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>12</sup>), worin R<sup>12</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>11</sup> für Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>7</sup>-Q<sup>5</sup> worin X<sup>7</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>13</sup>), CO, CH(OR<sup>13</sup>), CON(R<sup>13</sup>), N(R<sup>13</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>), N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>, C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>O, C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>S und N(R<sup>13</sup>)C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>13</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>5</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkinyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, und jede Heterocyclylgruppe in Q<sup>5</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten trägt, steht, ausgewählt ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0018]** In der vorliegenden Beschreibung schließt der generische Begriff „Alkyl“ geradkettige und verzweigt-kettige Alkylgruppen, wie Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl und auch C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint, bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigt-kettige Variante gemeint, und bei Bezugnahme auf einzelne Cycloalkylgruppen wie „Cyclopentyl“ ist ausschließlich dieser 5-gliedrige Ring gemeint.

Eine analoge Konvention gilt für andere generische Begriffe, beispielsweise schließt C<sub>1-6</sub>-Alkoxy Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyloxy und Cyclopentyloxy ein, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino Methylamino, Ethylamino, Cyclobutylamino und Cyclohexylamino ein und Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino Dimethylamino, Diethylamino, N-Cyclobutyl-N-methylamino und N-Cyclohexyl-N-ethylamino ein.

**[0019]** Es versteht sich, daß die Erfindung, soweit bestimmte Verbindungen der Formel I gemäß obiger Definition auf Grund von einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen in optisch aktiven oder racemischen Formen existieren können, in ihrer Definition alle derartigen optisch aktiven oder racemischen Formen mit der oben angegebenen Wirkung einschließt. Die Synthese von optisch aktiven Formen kann nach gut bekannten Standardmethoden der organischen Chemie erfolgen, beispielsweise durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen oder durch Trennung einer racemischen Form. Ganz ähnlich kann die oben aufgeführte Wirkung mit Hilfe der standardmäßigen Labortechniken, auf die nachstehend Bezug genommen wird, beurteilt werden.

**[0020]** Geeignete Werte für die oben angesprochenen generischen Reste sind die nachstehend aufgeführten Werte.

**[0021]** Ein geeigneter Wert für eine der „Q“-Gruppen (Q<sup>1</sup> bis Q<sup>5</sup>), wenn es sich um Aryl handelt, oder für die Arylgruppe in einer „Q“-Gruppe ist beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, vorzugsweise Phenyl.

**[0022]** Ein geeigneter Wert für eine der „Q“-Gruppen (Q<sup>1</sup> oder Q<sup>3</sup>), wenn es sich um C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl handelt, oder für die C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe in einer „Q“-Gruppe ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Bicyclo[2.2.1]heptyl, und ein geeigneter Wert für eine der „Q“-Gruppen (Q<sup>1</sup> oder Q<sup>3</sup>), wenn es sich um C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl handelt, oder für die C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenylgruppe in einer „Q“-Gruppe ist beispielsweise Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl.

**[0023]** Ein geeigneter Wert für eine der „Q“-Gruppen (Q<sup>1</sup> bis Q<sup>5</sup>), wenn es sich um Heteroaryl handelt, oder für die Heteroarylgruppe in einer „Q“-Gruppe ist beispielsweise ein aromatischer 5- oder 6-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 9- oder 10-gliedriger bicyclischer Ring mit bis zu fünf unter Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen, beispielsweise Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-Triazenyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinolinyl, Chinoxalanyl, Cinnolinyl oder Naphthyridinyl.

**[0024]** Ein geeigneter Wert für eine der „Q“-Gruppen (Q<sup>1</sup> bis Q<sup>5</sup>), wenn es sich um Heterocyclyl handelt oder die Heterocyclylgruppe in einer „Q“-Gruppe ist beispielsweise ein nichtaromatischer gesättigter oder teilweise gesättigter 3- bis 10-gliedriger monocyclischer oder bicyclischer Ring mit bis zu fünf unter Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen, beispielsweise Oxiranyl, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Oxepanyl, Tetrahydrothienyl, 1,1-Dioxotetrahydrothienyl, Tetrahydrothiopyranyl, 1,1-Dioxotetrahydrothiopyranyl, Azetidanyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-Dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Dihydropyridinyl, Tetrahydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl oder Tetrahydropyrimidinyl, vorzugsweise Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl. Ein geeigneter Wert für eine derartige Gruppe mit 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten ist beispielsweise 2-Oxopyrrolidinyl, 2-Thioxopyrrolidinyl, 2-Oxoimidazolidinyl, 2-Thioxoimidazolidinyl, 2-Oxopiperidinyl, 2,5-Dioxopyrrolidinyl, 2,5-Dioxoimidazolidinyl oder 2,6-Dioxopiperidinyl.

**[0025]** Ein geeigneter Wert für eine „Q“-Gruppe, wenn es sich um Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl handelt, ist beispielsweise Heteroarylmethyl, 2-Heteroarylethyl und 3-Heteroarylpropyl. Die Erfindung umfaßt entsprechende geeignete Werte für „Q“-Gruppen, wenn beispielsweise anstelle einer Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe eine Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl- oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe vorliegt.

**[0026]** In Strukturformel I steht in der 2-Position des Chinolinrings ein Wasserstoffatom. Es versteht sich, daß die Substituenten R<sup>1</sup> nur in der 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Chinolinrings stehen können, d.h. daß die 2-Position unsubstituiert bleibt. Es versteht sich ferner, daß die Gruppe R<sup>3</sup>, die an der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe in Strukturformel I vorliegen kann, am Phenylring oder an der Methylengruppe in der 2,3-Methylendioxygruppe stehen kann. Vorzugsweise befindet sich eine Gruppe R<sup>3</sup>, die an der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe in Strukturformel I vorliegt, an deren Phenylring.

**[0027]** Geeignete Werte für jede der „R“-Gruppen (R<sup>1</sup> bis R<sup>13</sup>) oder für verschiedene Gruppen in einem Substituenten R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> sind u.a.:

Für Halogen für C<sub>1-6</sub>-Alkyl

für C<sub>2-8</sub>-Alkenyl

für C<sub>2-8</sub>-Alkinyl

für C<sub>1-6</sub>-Alkoxy

für C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy

für C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy

für C<sub>1-6</sub>-Alkylthio

für C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl

für C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl

Fluor, Chlor, Brom und Iod; Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl;

Vinyl, Isopropenyl, Allyl und But-2-enyl;

Ethynyl, 2-Propinyl und But-2-inyl;

Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und Butoxy;

Vinyloxy und Allyloxy;

Ethinyloxy und 2-Propinyloxy;

Methylthio, Ethylthio und Propylthio;

Methylsulfinyl und Ethylsulfinyl;

Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl;

für C<sub>1-6</sub>-Alkylamino

für Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino

für C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl

für N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl

für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl

für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy

für C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfamoyl

für N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl

für C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino

für C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino

für C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino

für N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino

für Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl

für C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl

Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino und Butylamino;

Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino und Diisopropylamino;

Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl;

N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl und N-Propylcarbamoyl;

N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Ethyl-N-methylcarbamoyl und N,N-Diethylcarbamoyl;

Acetyl und Propionyl;

Acetoxy und Propionyloxy;

Acetamido und Propionamido;

N-Methylacetamido und N-Methylpropionamido;

N-Methylsulfamoyl und N-Ethylsulfamoyl;

N,N-Dimethylsulfamoyl;

Methansulfonylamino und Ethansulfonylamino;

N-Methylmethansulfonylamino und N-Methylethansulfonylamino;

Acrylamido, Methacrylamido und Crotonamido;

N-Methylacrylamido und N-Methylcrotonamido;

Propiolamido;

N-Methylpropiolamido;

Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 1-Aminoethyl und 3-Aminopropyl;

Methylaminomethyl, Ethylamino-methyl, 1-Methylaminoethyl, 2-Methylaminoethyl, 2-Ethylaminoethyl und 3-Methylaminopropyl;

für Di(C <sub>1-6</sub> -alkyl)-amino-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Dimethylaminomethyl, Diethyl aminomethyl, 1-Dimethylaminoethyl, 2-Dimethylaminoethyl und 3-Dimethylaminopropyl;
für Halogen-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 1-Chlorethyl und 3-Chlorpropyl;
für Hydroxy-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl;
für C <sub>1-6</sub> -Alkoxy-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 1-Methoxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl und 3-Methoxypropyl;
für Cyano-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 1-Cyanoethyl und 3-Cyanoethyl;
für C <sub>2-6</sub> -Alkanoylamino-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Acetamidomethyl, Propionamidomethyl und 2-Acetamidoethyl; und
für C <sub>1-6</sub> -Alkoxy-carbonylamino-C <sub>1-6</sub> -alkyl	Methoxycarbonylaminoethyl, Ethoxycarbonylaminoethyl, tert.-Butoxycarbonylaminoethyl und 2-Methoxycarbonylaminoethyl.

**[0028]** Ein geeigneter Wert für (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>, wenn es sich um eine C<sub>1-3</sub>-Alkylendioxygruppe handelt, ist beispielsweise Methylendioxy oder Ethylendioxy, und die Sauerstoffatome davon besetzen benachbarte Ringpositionen.

**[0029]** Wenn, wie oben definiert, eine Gruppe R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formel Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> bildet und beispielsweise X<sup>1</sup> für eine OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-Brückengruppe steht, ist das Kohlenstoffatom, nicht das Sauerstoffatom, der OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-Brückengruppe an den Chinolinring angebunden und das Sauerstoffatom ist an die Gruppe Q<sup>1</sup> gebunden. Ähnlich ist, wenn beispielsweise eine CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formel -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> trägt und beispielsweise X<sup>3</sup> für eine C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O-Brückengruppe steht, das Kohlenstoffatom und nicht das Sauerstoffatom der C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O-Brückengruppe an die CH<sub>3</sub>-Gruppe gebunden und das Sauerstoffatom an die Gruppe Q<sup>3</sup> gebunden. Eine analoge Konvention gilt für die Anbindung der Gruppen der Formeln Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>- und -X<sup>7</sup>-Q<sup>5</sup>.

**[0030]** Wie oben definiert, können benachbarte Kohlenstoffatome in einer C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer Gruppe wie O, CON(R<sup>5</sup>) oder C=C in die Kette getrennt sein. So führt beispielsweise der Einschub einer C≡C-Gruppe in die Ethylkette in einer 2-Morpholinoethoxygruppe zu einer 4-Morpholinobut-2-inyloxygruppe und beispielsweise der Einschub einer CONH-Gruppe in die Ethylkette in einer 3-Methoxypropoxygruppe beispielsweise zu einer 2-(2-Methoxyacetamido)ethoxygruppe.

**[0031]** Wenn, wie oben definiert, eine CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position einen Substituenten, wie eine Gruppe der Formel Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, worin X<sup>2</sup> beispielsweise für NHCO steht und Q<sup>2</sup> für eine Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe steht, trägt, so gehören zu den so gebildeten Substituenten R<sup>1</sup> beispielsweise N-(Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoylvinylgruppen wie N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylvinyl oder N-(Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoylethynylgruppen wie N-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylethynyl.

**[0032]** Wenn, wie oben definiert, eine CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe einen oder mehrere Halogen- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituenten trägt, so liegen an jeder CH<sub>2</sub>-Gruppe zweckmäßigerweise 1 oder 2 Halogen- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituenten und an jeder CH<sub>3</sub>-Gruppe zweckmäßigerweise 1, 2 oder 3 derartige Substituenten vor.

**[0033]** Wenn, wie oben definiert, eine CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe einen wie oben definierten Substituenten trägt, gehören zu den so gebildeten geeigneten Substituenten R<sup>1</sup> beispielsweise hydroxysubstituierte Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, wie 2-Hydroxy-3-piperidinopropoxy und 2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy, hydroxysubstituierte Amino-C<sub>2-6</sub>-Alkoxygruppen, wie 3-Amino-2-hydroxypropoxy, hydroxysubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkoxygruppen wie 2-Hydroxy-3-methylaminopropoxy, hydroxysubstituierte Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-6</sub>-alkoxygruppen wie 3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy, hydroxysubstituierte Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkylaminogruppen wie 2-Hydroxy-3-piperidinopropylamino und 2-Hydroxy-3-morpholinopropylamino, hydroxysubstituierte Amino-C<sub>2-6</sub>-alkylaminogruppen wie 3-Amino-2-hydroxypropylamino, hydroxysubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>2-6</sub>-alkylaminogruppen wie 2-Hydroxy-3-methylaminopropylamino, hydroxysubstituierte Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>2-6</sub>-alkylaminogruppen wie 3-Dimethylamino-2-hydroxypropylamino, hydroxysubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen wie 2-Hydroxyethoxy, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen wie 2-Methoxyethoxy und 3-Ethoxypropoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylsubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-

gruppen wie 2-Methylsulfonylethoxy und heterocyclisubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppen wie 2-Morpholinoethylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl und 3-Morpholinopropylaminomethyl.

**[0034]** Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel I ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel I, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure; oder beispielsweise ein Salz einer ausreichend sauren Verbindung der Formel I, beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, wie ein Calcium- oder Magnesiumsalz, oder ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin.

**[0035]** Besondere neue erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise Chinolinderivate der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, wobei Z, m, R<sup>1</sup>, n und R<sup>3</sup> jeweils eine der oben oder in den nachstehenden Absätzen (a) bis (s) angegebenen Bedeutungen besitzen, sofern nicht anders vermerkt:

(a) Z steht für O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> oder NH;

(b) Z steht für O;

(c) Z steht für NH;

(d) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>) CO und OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, N(R<sup>5</sup>), CON(R), N(R<sup>5</sup>)CO, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind, wobei R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um N(R<sup>5</sup>) handelt, auch für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl stehen kann, und worin jede CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung oder für CO oder N(R<sup>6</sup>)CO, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, steht und Q<sup>2</sup> für Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls einen unter Hydroxy, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino und Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>7</sup>), CON(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>)CO und C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O, worin R<sup>7</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl und N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 aus einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>9</sup>), worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>10</sup>), worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(e) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Vinyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Acetamido, Propionamido, Acrylamido und Propylamido oder aus einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH, CONH, NHCO und OCH<sub>2</sub> ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Phenyl, Benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Thienyl, 1-Imida-

zoyl, 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-Imidazol-1-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,3-Triazolyl)propyl, 2-(1,2,4-Triazol)ethyl, 3-(1,2,4-Triazol)propyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)propyl, Tetrahydrofuran-3-yl, 3- oder 4-Tetrahydropyranyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Morpholino, 1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinyl, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinylmethyl, Morpholinomethyl, Piperidinomethyl, 3- oder 4-Piperidinylmethyl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, 3-Piperidin-3-ylpropyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 3-Piperidin-4-ylpropyl, 2-Homopiperidin-1-ylethyl, 3-Homopiperidin-1-ylpropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl, 4-Piperazin-1-ylpropyl, 2-Homopiperazin-1-ylethyl oder 3-Homopiperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder  $C_{2-6}$ -Alkylenkette in einem Substituenten  $R^1$  gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CONH, NHCO, CH=CH und C=C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind,

und worin jede  $CH_2=CH$ - oder  $HC\equiv C$ -Gruppe in einem Substituenten  $R^1$  an der endständigen  $CH_2$ - oder  $HC\equiv$ -Position gegebenenfalls einen unter Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 4-Methylaminobutyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl oder 4-Dimethylaminobutyl oder einer Gruppe der Formel:  $Q^2-X^2$  worin  $X^2$  für eine direkte Bindung steht oder unter CO, NHCO oder N(Me)CO ausgewählt ist und  $Q^2$  für Pyridyl, Pyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Morpholino, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl oder 4-Piperazin-1-ylbutyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede  $CH_2$ - oder  $CH_3$ -Gruppe in einem Substituenten  $R^1$  an jeder  $CH_2$ - oder  $CH_3$ -Gruppe einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido oder einer Gruppe der Formel:  $-X^3-Q^3$  worin  $X^3$  für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH, CONH, NHCO und  $CH_2O$  ausgewählt ist und  $Q^3$  für Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Morpholino, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an  $R^1$  gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 unter einer Gruppe der Formel:  $-X^4-R^8$  worin  $X^4$  für eine direkte Bindung steht oder unter O und NH ausgewählt ist und  $R^8$  für 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Ethylaminoethyl, 3-Ethylaminopropyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, Acetamidomethyl, Methoxycarbonylaminomethyl, Ethoxycarbonylaminomethyl oder tert.-Butoxycarbonylaminomethyl steht, und einer Gruppe der Formel:  $-X^5-Q^4$  worin  $X^5$  für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH oder CO ausgewählt ist und  $Q^4$  für Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperazin-1-ylmethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an  $R^1$  gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(f) m steht für 1 und die Gruppe  $R^1$  steht in 6- oder 7-Stellung oder m steht für 2, und jede Gruppe  $R^1$ , die gleich oder verschieden sein kann, steht in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung und ist unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Vinyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, Cyclopentylloxy, Cyclohexylo-

xy, Phenoxy, Benzyloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Cyclopropylmethoxy, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 3-Imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-Triazol-1-yl)propoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,4-Triazol-1-yl)propoxy, Pyrid-2-ylmethoxy, Pyrid-3-ylmethoxy, Pyrid-4-ylmethoxy, 2-Pyrid-2-ylethoxy, 2-Pyrid-3-ylethoxy, 2-Pyrid-4-ylethoxy, 3-Pyrid-2-ylpropoxy, 3-Pyrid-3-ylpropoxy, 3-Pyrid-4-ylpropoxy, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy, 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylamino, 4-Pyrrolidin-1-ylbutylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-Pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-Morpholinoethylamino, 3-Morpholinopropylamino, 4-Morpholinobutylamino, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-Piperidinoethylamino, 3-Piperidinopropylamino, 4-Piperidinobutylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Piperidin-3-ylmethylamino, 2-Piperidin-3-ylethylamino, Piperidin-4-ylmethylamino, 2-Piperidin-4-ylethylamino, 2-Homopiperidin-1-ylethylamino, 3-Homopiperidin-1-yl-propylamino, 2-Piperazin-1-ylethylamino, 3-Piperazin-1-ylpropylamino, 4-Piperazin-1-ylbutylamino, 2-Homopiperazin-1-ylethylamino oder 3-Homopiperazin-1-ylpropylamino ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CH=CH und C=C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind, und worin für den Fall, daß R<sup>1</sup> für eine Vinyl- oder Ethinylgruppe steht, der Substituent R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter N-(2-Dimethylaminoethyl)carbonyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)carbonyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 4-Methylaminobutyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl und 4-Dimethylaminobutyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter NHCO oder N(Me)CO ausgewählt ist und Q<sup>2</sup> für Imidazolylmethyl, 2-Imidazolylethyl, 3-Imidazolylpropyl, Pyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, 3-Pyridylpropyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, Piperazin-1-yl-methyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl oder 4-Piperazin-1-ylbutyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Fluor- oder Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-Nmethylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Phenyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyridyl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbonyl, Methyl, Ethyl, N-Methylcarbonyl, N,N-Dimethylcarbonyl und Methoxy ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-yl-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(g) m steht für 1 und die Gruppe R<sup>1</sup> steht in 6- oder 7-Stellung und ist unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, Benzyloxy, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Pipe-

ridin-4-ylethoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy oder 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy ausgewählt, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino und Acetoxy ausgewählten Substituenten trägt, und worin jede Phenyl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(h) n steht für 0;

(i) n steht für 1 oder 2 und die Gruppen R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, stehen in 5- und/oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe und sind unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt;

(j) n steht für 1 oder 2 und die Gruppen R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, stehen in 5- und/oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe und sind unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Isopropenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt;

(k) n steht für 1 und die Gruppe R<sup>3</sup> steht in 5- und/oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe, insbesondere in der 6-Stellung, und ist unter Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt;

(l) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)CO und OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, N(R<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind, wobei R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um N(R<sup>5</sup>) handelt, auch für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl stehen kann, und worin jede CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter Carbamoyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung oder für CO oder N(R<sup>6</sup>)CO, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, steht und Q<sup>2</sup> für Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Halogengruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino und Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>6</sup>), CON(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>)CO und C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O, worin R<sup>7</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)carbamoyl und C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 aus einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>9</sup>), worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>10</sup>) und CO, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind,

trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(m) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Vinyl, Allyl, But-3-enyl, Pent-4-enyl, Hex-5-enyl, Ethinyl, 2-Propinyl, But-3-inyl, Pent-4-inyl, Hex-5-inyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Allyloxy, But-3-enyloxy, Pent-4-enyloxy, Hex-5-enyloxy, Ethinyloxy, 2-Propinyloxy, But-3-inyloxy, Pent-4-inyloxy, Hex-5-inyloxy, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-propylamino, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Acetamido, Propionamido, Acrylamido und Propiolamido oder aus einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>- worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH, CONH, NHCO und OCH<sub>2</sub> ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Phenyl, Benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Thienyl, 1-Imidazolyl, 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-Imidazol-1-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,3-Triazolyl)propyl, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl), 3-(1,2,4-Triazolylpropyl), 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)propyl, Tetrahydrofuran-3-yl, 3- oder 4-Tetrahydropyranyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Morpholino, 1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinyl, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinylmethyl, Morpholinomethyl, Piperidinomethyl, 3- oder 4-Piperidinylmethyl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, 3-Piperidin-3-ylpropyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 3-Piperidin-4-ylpropyl, 2-Homopiperidin-1-ylethyl, 3-Homopiperidin-1-ylpropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl, 4-Piperazin-1-ylbutyl, 2-Homopiperazin-1-ylethyl oder 3-Homopiperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, N(Me), CONH, NHCO, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind,

und worin jede CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 4-Methylaminobutyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl oder 4-Dimethylaminobutyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter CO, NHCO oder N(Me)CO ausgewählt ist und Q<sup>2</sup> für Pyridyl, Pyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Morpholino, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl oder 4-Piperazin-1-ylbutyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe eine oder mehrere Fluor- oder Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH, CONH, NHCO und CH<sub>2</sub>O ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Morpholino, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Allyl, 2-Propinyl, Methoxy, Methylsulfonyl, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl und Acetyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 unter einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und NH ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Ethylaminoethyl, 3-Ethylaminopropyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, Acetamidomethyl, Methoxycarbonylaminomethyl, Ethoxycarbonylaminomethyl oder tert.-Butoxycarbonylaminomethyl steht, und einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH und

CO ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Pyrrolidin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperazin-1-ylmethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl, welche jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(n) m steht für 1 und die Gruppe R<sup>1</sup> steht in 5-, 6- oder 7-Stellung oder m steht für 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, steht in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung und ist unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Vinyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentyloxy, But-3-enyloxy, Pent-4-enyloxy, Hex-5-enyloxy, But-3-inyloxy, Pent-4-inyloxy, Hex-5-inyloxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, Cyclobenzyloxy, Cyclohexyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Cyclopropylmethoxy, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 3-Imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-Triazol-1-yl)propoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,4-Triazol-1-yl)propoxy, Pyrid-2-ylmethoxy, Pyrid-3-ylmethoxy, Pyrid-4-ylmethoxy, 2-Pyrid-2-ylethoxy, 2-Pyrid-3-ylethoxy, 2-Pyrid-4-ylethoxy, 3-Pyrid-2-yl-propoxy, 3-Pyrid-3-ylpropoxy, 3-Pyrid-4-ylpropoxy, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-yl-ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy, 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylamino, 4-Pyrrolidin-1-ylbutylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-Pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-Morpholinoethylamino, 3-Morpholinopropylamino, 4-Morpholinobutylamino, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-Piperidinoethylamino, 3-Piperidinopropylamino, 4-Piperidinobutylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Piperidin-3-ylmethylamino, 2-Piperidin-3-ylethylamino, Piperidin-4-ylmethylamino, 2-Piperidin-4-ylethylamino, 2-Homopiperidin-1-ylethylamino, 3-Homopiperidin-1-ylpropylamino, 2-Piperazin-1-ylethylamino, 3-Piperazin-1-ylpropylamino, 4-Piperazin-1-ylbutylamino, 2-Homopiperazin-1-ylethylamino oder 3-Homopiperazin-1-ylpropylamino ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, N(Me), CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind,

und worin für den Fall, daß R<sup>1</sup> für eine Vinyl- oder Ethinylgruppe steht, der Substituent R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter N-(2-Dimethylaminoethyl)carbonyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)carbonyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 4-Methylaminobutyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl und 4-Dimethylaminobutyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter NHCO oder N(Me)CO ausgewählt ist und Q<sup>2</sup> für Imidazolylmethyl, 2-Imidazolylethyl, 3-Imidazolylpropyl, Pyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, 3-Pyridylpropyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, Piperazin-1-yl-methyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl oder 4-Piperazin-1-ylbutyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Fluor- oder Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Phenyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyridyl- oder Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbonyl, Methyl, Ethyl, N-Methylcarbonyl, N,N-Dimethylcarbonyl und Methoxy ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-ylgruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit Allyl, 2-Propinyl, Methylsulfonyl, Acetyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyr-

rolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(o) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> unter O, N(R<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)CO und OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycl oder Heterocycl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, oder X<sup>1</sup> steht für eine direkte Bindung und Q<sup>1</sup> für Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Heterocycl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, ausgewählt,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, N(R<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind, wobei R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um N(R<sup>5</sup>) handelt, auch für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl stehen kann,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Halogengruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>6</sup>), CON(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>)CO und C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>O, worin R<sup>7</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocycl oder Heterocycl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)carbamoyl und C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 aus einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>9</sup>), worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>10</sup>) und CO, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Heterocycl oder Heterocycl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(p) m steht für 1 oder 2, und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, ist unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, Acetamido, Propionamido, Acrylamido und Propiolamido oder aus einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> unter O, NH, CONH, NHCO und OCH<sub>2</sub> ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Phenyl, Benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Thienyl, 1-Imidazolyl, 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-Imidazol-1-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,3-Triazolyl)propyl, 2-(1,2,4-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,4-Triazolyl)propyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)propyl, Tetrahydrofuran-3-yl, 3- oder 4-Tetrahydrofuranpyranyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Morpholino, 1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinyl, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinylmethyl, Morpholinomethyl, Piperidinomethyl, 3- oder 4-Piperidinylmethyl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, 3-Piperidin-3-ylpropyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 3-Piperidin-4-ylpropyl, 2-Homopiperidin-1-ylethyl, 3-Homopiperidin-1-ylpropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl, 4-Piperazin-1-ylbutyl, 2-Homopiperazin-1-ylethyl oder 3-Homopiperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählt, oder worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht und Q<sup>1</sup> für Benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Imidazol-1-ylethyl, 3-Imidazol-1-ylpropyl, 2-(1,2,3-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,3-Triazolyl)propyl, 2-(1,2,4-Triazolyl)ethyl, 3-(1,2,4-Triazolyl)propyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2-(2-, 3- oder 4-Pyridyl)ethyl, 3-(2-, 3- oder 4-Pyri-

dyl)propyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinylmethyl, Morpholinomethyl, Piperidinomethyl, 3- oder 4-Piperidinylmethyl, 1-, 3- oder 4-Homopiperidinylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-Pyrrolidin-1-ylbutyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 4-Morpholinobutyl, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethyl, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 4-Piperidinobutyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, 3-Piperidin-3-ylpropyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 3-Piperidin-4-ylpropyl, 2-Homopiperidin-1-ylethyl, 3-Homopiperidin-1-ylpropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl, 3-Piperazin-1-ylpropyl, 4-Piperazin-1-ylbutyl, 2-Homopiperazin-1-ylethyl oder 3-Homopiperazin-1-ylpropyl steht,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CONH, NHCO, CH=CH und C=C ausgewählten Gruppe in die Kette getrennt sind,

und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe eine oder mehrere Fluor- oder Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, NH, CONH, NHCO und CH<sub>2</sub>O ausgewählt ist und Q<sup>3</sup> für Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Morpholino, Piperidino, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-2-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperidin-3-ylmethyl, 2-Piperidin-3-ylethyl, Piperidin-4-ylmethyl, 2-Piperidin-4-ylethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Allyl, 2-Propinyl, Methoxy, Methylsulfonyl, N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl und Acetyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 unter einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und NH ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Ethylaminoethyl, 3-Ethylaminopropyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, Acetamidomethyl, Methoxycarbonylaminomethyl, Ethoxycarbonylaminomethyl oder tert.-Butoxycarbonylaminomethyl steht, und einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und NH ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, Piperazin-1-ylmethyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl, welche jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(q) m für 1 steht und die Gruppe R<sup>1</sup> in 5-, 6- oder 7-Stellung steht oder m für 2 steht und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung steht und R<sup>1</sup> unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentyloxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Cyclopropylmethoxy, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 3-Imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-Triazol-1-yl)propoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,4-Triazol-1-yl)propoxy, Pyrid-2-ylmethoxy, Pyrid-3-ylmethoxy, Pyrid-4-ylmethoxy, 2-Pyrid-2-ylethoxy, 2-Pyrid-3-ylethoxy, 2-Pyrid-4-ylethoxy, 3-Pyrid-2-ylpropoxy, 3-Pyrid-3-ylpropoxy, 3-Pyrid-4-ylpropoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy, 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylamino, 4-Pyrrolidin-1-ylbutylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Pyrrolidin-2-ylmethylamino, 2-Pyrrolidin-2-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-2-ylpropylamino, 2-Morpholinoethylamino, 3-Morpholinopropylamino, 4-Morpholinobutylamino, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethylamino, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propylamino, 2-Piperidinoethylamino, 3-Piperidinopropylamino, 4-Piperidinobutylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Piperidin-3-ylmethylamino, 2-Piperidin-3-ylethylamino, Piperidin-4-ylmethylamino, 2-Piperidin-4-ylethylamino, 2-Homopiperidin-1-ylethylamino, 3-Homopiperi-

din-1-ylpropylamino, 2-Piperazin-1-ylethylamino, 3-Piperazin-1-ylpropylamino, 4-Piperazin-1-ylbutylamino, 2-Homopiperazin-1-ylethylamino oder 3-Homopiperazin-1-ylpropylamino ausgewählt ist, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, N(Me), CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Fluor- oder Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diisopropylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, Acetoxy, Acetamido und N-Methylacetamido ausgewählten Substituenten trägt,

und worin jede Phenyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyridyl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, N,N-Dimethylcarbanoyl N-Methylcarbamoyl, und Methoxy ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-ylgruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit Allyl, 2-Propinyl, Methylsulfonyl, Acetyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-2-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt;

(r) n steht für 1 oder 2, und die Gruppen R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, stehen in der 4-, 5- und/oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe und sind unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl und C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonoyl oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>6</sup>-R<sup>11</sup> worin X<sup>6</sup> für eine direkte Bindung steht und R<sup>11</sup> für Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Di-[C<sub>1-6</sub>-alkyl]amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>7</sup>-Q<sup>5</sup> worin X<sup>7</sup> für eine direkte Bindung steht und Q<sup>5</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, ausgewählt; und

(s) n steht für 1 oder 2, und die Gruppen R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, stehen in der 4-, 5- und/oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe und sind unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, 1-Propinyl, Methoxy, Methylthio, Methylsulfanyl, Methylsulfonoyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Phenyl, Benzyl, 5-Isoxazolyl und Morpholinomethyl ausgewählt.

**[0036]** Weitere besondere neue erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise Chinolinderivate der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, wobei Z, m, R<sup>1</sup>, n und R<sup>3</sup> jeweils eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sofern nicht anders vermerkt, mit der Maßgabe, daß:

(A) Substituenten R<sup>1</sup> nur in 5-, 6- und/oder 7-Stellung am Chinolinring stehen können, d.h. die 2- und 8-Stellung unsubstituiert bleibt; oder

(B) Substituenten R<sup>1</sup> nur in 6- und/oder 7-Stellung am Chinolinring stehen können, d.h. die 2-, 5- und 8-Stellung unsubstituiert bleibt.

**[0037]** Eine besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin:

Z für O oder NH steht;

m für 1 steht und die Gruppe R<sup>1</sup> in 5-, 6- oder 7-Stellung steht oder m für 2 steht und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung steht und R<sup>1</sup> unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pent-4-inyloxy, Hex-5-inyloxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-yl-butoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy und 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy ausgewählt ist,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, N(Me), CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino und Acetoxy ausgewählten Substituenten trägt;

und worin jede Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-yl-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit Allyl, Methylsulfonyl, Acetyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt; und

n für 0 oder 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0038]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> in 6-Stellung steht und unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und Propoxy ausgewählt ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Hydroxybutoxy, 2-Methoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 4-Methoxybutoxy, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy, 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 4-Diethylaminobutoxy, 2-Diisopropylaminoethoxy, 3-Diisopropylaminopropoxy, 4-Diisopropylaminobutoxy, 2-(N-Isopropyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isopropyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Allylamino)ethoxy, 3-(N-Allylamino)propoxy, 2-(N-Allyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Allyl-N-methylamino)propoxy, 2-(N-Prop-2-nylamino)ethoxy, 3-(N-Prop-2-nylamino)propoxy, 2-(N-Methyl-N-prop-2-nylamino)ethoxy, 3-(N-Methyl-N-prop-2-nylamino)propoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Allylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Allylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethoxy, 2-Chlorethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy und 3-Methylsulfonylpropoxy ausgewählt ist,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxyl- oder Acetoxygruppe trägt,

und worin jede Heterocyclylgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Fluor, Hydroxy, Methyl und Oxo ausgewählte Substituenten trägt, und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0039]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 4-Diethylaminobutoxy, 2-Diisopropylaminoethoxy, 3-Diisopropylaminopropoxy, 4-Diisopropylaminobutoxy, 2-(N-Isopropyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isopropyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Isobutyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isobutyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isobutyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Allyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Allyl-N-methylamino)propoxy, 2-(N-Prop-2-ynylamino)ethoxy, 3-(N-Prop-2-ynylamino)propoxy, 2-(N-Methyl-N-prop-2-ynylamino)ethoxy, 3-(N-Methyl-N-prop-2-ynylamino)propoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-yl-methoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-4-ylmethoxy 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 4-Homopiperidin-1-ylbutoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Allylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Allylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(2-Piperazin-1-ylethoxy)ethoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 2-Chlorethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-Tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-Tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 2-Pyrrol-1-ylethoxy, 3-Pyrrol-1-ylpropoxy, 2-(2-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(2-Pyridyloxy)propoxy, 2-(3-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(3-Pyridyloxy)propoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(4-Pyridyloxy)propoxy, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy und 4-Pyridylmethoxy ausgewählt ist,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe trägt,

und worin jede Heteroarylgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Chlor, Cyano, Hydroxy und Methyl ausgewählte Substituenten trägt und jede Heterocyclylgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Fluor, Hydroxy, Methyl und Oxo ausgewählte Substituenten trägt, und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 6-Stellung der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0040]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, Piperidin-3-yl-methoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-yl-methoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 3-Pyridylmethoxy und 2-Cyanopyrid-4-ylmethoxy ausgewählt ist und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 6-Stellung der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0041]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter Hydroxy, Methoxy, 2-Bromethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Hydroxy-3-methoxypropoxy, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy, 2-Prop-2-ynylaminoethoxy, 2-(N-Methyl-N-prop-2-ynylamino)ethoxy, 3-(N-Me-

thyl-N-prop-2-inylamino)propoxy, 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)propoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(3-Fluorpyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(2,5-Dimethyl-3-pyrrolin-1-yl)propoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy, 2-Fluor-3-morpholinopropoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 3-Piperidinopropoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-(4-Fluorpiperidin-1-yl)propoxy, 3-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)propoxy, 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)propoxy, 2-Fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)propoxy, 4-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)butoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Allylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)butoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-Chlorpropoxy und 3-Bromopropoxy ausgewählt ist; und n für 0, 1 oder 2 steht und jede Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Hydroxymethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Cyanoethyl, Dimethylaminomethyl, Phenyl, Benzyl, 5-Oxazolyl und Morpholinomethyl ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0042]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 1 steht und die Gruppe R<sup>1</sup> in 6- oder 7-Stellung steht oder m für 2 steht und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung steht und R<sup>1</sup> unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy und 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy ausgewählt ist, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino und Acetoxy ausgewählten Substituenten trägt; und worin jede Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-yl-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt; und n für 0 oder 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0043]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> in 6-Stellung steht und unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und Propoxy ausgewählt ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 4-Diethylaminobutoxy, 2-Diisopropylaminoethoxy, 3-Diisopropylaminopropoxy, 4-Diisopropylaminobutoxy, 2-(N-Isopropyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isopropyl-N-methylamino)butoxy, 2-Pyrroli-

din-1-yl-ethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-yl-butoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 2-Chlorethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy und 3-Methylsulfonylpropoxy ausgewählt ist,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxyl- oder Acetoxygruppe trägt,

und worin jede Heterocyclgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt, und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup> in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methyldioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0044]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 4-Diethylaminobutoxy, 2-Diisopropylaminoethoxy, 3-Diisopropylaminopropoxy, 4-Diisopropylaminobutoxy, 2-(N-Isopropyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isopropyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Isobutyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isobutyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isobutyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Allyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Allyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Allyl-N-methylamino)butoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 4-Homopiperidin-1-ylbutoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(2-Piperazin-1-ylethoxy)ethoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 2-Chlorethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-Tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-Tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 2-Pyrrol-1-ylethoxy, 3-Pyrrol-1-ylpropoxy, 2-(2-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(2-Pyridyloxy)propoxy, 2-(3-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(3-Pyridyloxy)propoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(4-Pyridyloxy)propoxy, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy und 4-Pyridylmethoxy ausgewählt ist,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe trägt,

und worin jede Heteroarylgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Chlor, Cyano, Hydroxy und Methyl ausgewählte Substituenten trägt und jede Heterocyclgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Hydroxy, Methyl und Oxo ausgewählte Substituenten trägt, und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup> in 6-Stellung der 2,3-Methyldioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0045]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Pi-

peridinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, Piperidin-3-yl-methoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-yl-methoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanoethylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 3-Pyridylmethoxy und 2-Cyanopyrid-4-ylmethoxy ausgewählt ist; und

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup> in 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0046]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: Z für NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy oder 3-Chlorpropoxy ausgewählt ist,

n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup> eine Chlor- oder Bromgruppe in 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0047]** Eine besondere erfindungsgemäße Verbindung ist beispielsweise ein Chinolinderivat der Formel I, ausgewählt unter:

4-(6-Chlor-2,3-methylenedioxyanilino)-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin und

4-(6-Chlor-2,3-methylenedioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0048]** Weitere besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise die nachstehend in den Beispielen 4(1) bis 4(9), 4(11), 4(12), 4(14), 4(27), 10(1) bis 10(3), 10(16), 14 und 15 beschriebnen Chinolinderivate der Formel I.

**[0049]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin:

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> in 5-Stellung steht und unter Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrothien-3-yloxy, 1,1-Dioxotetrahydrothien-3-yloxy, Tetrahydrothiopyran-4-yloxy, 1,1-Dioxotetrahydrothiopyran-4-yloxy, N-Methylazetidin-3-yloxy, N-Ethylazetidin-3-yloxy, N-Isopropylazetidin-3-yloxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yl-oxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 3-Piperidinyloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, 4-Piperidinyloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, N-Allylpiperidin-4-yloxy, N-Prop-2-inylpiperidin-4-yloxy, N-Acetylpiperidin-4-yloxy, N-Methylsulfonylpiperidin-4-yloxy, N-(2-Methoxyethyl)piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy und Cyclohexyloxy ausgewählt ist

und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isobutoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Benzyloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 2-Homopiperidin-1-yl-ethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-yl-ethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-[(2S)-2-Carbamoylpyrrolidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2S)-2-(N-Methylcarbamoylpyrrolidin-1-yl)]ethoxy, 2-[(2S)-2-(N,N-Dimethylcarbamoylpyrrolidin-1-yl)]ethoxy, 2-Tetrahydropyran-4-ylethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 4-Pyridylmethoxy und 3-Cyanopyrid-4-ylmethoxy ausgewählt ist;

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe trägt,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe trägt,

n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0050]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> in 5-Stellung steht und unter Tetrahydropyran-4-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, 4-Piperidinyloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-4-ylmethoxy und N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy ausgewählt ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter Methoxy, Benzyloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy und 3-Methylsulfonylpropoxy ausgewählt ist; n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 6-Stellung der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom, ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0051]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist ein Chinolinderivat der Formel I, worin: m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> in 5-Stellung steht und unter Tetrahydropyran-4-yloxy, 4-Piperidinyloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-4-ylmethoxy und N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy ausgewählt ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Isobutoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Benzyloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, Piperidin-4-ylmethoxy und N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy ausgewählt ist; n für 0 steht oder n für 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 6-Stellung der 2,3-Methylendioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom, ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

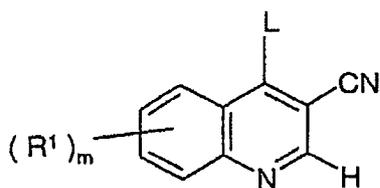
**[0052]** Eine weitere besondere erfindungsgemäße Verbindung ist beispielsweise ein Chinolinderivat der Formel I, ausgewählt unter:

4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-methoxy-5-(N-Methylpiperidin-4-yloxy)chinolin,  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin,  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin,  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin,  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin,  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-(2-piperidinoethoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin und  
 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-3-cyano-7-(N-methylpiperidin-4-ylmethoxy)-5-tetrahydropyran-4-yloxychinolin

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

**[0053]** Zur Herstellung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon kann man sich jedes Verfahrens bedienen, das bekanntlich zur Herstellung von chemisch verwandten Verbindungen geeignet ist. Derartige Verfahren bilden ein weiteres Merkmal der Erfindung, wenn sie zur Herstellung eines Chinolinderivats der Formel I angewandt werden, und werden an Hand der folgenden repräsentativen Verfahrensvarianten erläutert, wobei m, R<sup>1</sup>, Z, n und R<sup>3</sup> eine der oben definierten Bedeutungen aufweisen, sofern nicht anders vermerkt. Die benötigten Ausgangsstoffe sind nach Standardmethoden der organischen Chemie erhältlich. Die Herstellung derartiger Ausgangsstoffe wird in Verbindung mit den folgenden repräsentativen Verfahrensvarianten und in den beigefügten Beispielen beschrieben. Alternativ dazu sind die benötigten Ausgangsstoffe in Anlehnung an die erläuterten Methoden nach Verfahrensweisen erhältlich, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören.

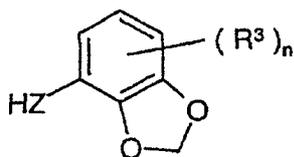
(a) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin Z für eine O-, S- oder N(R<sup>2</sup>)-Gruppe steht, Umsetzung eines Chinolins der Formel II



II

worin L für eine austauschbare Gruppe steht und m und R<sup>1</sup> eine der oben definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel

III



III

worin Z für O, S oder N(R<sup>2</sup>) steht und n, R<sup>3</sup> und R<sup>2</sup> eine der oben definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, umgesetzt, und nachfolgende Abspaltung jeder vorhandenen Schutzgruppe mit üblichen Mitteln.

**[0054]** Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Säure oder in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Als Säure eignet sich beispielsweise eine anorganische Säure, wie beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure. Als Base eignen sich beispielsweise eine organische Aminbase, wie beispielsweise Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, oder beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -hydroxid, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder beispielsweise ein Alkalimetallhydrid, beispielsweise Natriumhydrid.

**[0055]** Als austauschbare Gruppe L eignet sich beispielsweise eine Halogen-, Alkoxy-, Aryloxy- oder Sulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methoxy-, Phenoxy-, Pentafluorphenoxy-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, beispielsweise eines Alkohols oder Esters, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Essigsäureethylester, eines halogenierten Lösungsmittels, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, eines Ethers, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, eines aromatischen Lösungsmittels, wie Toluol, oder eines dipolar aprotischen Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 250°C, vorzugsweise im Bereich von 0 bis 120°C.

**[0056]** In der Regel kann das Chinolin der Formel II in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat oder Natriumhexamethyldisilazan, bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 150°C, vorzugsweise im Bereich von bzw. 0 bis 70°C, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

**[0057]** Bei diesem Verfahren kann das Chinolinderivat der Formel I in Form der freien Base oder auch in Form eines Salzes mit einer Säure der Formel H-L, worin L die oben definierte Bedeutung besitzt, erhalten werden. Will man aus dem Salz die freie Base erhalten, so kann man das Salz mit einer geeigneten Base behandeln, beispielsweise einer organischen Aminbase, wie beispielsweise Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, oder beispielsweise einem Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -hydroxid, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid.

**[0058]** Schutzgruppen können im allgemeinen unter allen Gruppen, die in der Literatur beschrieben oder dem Fachmann als für den Schutz der betreffenden Gruppe geeignet bekannt sind, ausgewählt und nach üblichen Verfahren eingeführt werden. Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren, das in der Literatur beschrieben oder dem Fachmann als für die Abspaltung der betreffenden Schutzgruppe geeignet bekannt ist, abgespalten werden, wobei derartige Verfahren so gewählt werden, daß die Abspaltung der Schutzgruppe unter minimaler Störung von an anderer Stelle im Molekül vorhandenen Gruppen erfolgt.

**[0059]** Der Zweckmäßigkeit halber werden nachstehend spezielle Beispiele für Schutzgruppen aufgeführt, wobei „Nieder“, wie beispielsweise in Niederalkyl, bedeutet, daß die so bezeichnete Gruppe vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome aufweist. Es versteht sich, daß diese Beispiele nicht erschöpfend sind. Wenn spezielle Beispiele für Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen unten aufgeführt werden, so sind diese ebenfalls nicht erschöpfend. Die Verwendung von nicht speziell aufgeführten Schutzgruppen und Entschützungsverfahren fällt natürlich in den Schutzbereich der Erfindung.

**[0060]** Bei einer Carboxyschutzgruppe kann es sich um einen Rest eines esterbildenden aliphatischen oder arylaliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Silanols handeln (wobei der Alkohol bzw. das Silanol vorzugsweise 1–20 Kohlenstoffatome enthält). Beispiele für Carboxyschutzgruppen sind gerade oder verzweigt-kettige C<sub>1-12</sub>-Alkylgruppen (beispielsweise Isopropyl und tert.-Butyl); Niederalkoxyniederalkylgruppen (z.B. Me-

thoxymethyl, Ethoxymethyl und Isobutoxymethyl); Niederacyloxyniederalkylgruppen (beispielsweise Acetoxymethyl, Propionyloxymethyl, Butyryloxymethyl und Pivaloyloxymethyl); Niederalkoxycarbonyloxyniederalkylgruppen (beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl und 1-Ethoxycarbonyloxyethyl); Arylniederalkylgruppen (beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, Benzhydriyl und Phthalidyl); Tri(niederalkyl)silylgruppen (beispielsweise Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl); Tri(niederalkyl)silyl-Niederalkylgruppen (beispielsweise Trimethylsilylethyl); und C<sub>2-6</sub>-Alkenylgruppen (beispielsweise Allyl). Zu den für die Abspaltung von Carboxyschutzgruppen besonders gut geeigneten Methoden gehören beispielsweise die säure-, basen-, metall- oder enzymkatalysierte Spaltung.

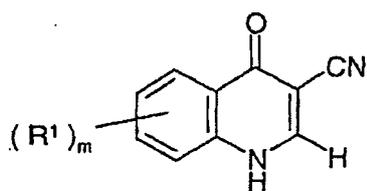
**[0061]** Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind Niederalkylgruppen (beispielsweise tert.-Butyl), Niederalkenylgruppen (beispielsweise Allyl); Niederalkanoylgruppen (beispielsweise Acetyl); Niederalkoxycarbonylgruppen (beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl); Niederalkenylloxycarbonylgruppen (beispielsweise Allyloxycarbonyl); Arylniederalkoxycarbonylgruppen (beispielsweise Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl und 4-Nitrobenzyloxycarbonyl); Tri(niederalkyl)silylgruppen (beispielsweise Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl) und Arylniederalkylgruppen (beispielsweise Benzyl).

**[0062]** Beispiele für Aminoschutzgruppen sind Formyl, Arylniederalkylgruppen (beispielsweise Benzyl und substituiertes Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl und 2,4-Dimethoxybenzyl, und Triphenylmethyl); Di-4-anisylmethyl- und -furylmethylgruppen; Niederalkoxycarbonylgruppen (beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl); Niederalkenylloxycarbonylgruppen (beispielsweise Allyloxycarbonyl); Arylniederalkoxycarbonylgruppen (beispielsweise Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl und 4-Nitrobenzyloxycarbonyl); Trialkylsilylgruppen (beispielsweise Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl); Alkylidengruppen (beispielsweise Methyliden), Benzylidengruppen und substituierte Benzylidengruppen.

**[0063]** Zu den für die Abspaltung von Hydroxy- und Aminoschutzgruppen geeigneten Methoden gehören beispielsweise die säure-, basen-, metall- oder enzymkatalysierte Hydrolyse für Gruppen wie 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, die Hydrierung für Gruppen wie Benzyl und die photolytische Abspaltung für Gruppen wie 2-Nitrobenzyloxycarbonyl.

**[0064]** Der Leser wird für allgemeine Hinweise zu Reaktionsbedingungen und Reagenzien auf *Advanced Organic Chemistry*, 4. Auflage, von J. March, Verlag John Wiley & Sons 1992, und für allgemeine Hinweise zu Schutzgruppen auf *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, von T. Green et al., ebenfalls Verlag John Wiley & Sons, verwiesen.

**[0065]** Chinolin-Ausgangsstoffe der Formel II sind nach herkömmlichen Verfahrensweisen erhältlich, wie z.B. gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 98/43960 und WO 00/68201. So kann man beispielsweise ein 1,4-Dihydrochinolin-4-on der Formel IV



IV

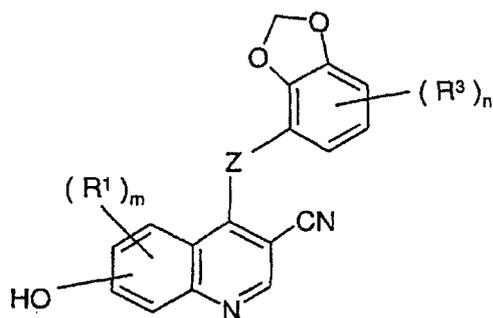
worin m und R<sup>1</sup> eine der oben definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorylchlorid oder einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Triphenylphosphin, umsetzen und danach gegebenenfalls jede vorhandene Schutzgruppe mit üblichen Mitteln abspalten.

**[0066]** Das so erhaltene 4-Chlorchinolin kann gegebenenfalls durch Umsetzung mit Pentafluorphenol in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat, und in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, in ein 4-Pentafluorphenoxychinolin umgewandelt werden.

**[0067]** 2,3-Methylendioxyanilino-Ausgangsstoffe (Formel III, beispielsweise wenn Z für NH steht) und 2,3-Methylendioxyphenol-Ausgangsstoffe (Formel III, wenn Z für O steht) sind nach herkömmlichen Verfahren erhältlich, wie in den Beispielen illustriert. Entsprechende 2,3-Methylendioxythiophenol-Ausgangsstoffe (Formel III, wenn Z für S steht) sind nach herkömmlichen Verfahren erhältlich.

(b) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin mindestens eine Gruppe R<sup>1</sup> für eine Gruppe der Formel Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin Q<sup>1</sup> für eine Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl- oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-

gruppe steht und  $X^1$  für ein Sauerstoffatom steht, Kupplung eines Chinolins der Formel V



V

worin  $m$ ,  $R^1$ ,  $Z$ ,  $n$  und  $R^3$  eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einem entsprechenden Alkohol, worin jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten Dehydratisierungsmittels, und nachfolgende Abspaltung jeder vorhandenen Schutzgruppe mit üblichen Mitteln.

**[0068]** Als Dehydratisierungsmittel eignet sich beispielsweise ein Carbodiimid-Reagenz, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, oder eine Mischung aus einer Azoverbindung, wie Diethyl- oder Di-tert.-butylazodicarboxylat und einem Phosphin, wie Triphenylphosphin. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, beispielsweise eines halogenierten Lösungsmittels, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur.

**[0069]** Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, beispielsweise eines halogenierten Lösungsmittels, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur.

(c) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für eine aminosubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe (wie 2-Homopiperidin-1-ylethoxy oder 3-Dimethylaminopropoxy) steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  für eine halogensubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe steht, mit einer Heterocycl-Verbindung oder einem entsprechenden Amin.

**[0070]** Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels oder Trägers gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur.

(d) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für eine Hydroxylgruppe steht, Spaltung eines Chinolinderivats der Formel I, worin  $R^1$  für eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy- oder Arylmethoxygruppe steht.

**[0071]** Die Spaltungsreaktion kann zweckmäßigerweise nach einer der vielen für eine derartige Transformation bekannten Verfahrensweisen durchgeführt werden. Beispielsweise kann man die Spaltungsreaktion einer Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  für eine  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe steht, durch Behandlung des Chinolinderivats mit einem Alkalimetall- $C_{1-6}$ -Alkylsulfid, wie Natriumethanthiolat, oder beispielsweise durch Behandlung mit einem Alkalimetalldiarylphosphid, wie Lithiumdiphenylphosphid, durchführen. Alternativ dazu kann man die Spaltungsreaktion zweckmäßigerweise beispielsweise durch Behandlung des Chinolinderivats mit einem Bor- oder Aluminiumtrihalogenid, wie Bortribromid, durchführen. Die Spaltungsreaktion einer Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  für eine Arylmethoxygruppe steht, kann beispielsweise durch Hydrierung des Chinolinderivats in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators, wie Palladium, oder durch Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise Trifluoressigsäure, durchgeführt werden. Derartige Reaktionen werden vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur, durchgeführt.

(e) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe  $R^1$  eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, Spaltung der entsprechenden Verbindung der Formel I, worin die Gruppe  $R^1$  eine geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält.

**[0072]** Geeignete Schutzgruppen für eine Aminogruppe sind beispielsweise alle oben für eine Aminogruppe aufgeführten Schutzgruppen. Geeignete Methoden zur Abspaltung derartiger Aminoschutzgruppen sind ebenfalls oben aufgeführt. Eine geeignete Schutzgruppe ist insbesondere eine Niederalkoxycarbonylgruppe, wie

eine tert.-Butoxycarbonylgruppe, die unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen, wie unter säurekatalysierter Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart von Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann.

(f) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylaminogruppe enthält, Alkylierung eines Chinolinderivats der Formel I, worin die Gruppe R<sup>1</sup> eine Hydroxylgruppe bzw. eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base gemäß obiger Definition.

**[0073]** Als Alkylierungsmittel eignen sich beispielsweise alle in der Technik für die Alkylierung von Hydroxy zu gegebenenfalls substituiertem Alkoxy oder für die Alkylierung von Amino zu gegebenenfalls substituiertem Alkylamino bekannten Mittel, beispielsweise ein gegebenenfalls substituiertes Alkylhalogenid, beispielsweise ein gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkylchlorid, -bromid oder -iodid, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base gemäß obiger Definition, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 140°C, zweckmäßigerweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur.

**[0074]** Zweckmäßigerweise kann man zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylaminogruppe enthält, eine reduktive Aminierungsreaktion anwenden. So kann man beispielsweise zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine N-Methylgruppe enthält, die entsprechende Verbindung mit einer N-H-Gruppe in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Formaldehyd umsetzen. Als Reduktionsmittel eignet sich beispielsweise ein Hydrid-Reduktionsmittel, beispielsweise ein Alkalimetallaluminiumhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, oder vorzugsweise ein Alkalimetallborhydrid, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriethylborhydrid, Natriumtrimethoxyborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran und Diethylether für die kräftigeren Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid, und beispielsweise mit Methylenchlorid oder einem protischen Lösungsmittel, wie Methanol und Ethanol, für die weniger kräftigen Reduktionsmittel, wie Natriumtriacetoxyborhydrid und Natriumcyanoborhydrid. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 80°C, zweckmäßigerweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur, durchgeführt.

(g) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> für eine amino-hydroxy-disubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe (wie 2-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy oder 3-[N-Allyl-N-methylamino]-2-hydroxypropoxy) steht, Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin die Gruppe R<sup>1</sup> eine epoxysubstituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe enthält, mit einer Heterocyclylverbindung oder einem geeigneten Amin.

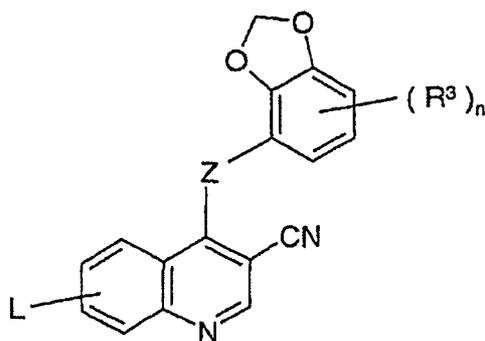
**[0075]** Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Verdünnungsmittels oder Trägers gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur.

(h) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe R<sup>1</sup> eine Hydroxylgruppe enthält, Spaltung der entsprechenden Verbindung der Formel I, worin die Gruppe R<sup>1</sup> eine geschützte Hydroxylgruppe enthält. Als Schutzgruppen für eine Hydroxylgruppe eignen sich beispielsweise alle oben beschriebenen Schutzgruppen. Geeignete Methoden zur Abspaltung derartiger Hydroxyschutzgruppen sind ebenfalls oben beschrieben. Insbesondere ist eine geeignete Schutzgruppe eine Niederalkanoylgruppe, wie eine Acetylgruppe, die unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen, wie unter basenkatalysierten Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Ammoniak, abgespalten werden kann.

(i) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin Z für eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht, ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylgruppe steht oder ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe enthält, Oxidation einer Verbindung der Formel I, worin Z für eine S-Gruppe steht, ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine C<sub>1-6</sub>-Alkylthiogruppe steht bzw. ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> eine S-Gruppe enthält.

Herkömmliche Oxidationsmittel und Reaktionsbedingungen für eine derartige partielle oder vollständige Oxidation eines Schwefelatoms sind dem organischen Chemiker gut bekannt.

(j) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylaminogruppe enthält, Umsetzung eines Chinolinderivats der Formel VI



VI

worin L für eine austauschbare Gruppe gemäß obiger Definition steht und Z, n und R<sup>3</sup> eine der oben definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einem Alkohol bzw. einem Amin.

(k) Umwandlung einer Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Halogengruppe steht, in eine weitere Verbindung der Formel I, worin der Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> beispielsweise für eine Cyano-, Ethinyl- oder Phenylgruppe steht.

**[0076]** Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Halogengruppe steht, mit einem Metallcyanid zu einer Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Cyanogruppe steht, umsetzen. Zweckmäßigerweise kann die Umsetzung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators durchgeführt werden. Als Metallcyanid eignet sich beispielsweise ein Schwermetallcyanid, wie Zinncyanid. Als Katalysator eignet sich beispielsweise ein Organometallreagenz, beispielsweise eine Organoeisenverbindung, wie Dipehnylphosphiniferrocen. Die Umwandlungsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Verdünnungsmittels oder Trägers gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von 100°C, durchgeführt.

**[0077]** Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Halogengruppe steht, mit einem C<sub>2-6</sub>-Alkin zu einer Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wie eine Ethinylgruppe, steht, umsetzen. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base gemäß obiger Definition und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators durchgeführt werden. Als Katalysator für diese Umwandlung eignet sich beispielsweise ein Organometallreagenz, beispielsweise eine Organopalladiumverbindung, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0). Die Umwandlungsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels oder Trägers gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von 60°C, durchgeführt.

**[0078]** Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Halogengruppe steht, mit einem Arylborreagenz zu einer Verbindung der Formel I, worin ein Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> für eine Arylgruppe, wie eine Phenylgruppe, steht, umsetzen. Als Arylborreagenz eignet sich beispielsweise eine Arylboronsäure. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, beispielsweise einer Organopalladiumverbindung, wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), durchgeführt werden. Die Umwandlungsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels oder Trägers gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder in der Nähe von 80°C, durchgeführt.

**[0079]** Ist ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines Chinolinderivats der Formel I gewünscht, beispielsweise ein Säureadditionssalz, so ist dieses beispielsweise durch Umsetzung des Chinolinderivats mit einer geeigneten Säure nach einer herkömmlichen Vorgehensweise erhältlich.

#### Biologische Assays

**[0080]** Zur Messung der Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen als c-Src-Tyrosinkinase-Inhibitoren, als In-Vitro-Inhibitoren der Proliferation von c-Src-transfizierten Fibroblastenzellen, als In-Vitro-Inhibitoren der Migration von humanen A549-Lungentumorzellen und als In-Vivo-Inhibitoren des Wachstums von Xenografts von A549-Gewebe in Nacktmäusen können die folgenden Assays verwendet werden.

#### (a) In-Vitro-Enzymassay

**[0081]** Die Fähigkeit von Testverbindungen zur Inhibierung der Phosphorylierung eines tyrosinhaltigen Poly-

peptid-substrats durch das Enzym c-Src-Kinase wurde mit Hilfe eines herkömmlichen Elisa-Assays beurteilt.

**[0082]** Eine Substratlösung [100 µl einer Lösung der Polyaminosäure Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma Katalog-Nr. P0275) in einer Konzentration von 20 µg/ml in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) mit 0,2 mg/ml Natriumazid] wurde in jede Vertiefung einer Reihe von Immunoplaten von Nunc-Immunoplates mit 96 Vertiefungen (Katalog-Nr. 439454) gegeben, wonach die Platten verschlossen und 16 Stunden bei 4°C aufbewahrt wurden. Der Überschuß von Substratlösung wurde verworfen, wonach Aliquots von Rinderserumalbumin (BSA; 150 µl einer 5%igen Lösung in PBS) in jede substratbeschichtete Assayvertiefung transferiert und zur Blockierung der nichtspezifischen Bindung 1 Stunde bei Umgebungstemperatur inkubiert wurden. Die Assayplattenvertiefungen wurden nacheinander mit PBS mit 0,05 Vol.-% Tween 20 (PBST) und mit Hepes-Puffer pH7,4 (50 mM, 300 µl/Vertiefung) gewaschen und dann trockengetupft.

**[0083]** Jede Testverbindung wurde in Dimethylsulfoxid gelöst und zur Herstellung einer Verdünnungsreihe (von 100 µM bis 0,001 µM) mit destilliertem Wasser verdünnt. Portionen (25 µl) jeder Verdünnung von Testverbindung wurden in Vertiefungen in den gewaschenen Assayplatten transferiert. „Total“-Kontrollvertiefungen enthielten anstelle von Verbindung verdünntes DMSO. Aliquots (25 µl) einer wäßrigen Magnesiumchloridlösung (80 mM) mit Adenosin-5'-Triphosphat (ATP; 40 µM) wurden in alle Testvertiefungen mit Ausnahme der „Blind“-Kontrollvertiefungen, die Magnesiumchlorid ohne ATP enthielten, gegeben.

**[0084]** Aktive humane c-Src-Kinase (in Sf9-Insektenzellen exprimiertes rekombinantes Enzym; bezogen von Upstate Biotechnology Inc. Produkt 14-117) wurde unmittelbar vor der Verwendung mit einem Enzymverdünnungsmittel, das 100 mM Hepes-Puffer pH7,4, 0,2 mM Natriumorthovanadat, 2 mM Dithiothreitol und 0,02% BSA enthielt, 1:10000 verdünnt. Zur Initiierung der Reaktionen wurden Aliquots (50 µl) von frisch verdünntem Enzym in jede Vertiefung gegeben, wonach die Platten 20 Minuten bei Umgebungstemperatur inkubiert wurden. Die überstehende Flüssigkeit in jeder Vertiefung wurde verworfen, wonach die Vertiefungen zweimal mit PBST gewaschen wurden. Maus-IgG-Antiphosphotyrosin-Antikörper (Upstate Biotechnology Inc. Produkt 05-321; 100 µl) wurde mit PBST mit 0,5% w/v BSA um einen Faktor von 1:6000 verdünnt und in jede Vertiefung gegeben. Die Platten wurden 1 Stunde bei Umgebungstemperatur inkubiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen, wonach jede Vertiefung mit PBST gewaschen wurde (4×). An Meerrettichperoxidase (HRP) gebundener Schaf-Anti-Maus-Ig-Antikörper (Amersham Katalog-Nr. NXA 931; 100 µl) wurde mit PBST mit 0,5% w/v BSA 1:500 verdünnt und zu jeder Vertiefung gegeben. Die Platten wurden 1 Stunde bei Umgebungstemperatur inkubiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen, wonach die Vertiefungen mit PBST gewaschen wurden (4×).

**[0085]** Eine PCSB-Kapsel (Sigma Katalog-Nr. P4922) wurde zur Bereitstellung von Phosphatzitrat-Puffer pH5 (50 mM) mit 0,03% Natriumperborat in destilliertem Wasser (100 ml) gelöst. Ein Aliquot (50 ml) dieses Puffers wurde mit einer 50-mg-Tablette von 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure) (ABTS; Boehringer Katalog-Nr. 1204 521) vermischt. Aliquots (100 µl) der erhaltenen Lösung wurden zu jeder Vertiefung gegeben. Die Platten wurden 20–60 Minuten bei Umgebungstemperatur inkubiert, bis die bei 405 nm mit einem Plattenlese-Spektrofotometer gemessene optische Dichte der „Total“-Kontrollvertiefungen ungefähr 1,0 betrug. Der Verdünnungsbereich der Testverbindung, der 50% Inhibierung der Enzymaktivität ergab, wurde an Hand von „Blind“-Kontrollwerten (kein ATP) und „Total“-Kontrollwerten (keine Verbindung) bestimmt.

(b) In-Vitro-Assay der Proliferation von c-Src-transfizierten NIH-3T3-Fibroblasten (c-Src-3T3-Fibroblasten).

**[0086]** In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Proliferation von NIH-Maus-3T3-Fibroblastenzellen (NIH = National Institute of Health), die mit einer aktivierenden Mutante (Y530F) von humanem c-Src stabil transfiziert worden waren, bestimmt.

**[0087]** In Anlehnung an die Verfahrensweise von Shalloway et al., Cell, 1987, 49, 65–73, wurden NIH-3T3-Zellen mit einer aktivierenden Mutante (Y530F) von humanem c-Src transfiziert. Die erhaltenen c-Src-3T3-Zellen wurden in der Regel in einer Menge von  $1,5 \times 10^4$  Zellen pro Vertiefung in gewebekulturbehandelte Klarassayplatten mit 96 Vertiefungen (Costar) eingepflegt, die jeweils ein Assaymedium mit Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM; Sigma) plus 0,5% fötales Kälberserum (FCS), 2 mM Glutamin, 100 Einheiten/ml Penizillin und 0,1 mg/ml Streptomycin in 0,9%iger wäßriger Natriumchloridlösung enthielten. Die Platten wurden in einem befeuchteten Inkubator (7,5% CO<sub>2</sub> : 95% Luft) über Nacht bei 37°C inkubiert.

**[0088]** Testverbindungen wurden zur Herstellung einer 10 mM Stammlösung in DMSO gelöst. Aliquots der Stammlösung wurden mit dem oben beschriebenen DMEM-Medium verdünnt und in entsprechende Vertiefungen gegeben. Zur Herstellung eines Bereichs von Testkonzentrationen wurden Reihenverdünnungen vorge-

nommen. Auf jeder Platte wurden Kontrollvertiefungen einbezogen, in die keine Testverbindung gegeben wurde. Die Platten wurden in einem befeuchteten Inkubator (7,5% CO<sub>2</sub> : 95% Luft) über Nacht bei 37°C inkubiert.

**[0089]** BrdU-Markierungsreagenz (Boehringer Mannheim Katalog-Nr. 647 229) wurde in DMEM-Medium mit 0,5% FCS um einen Faktor von 1:100 verdünnt, wonach Aliquots (20 µl) in jede Vertiefung gegeben wurden, sodaß sich eine Endkonzentration von 10 µM ergab. Die Platten wurden 2 Stunden bei 37°C inkubiert. Dann wurde das Medium abdekantiert. Eine Denaturierungslösung (FixDenat-Lösung, Boehringer Mannheim Katalog-Nr. 647 229; 50 µl) wurde in jede Vertiefung gegeben, wonach die Platten bei Umgebungstemperatur 45 Minuten auf einen Plattenschüttler gestellt wurden. Nach Abdekantieren des Überstands wurden die Vertiefungen mit PBS (200 µl pro Vertiefung) gewaschen. Anti-BrdU-Peroxidase-Lösung (Boehringer Mannheim Katalog-Nr. 647 229) wurde in PBS mit 1% BSA und 0,025% getrockneter entrahmter Milch (Marvel (eingetragenes Markenzeichen), Premier Beverages, Stafford, GB) um einen Faktor von 1:100 verdünnt, wonach ein Aliquot (100 µl) der erhaltenen Lösung in jede Vertiefung gegeben wurde. Die Platten wurden bei Umgebungstemperatur 90 Minuten auf einen Plattenschüttler gestellt. Die Vertiefungen wurden zur Gewährleistung der Entfernung von nichtgebundenem Antikörperkonjugat mit PBS gewaschen (5×). Die Platten wurden trockengetupft, wonach Tetramethylbenzidinsubstratlösung (Boehringer Mannheim Katalog-Nr. 647 229; 100 µl) in jede Vertiefung gegeben wurde. Während der Farbentwicklung über einen Zeitraum von 10–20 Minuten wurden die Platten auf einem Plattenschüttler vorsichtig bewegt. Die Extinktion der Vertiefungen wurde bei 690 nm gemessen. Dann wurde das Ausmaß der Inhibierung der Zellproliferation bei einem Bereich von Konzentrationen jeder Testverbindung bestimmt und ein antiproliferativer IC<sub>50</sub>-Wert abgeleitet.

#### (c) In-Vitro-Mikrotröpfchenmigrationsassay

**[0090]** In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Migration von adhärennten Säugetierzelllinien, beispielsweise der humanen Tumorzelllinie A549, bestimmt.

**[0091]** RPMI-Medium (Sigma) mit 10% FCS, 1% L-Glutamin und 0,3% Agarose (Difco Katalog-Nr. 0142-01) wurde in einem Wasserbad auf 37°C erwärmt. Eine 2%ige wäßrige Agar-Stammlösung wurde autoklaviert und bei 42°C aufbewahrt. Ein Aliquot (1,5 ml) der Agarlösung wurde unmittelbar vor der Verwendung zu RPMI-Medium (10 ml) gegeben. A549-Zellen (Zugangsnummer ATCC CCL185) wurden in einer Konzentration von  $2 \times 10^7$  Zellen/ml in dem Medium suspendiert und bei einer Temperatur von 37°C gehalten.

**[0092]** Ein Tröpfchen (2 µl) der Mischung von Zellen und Agarose wurde mit Hilfe einer Pipette in die Mitte jeder Vertiefung einer Reihe von nichtgewebekulturbehandelten Flachbodenmikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen (Bibby Sterilin Katalog-Nr. 642000) transferiert. Die Platten wurden zur Beschleunigung der Gellierung der agarosehaltigen Tröpfchen kurz auf Eis gestellt. Aliquots (90 µl) von auf 4°C abgekühltem Medium wurden in jede Vertiefung transferiert, wobei darauf geachtet wurde, die Mikrotröpfchen nicht zu stören. Testverbindungen wurden ausgehend von einer 10 mM Stammlösung in DMSO mit RPMI-Medium wie oben beschrieben verdünnt. Aliquots (10 µl) der verdünnten Testverbindungen wurden in die Vertiefungen transferiert, wobei wiederum darauf geachtet wurde, die Mikrotröpfchen nicht zu stören. Die Platten wurden in einem befeuchteten Inkubator (7,5% CO<sub>2</sub> : 95% Luft) etwa 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

**[0093]** Die Migration wurde visuell beurteilt, und der Migrationsweg wurde bis zum Rand des Agartröpfchens zurück gemessen. Durch Auftragung der mittleren Migrationsmessung gegen die Testverbindungskonzentration wurde ein migratorischer inhibitorischer IC<sub>50</sub>-Wert ermittelt.

#### (d) In-Vivo-Assay von A549-Xenograft-Wachstum

**[0094]** In diesem Test wird die Fähigkeit von Verbindungen zur Inhibierung des Wachstums des A549-Humankarzinoms als Tumor in athymischen Nacktmäusen (nu/nu-Stamm, Alderley Park) bestimmt. Insgesamt etwa  $5 \times 10^6$  A549-Zellen in Matrigel (Beckton Dickinson Katalog-Nr. 40234) wurden subkutan in die linke Flanke jeder Testmaus injiziert, wonach die erhaltenen Tumore etwa 14 Tage wachsen gelassen wurden. Die Tumorgöße wurde zweimal pro Woche mit einem Tastzirkel bestimmt und daraus ein theoretisches Volumen errechnet. Die Tiere wurden in Kontroll- und Behandlungsgruppen mit ungefähr gleichem durchschnittlichem Tumolvolumen eingeteilt. Testverbindungen wurden als in der Kugelmühle vermahlene Suspension in 1%igem Polysorbat als Vehikel hergestellt und über einen Zeitraum von etwa 28 Tagen einmal täglich oral verabreicht. Die Wirkung auf das Tumorwachstum wurde beurteilt.

**[0095]** Wenngleich die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I wie erwartet mit Strukturänderungen variieren, kann die Wirkung von Verbindungen der Formel I im allgemeinen bei den fol-

genden Konzentrationen oder Dosen bei einem oder mehreren der obigen Tests (a), (b), (c) und (d) demonstriert werden:

Test (a):	IC <sub>50</sub> im Bereich von beispielsweise 0,001–10 µM;
Test (b):	IC <sub>50</sub> im Bereich von beispielsweise 0,01–20 µM;
Test (c):	Aktivität im Bereich von beispielsweise 0,01–25 µM;
Test (d):	Aktivität im Bereich von beispielsweise 1–200 mg/kg/Tag;

**[0096]** In Test (d) wurde bei der wirksamen Dosis für getestete erfindungsgemäße Verbindungen keine physiologisch bedenkliche Toxizität beobachtet. Demgemäß sind bei Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition in den nachstehend definierten Dosierungsbereichen keine toxikologischen Nebenwirkungen zu erwarten.

**[0097]** Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Chinolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

**[0098]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in geeigneter Form für die orale Verabreichung (beispielsweise als Tabletten, Pastillen, Hart- oder Weichkapseln, wäßrige oder ölige Suspensionen, Emulsionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Sirupe oder Elixiere), für die topische Verwendung (beispielsweise als Cremes, Salben, Gele oder wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen), für die Verabreichung durch Inhalation (beispielsweise als feinteiliges Pulver oder flüssiges Aerosol), für die Verabreichung durch Insufflation (beispielsweise als feinteiliges Pulver) oder für die parenterale Verabreichung (beispielsweise als sterile wäßrige oder ölige Lösung zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Verabreichung) oder für die rektale Verabreichung als Suppositorium vorliegen.

**[0099]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind nach herkömmlichen Methoden unter Verwendung von an sich gut bekannten und üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen erhältlich. So können Verbindungen für die orale Anwendung ein oder mehrere Farbstoffe und/oder einen oder mehrere Süß-, Geschmacks- und/oder Konservierungsstoffe enthalten.

**[0100]** Die mit einem oder mehreren Trägerstoffen zu einer Einzeldosisform vereinigte Wirkstoffmenge variiert notwendigerweise in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und dem jeweiligen Verabreichungsweg. So wird eine für die orale Verabreichung an Menschen vorgesehene Formulierung im allgemeinen beispielsweise 0,5 mg bis 0,5 g Wirkstoff (zweckmäßiger 0,5 bis 100 mg, beispielsweise 1 bis 30 mg) in Abmischung mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge von Trägerstoffen, die von etwa 5 bis etwa 98 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, variieren kann, enthalten.

**[0101]** Die Größe der Dosis einer Verbindung der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird natürlich gemäß an sich gut bekannter medizinischer Prinzipien je nach Art und Schwere der Leiden, dem Alter und Geschlecht des Tiers bzw. Patienten und dem Verabreichungsweg variieren.

**[0102]** Bei einer Verwendung einer Verbindung der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird die Verbindung im allgemeinen so verabreicht, daß die gegebenenfalls in Teildosen verabreichte Tagesdosis beispielsweise im Bereich von 0,1 mg/kg bis 75 mg/kg Körpergewicht liegt. Bei parenteraler Verabreichung werden im allgemeinen niedrigere Dosen gegeben. So wird beispielsweise für die intravenöse Verabreichung im allgemeinen eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,1 mg/kg bis 30 mg/kg Körpergewicht verwendet. Ganz analog wird bei inhalativer Verabreichung eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,05 mg/kg bis 25 mg/kg Körpergewicht verwendet. Bevorzugt ist jedoch die orale Verabreichung, insbesondere in Tablettenform. In der Regel werden Dosierungseinheitsformen etwa 0,5 mg bis 0,5 g einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten.

**[0103]** Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Chinolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.

**[0104]** Wie oben angegeben, besteht die hauptsächliche Rolle der c-Src-Nicht-Rezeptortyrosinkinase in der

Regulierung der Zellenmotilität, die für einen lokalisierten Tumor zwingend notwendig ist, damit er die Stufen der Dissemination in den Blutstrom, der Invasion anderer Gewebe und der Initiierung von metastatischem Tumorwachstum durchlaufen kann. Nach eigenen Untersuchungen hat sich ergeben, daß die erfindungsgemäßen Chinolinderivate starke Antitumorwirkung besitzen, von der angenommen wird, daß sie durch Inhibierung einer oder mehrerer der nichtrezeptortyrosinspezifischen Proteinkinasen, wie c-Src-Kinase, die an den zur Invasivität und Migrationsfähigkeit von metastasierenden Tumorzellen führenden Signalübertragungsschritten beteiligt sind, erhalten wird.

**[0105]** Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Chinolinderivate als Antitumormittel, insbesondere als selektive Inhibitoren der Motilität, Dissemination und Invasivität von Säugetierkrebszellen, die zur Inhibierung von metastatischem Tumorwachstum führen, von Wert. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Chinolinderivate als antiinvasive Mittel bei der Eingrenzung und/oder der Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor von Wert. Insbesondere wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore geeignet sind, die gegenüber der Inhibierung eines oder mehrerer der vielen Nicht-Rezeptortyrosinkinasen, wie c-Src-Kinase, die an den zur Invasivität und Migrationsfähigkeit von metastasierenden Tumorzellen führenden Signalübertragungsschritten beteiligt sind, empfindlich sind. Des weiteren wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore geeignet sind, die allein oder zum Teil durch Inhibierung des Enzyms c-Src vermittelt werden, d.h. die Verbindungen können zur Hervorrufung einer inhibitorischen Wirkung auf das c-Src-Enzym in Warmblütern, die einer derartigen Behandlung bedürfen, verwendet werden. Im einzelnen wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor geeignet sind.

**[0106]** Gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung wird daher ein Chinolinderivat der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition zur Verwendung als antiinvasives Mittel bei der Eingrenzung und/oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bereitgestellt.

**[0107]** Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung der Erfindung wird die Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als antiinvasives Mittel bei der Eingrenzung und/oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bereitgestellt.

**[0108]** Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

**[0109]** Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung der Erfindung wird die Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore, die gegenüber der Inhibierung von Nicht-Rezeptortyrosinkinasen wie c-Src-Kinase, die an den zur Invasivität und Migrationsfähigkeit von metastasierenden Tumorzellen führenden Signalübertragungsschritten beteiligt sind, empfindlich sind, bereitgestellt.

**[0110]** Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer Hemmwirkung auf c-Src-Kinase.

**[0111]** Die oben definierte antiinvasive Behandlung kann als alleinige Therapie angewandt werden oder neben dem erfindungsgemäßen Chinolinderivat herkömmliche Chirurgie oder Radiotherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln einschließen:

- (i) andere Antiinvasionsmittel (beispielsweise Metalloproteinase-Inhibitoren wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivatorrezeptorfunktion);
- (ii) antiproliferative/antineoplastische Arzneistoffe und Kombinationen davon, wie sie in der medizinischen Onkologie zum Einsatz kommen wie Alkylierungsmittel (beispielsweise Cis-Platin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Stickstoff-Lost, Melphalan, Chlorambucil, Busulfan und Nitrosoharnstoffe); Antimetabolite (beispielsweise Antifolate wie Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid und Hydroxyharnstoff oder beispielsweise einer der bevorzugten Antimetaboliten gemäß der europäischen Patentanmeldung Nr. 562734 wie

(2S)-2-{o-Fluor-p-[N-{2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido}-4-(tetrazol-5-yl)buttersäure); Antitumor-Antibiotika (beispielsweise Anthracycline wie Adriamycin, Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); Antimitotika (beispielsweise Vinca-Alkaloide wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin und Taxoide wie Taxol und Taxotere) und Topoisomerase-Inhibitoren (beispielsweise Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan und Camptothecin);

(iii) Cytostatika, wie Antiestrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Reloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), Antiandrogene (beispielsweise Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (beispielsweise Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progestogene (beispielsweise Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (beispielsweise Anastrozol, Letrazol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren von 5 $\alpha$ -Reductase, wie Finasterid;

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktorfunktion; Beispiele für derartige Inhibitoren sind Wachstumsfaktorantikörper, Wachstumsfaktorrezeptorantikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren und Serin/Threoninkinaseinhibitoren, beispielsweise Inhibitoren der EPGF-Familie (beispielsweise die EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinolin-4-amin (ZD1839), N-3-(Ethinyphenyl)-6,7-bis-(2-methoxyethoxy)chinolin-4-amin (CP 358774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinolin-4-amin (CI 1033)), beispielsweise Inhibitoren der Plättchenwachstumsfaktorfamilie und beispielsweise Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktorfamilie; und

(v) antiangiogene Mittel, beispielsweise diejenigen, die VEGF inhibieren, wie die Verbindungen gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354, und diejenigen, die nach anderen Mechanismen arbeiten (beispielsweise Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha\beta$ 3-Funktion und Angiostatin).

**[0112]** Für eine derartige Kombinationsbehandlung werden die Einzelkomponenten der Behandlung gleichzeitig, hintereinander oder getrennt verabreicht. Bei derartigen Kombinationsprodukten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem oben beschriebenen Dosisbereich und die anderen pharmazeutischen Wirkstoffe in ihrem zugelassenen Dosisbereich verwendet.

**[0113]** Gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung wird ein pharmazeutisches Produkt, das ein Chinolinderivat der Formel I gemäß obiger Definition und ein zusätzliches Antitumormittel gemäß obiger Definition enthält, für die Kombinationsbehandlung von Krebs bereitgestellt.

**[0114]** Wenngleich die Verbindungen der Formel I in erster Linie als Therapeutika zur Verwendung in Warmblütern (einschließlich des Menschen) von Wert sind, eignen sie sich auch zur Verwendung überall dort, wo die Hemmung der Wirkungen von c-Src gewünscht ist. Somit eignen sie sich zur Verwendung als pharmakologische Standards zur Verwendung bei der Entwicklung neuer biologischer Tests und bei der Suche nach neuen pharmakologischen Mitteln.

**[0115]** Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele erläutert, in denen im allgemeinen:

(i) Alle Arbeiten bei Umgebungstemperatur, d.h. im Bereich von 17–25°C, und unter Inertgasatmosphäre, wie Argon, durchgeführt wurden, sofern nicht anders vermerkt;

(ii) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und Aufarbeitungsmethoden nach Abfiltrieren von restlichen Feststoffen durchgeführt wurden;

(iii) Säulenchromatographie (nach der Flash-Methode) und Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (MPLC) an Merck Kieselgel (Art. 9385) oder Umkehrphasen-Kieselgel Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) von E. Merck, Darmstadt, Deutschland vorgenommen wurden, oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) an C18-Umkehrphasenkieselgel durchgeführt wurde, beispielsweise an einer präparativen Umkehrphasensäule Dynamax C-18 60A;

(iv) Ausbeuten, sofern sie angegeben sind, nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;

(v) die Endprodukte der Formel I im allgemeinen zufriedenstellende Mikroanalysen aufweisen und ihre Strukturen durch kernmagnetische Resonanz (NMR) und/oder Massenspektrometrie bestätigt wurden; FAB-Massenspektrometriedaten (FAB = Fast-Atom Bombardment) unter Verwendung eines Plattform-Spektrometers erhalten wurden und je nachdem entweder Daten positiver Ionen oder Daten negativer Ionen gesammelt wurden; chemische Verschiebungen bei der NMR wurden auf der Delta-Skala gemessen [Protonen-NMR-Spektren wurden auf einem Spektrometer der Bauart Jeol JNM EX 400 mit einer Feldstärke von 400 MHz, einem Spektrometer der Bauart Varian Gemini 2000 mit einer Feldstärke von 300 MHz oder einem Spektrometer der Bauart Bruker AM300 mit einer Feldstärke von 300 MHz aufgenommen]; es wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s: Singulett; d: Doublett; t: Triplett; q: Quartett; m: Multipllett; br: breit;

(vi) Zwischenprodukte nicht generell vollständig durchcharakterisiert wurden und die Reinheit mittels Dün-

schichtchromatographie, HPLC, Infrarot-Analyse (IR-Analyse) und/oder NMR-Analyse abgeschätzt wurde; (vii) Schmelzpunkte unkorrigiert sind und auf einem automatischen Schmelzpunktmeßgerät Mettler SP62 oder einer Ölbadapparatur bestimmt wurden; Schmelzpunkte für die Endprodukte der Formel I wurden nach Kristallisation aus einem üblichen organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Aceton, Ether oder Hexan, allein oder im Gemisch, bestimmt;

(viii) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:

DMF N,N-Dimethylformamid

DMSO Dimethylsulfoxid

THF Tetrahydrofuran

DMA N,N-Dimethylacetamid

#### Beispiel 1

##### 4-(6-Chlor-2,3-methylendioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin

**[0116]** Eine auf 0°C abgekühlte Lösung von 6-Chlor-2,3-methylendioxyanilin (0,573 g) in DMF (12 ml) wurde mit Natriumhexamethyldisazan (1 M Lösung in THF; 3,34 ml) versetzt, wonach die Mischung 5 Minuten gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin (0,5 g) in DMF (3 ml) wurde die erhaltene Mischung 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,62 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> bei 60°C) 2,32 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H);; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 446 und 448.

**[0117]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung von 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (0,2 g, hergestellt wie in der internationalen Patentanmeldung WO 00/68201 beschrieben, dort als Verbindung (7) unter Herstellung 1 beschrieben), Kalium-tert.-butoxid (0,1 g) und DMF (8 ml) wurde 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1-Brom-3-chlorpropan (0,134 g) wurde die Reaktionsmischung 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Essigsäureethylester und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. So wurde der benötigte Ausgangsstoff (0,131 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Massenspektrum : M+H<sup>+</sup> 311.

**[0118]** Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Chlor-2,3-methylendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine gerührte Mischung von Benzodioxol (100 g), Aluminiumtrichlorid (0,43 g) und Diphenylsulfid (0,55 ml) wurde über einen Zeitraum von 1,7 Stunden tropfenweise mit Sulfurylchlorid (72,5 ml) versetzt. Nach dem Anspringen der Reaktion unter Entwicklung von Schwefeldioxid wurde die Reaktionsmischung im Wasserbad auf eine Temperatur von ungefähr 22°C abgekühlt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung 45 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Vakuum entgast und filtriert, wonach das Filtrat unter Verwendung einer Vigreux-Destillationskolonne bei Normaldruck destilliert wurde. So wurde 5-Chlor-1,3-benzodioxol erhalten; Kp. 185–187°C; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 6,0 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,75–6,9 (m, 2H).

**[0119]** Eine Mischung von Diisopropylamin (4,92 ml) und THF (100 ml) wurde auf –78°C abgekühlt und tropfenweise mit n-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 14 ml) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten bei –78°C gerührt. Nach Zutropfen von 5-Chlor-1,3-benzodioxol (3,73 ml) wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten bei –78°C gerührt. Dann wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten trockenes Kohlendioxidgas in die Reaktionsmischung geblasen. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und noch eine Stunde gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch Zugabe von 2 N wäßriger Salzsäurelösung bis pH 2 angesäuert. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert und nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen. So wurde 5-Chlor-1,3-benzodioxol-4-carbonsäure (5,4 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 6,15 (s, 2H), 7,0 (m, 2H),

13,7 (br s, 1H).

**[0120]** Eine Portion (1 g) der so erhaltenen Substanz wurde in 1,4-Dioxan (15 ml) gelöst und nacheinander mit wasserfreiem tert.-Butanol (4 ml), Diphenylphosphorylazid (1,12 ml) und Triethylamin (0,73 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde unter Rühren 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Der nach Eindampfen der Mischung verbleibende Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und 5%iger wäßriger Citronensäurelösung verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether (Kp. 40–60°C) und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 5-Chlor-1,3-benzodioxol-4-ylcarbamidsäure-tert.-butylester (1,1 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 6,1 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,75 (s, 1H).

**[0121]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz (1,1 g), Trifluoressigsäure (6 ml) und Methylenchlorid (20 ml) wurde 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 6-Chlor-2,3-methylenedioxyanilin (0,642 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 5,15 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,75 (d, 1H).

#### Beispiel 2

4-(6-Chlor-2,3-methylenedioxyanilino)-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin

**[0122]** Eine Mischung von 4-(6-Chlor-2,3-methylenedioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinazolin (0,1 g), N-Methylpiperazin (0,075 ml) und DMF (2 ml) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde eingedampft, wonach der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt wurde. So wurde die Titelverbindung (0,051 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,35 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,2–4,0 (m, 8H), 4,02 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 6,15 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 511.

#### Beispiel 3

7-(3-Chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin

**[0123]** In Analogie zu Beispiel 1 wurde 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin mit 2,3-Methylenedioxyanilin umgesetzt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,062 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,4 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,8–7,0 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,6 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 412.

**[0124]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt: Eine Mischung aus 2,3-Dihydroxybenzoesäure (5 g), Methanol (50 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (10 Tropfen) wurde unter Rühren 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, was 2,3-Dihydroxybenzoesäuremethylester (2,19 g) ergab; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,95 (s, 3H), 5,7 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,15 (d, H), 7,35 (d, H).

**[0125]** Nach Wiederholung der obigen Umsetzung wurde eine Mischung aus 2,3-Dihydroxybenzoesäuremethylester (2,8 g), Kaliumfluorid (4,8 g) und DMF (45 ml) 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dibrommethan (1,28 ml) wurde die Mischung 3 Stunden auf 120°C erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether (Kp. 40–60°C) und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Methylenedioxybenzoesäuremethylester (2,3 g) in Form eines Feststoffs erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,95 (s, 3H), 6,1 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

**[0126]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 2 N wäßriger Kaliumhydroxidlösung (15,5 ml) und Me-

thanol (40 ml) wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf etwa ein Viertel des ursprünglichen Volumens eingengt und in einem Eisbad gekühlt. Dann wurde die Mischung durch Zugabe von 2 N wässriger Salzsäurelösung bis pH 3,5 angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen. So wurde 2,3-Methylenedioxybenzoesäure (1,87 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 6,1 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 13,0 (br s, 1H).

**[0127]** Die so erhaltene Substanz wurde in wasserfreiem Dioxan (30 ml) suspendiert und mit wasserfreiem Diphenylphosphorylazid (2,45 ml), Triethylamin (1,6 ml) und tert.-Butanol (9 ml) versetzt. Die Mischung wurde 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, durch Eindampfen auf konzentriert und mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wurde wiederum mit 5%iger Citronensäurelösung, Wasser, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether (Kp. 40–60°C) und Essigsäureethylester im Verhältnis 19:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde N-(2,3-Methylenedioxyphenyl)carbamidsäure-tert.-butylester (1,98 g) in Form eines Feststoffs erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 5,95 (s, 2H), 6,4 (br s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

**[0128]** Eine Lösung von N-(2,3-Methylenedioxyphenyl)carbamidsäure-tert.-butylester (1,9 g) in Ethanol (38 ml) wurde mit 5 N wässriger Salzsäurelösung (30 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die nach Abdampfen des Methanols verbleibende wässrige Phase wurde mit Diethylether gewaschen und durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid bis pH 7 neutralisiert. Die erhaltene Mischung wurde filtriert, wonach die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 2,3-Methylenedioxyanilin (1,0 g) in Form eines Öls erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,0 (br s, 2H), 5,9 (s, 2H), 6,3 (m, 2H), 7,25 (t, 1H).

#### Beispiel 4

**[0129]** In Analogie zu Beispiel 2 wurde das entsprechende 7-(ω-Halogenalkoxy)-3-cyanochinolin mit dem entsprechenden Amin oder Heterocyclus zu den in Tabelle I beschriebenen Verbindungen umgesetzt. Sofern nicht anders vermerkt, wurde jede in Tabelle I beschriebene Verbindung als freie Base erhalten.

Tabelle I

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>

Nr. & Anmerkung		
[1]	3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy	6-Chlor
[2]	3-Morpholinopropoxy	6-Chlor
[3]	3-Piperidinopropoxy	6-Chlor
[4]	3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy	6-Chlor
[5]	3-(4-Acetylpiperazin-1-yl) - propoxy	6-Chlor
[6]	3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl) propoxy	6-Chlor
[7]	3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy	6-Chlor
[8]	3-(4-Allylpiperazin-1-yl) - propoxy	6-Chlor
[9]	3-(4-Methylpiperazin-1-yl) - propoxy	Wasserstoff
[10]	3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[11]	3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[12]	3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[13]	3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[14]	3-(4-Allylpiperazin-1-yl) - propoxy	Wasserstoff
[15]	3-( <u>N</u> -Methyl- <u>N</u> -prop-2-inyl-amino)propoxy	Wasserstoff
[16]	2-(4-Methylpiperazin-1-yl) - ethoxy	Wasserstoff
[17]	2-(4-Acetylpiperazin-1-yl) - ethoxy	Wasserstoff
[18]	2-(4-Allylpiperazin-1-yl)ethoxy	Wasserstoff
[19]	2-Prop-2-inylaminoethoxy	Wasserstoff
[20]	2-( <u>N</u> -Methyl- <u>N</u> -prop-2-inyl-amino)ethoxy	Wasserstoff
[21]	3-(3-Fluorpyrrolidin-1-yl) -	Wasserstoff

	propoxy	
[22]	3-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)-propoxy	Wasserstoff
[23]	3-(4-Fluoropiperidin-1-yl)-propoxy	Wasserstoff
[24]	3-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-propoxy	Wasserstoff
[25]	3-Morpholinopropoxy	4-Brom
[26]	3-(4- <u>tert.</u> -Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[27]	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-butoxy	Wasserstoff
[28]	4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-butoxy	6-Chlor
[29]	3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[30]	4-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)butoxy	Wasserstoff
[31]	3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[32]	3-(2,5-Dimethyl-3-pyrrolin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[33]	(2S)-2-Fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[34]	(2S)-2-Fluor-3-morpholinopropoxy	Wasserstoff
[35]	3-Morpholinopropoxy	4-(2-Methoxyethyl)

## Anmerkungen

[1] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 4-Hydroxypiperidin verwendet. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung abnehmend polarer Mischungen aus Acetonitril und 2%iger Lösung von Essigsäure in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Methylenchlorid gelöst, wonach die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Die Lösung wurde filtriert, wonach das Filtrat unter einer Mischung aus Pentan und Diethylether trituriert wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert und unter Vakuum getrocknet. Das Produkt enthielt ein Äquivalent Essigsäure und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 1,5-1,7 (m, 1H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,95-2,1 (m, 2H), 2,2-2,35 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3, 15-3,45 (m, 4H), 3,55 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,15 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 511.

[2] Als Heterocyclus-Reaktant wurde Morpholin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (d, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 497 und 499.

[3] Als Heterocyclus-Reaktant wurde Piperidin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 1,45 (m, 1H), 1,65-1,8 (m, 3H), 1,9 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,6 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 495 und 497.

[4] Als Heterocyclus-Reaktant wurde Pyrrolidin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,1 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 481 und 483.

[5] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1-Acetylpiperazin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,1 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,95-3,1 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,65 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 538.

[6] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1-Methylsulfonylpiperazin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 574 und 576.

**[0130]** Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Methylsulfonylpiperazin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Lösung von 1-Benzylpiperazin (2 g), Triethylamin (1,74 ml) und Methylenchlorid (30 ml) wurde tropfenweise mit Mesylchlorid (0,966 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und 1 Stunde gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester im Verhältnis 7:3 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 1-Benzyl-4-methylsulfonylpiperazin (2,5 g) in Form eines Feststoffs erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,6 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,3 (m, 5H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 255.

**[0131]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, Cyclohexen (30 ml), Palladiumoxid auf Kohle als Katalysator (20%; 0,5 g) und Ethanol (70 ml) wurde unter Rühren 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgedampft, was 1-Methylsulfonylpiperazin (1,58 g) in Form eines Feststoffs ergab; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,8 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,2 (m, 4H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 165.

[7] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1-Cyanomethylpiperazin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,3-2,4 (m, 2H), 2,65-2,8 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,15-3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (br s, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 535 und 537.

**[0132]** Das als Ausgangsstoff verwendete 1-Cyanomethylpiperazin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 1-(tert.-Butoxycarbonyl)piperazin (5 g), 2-Chloracetonitril (1,9 ml), Kaliumcarbonat (4 g) und DMF (20 ml) wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung wurde die Mischung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von Diethylether als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-cyanomethylpiperazin in Form eines Feststoffs (5,7 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 2,5 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,55 (s, 2H).

**[0133]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, Trifluoressigsäure (20 ml) und Methylenchlorid (25 ml) wurde 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde Toluol zugegeben und die Mischung erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 1-Cyanomethylpiperazin-Trifluoressigsäuresalz erhalten, welches in einer Mischung aus Methylenchlorid, Methylenchlorid und Methanol mit festem Natriumhydrogencarbonat behandelt wurde, was die Form der freien Base (2,9 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,7 (m, 4H), 3,2 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 6,2 (br s, 1H).

[8] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1-Allylpiperazin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,45-3,9 (m, 8H), 3,95 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 5,6-5,7 (m, 2H), 5,9-6,0 (m, 1H), 6,2 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 536 und 538.

[9] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1-Methylpiperazin verwendet. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H),

- 3,45 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  476.
- [10] Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung abnehmend polarer Mischungen aus Acetonitril und 1%iger Lösung von Essigsäure in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt enthielt ein Äquivalente Essigsäure und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 1,5-1,7 (m, 1H), 1,7-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,15-3,45 (m, 4H), 3,55 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,4 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  477.
- [11] Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung abnehmend polarer Mischungen aus Acetonitril und 1%iger Lösung von Essigsäure in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt enthielt 0,5 Äquivalente Essigsäure und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,1 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,65 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  504.
- [12] Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung abnehmend polarer Mischungen aus Acetonitril und 1%iger Lösung von Essigsäure in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt enthielt 0,9 Äquivalente Essigsäure und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  540.
- [13] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,6-2,75 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  501.
- [14] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,25-2,4 (m, 2H), 3,2-3,9 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 5,55-5,65 (m, 2H), 5,85-6,0 (m, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,1 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  502.
- [15] Als Reaktanten dienten 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (wie in Beispiel 8 beschrieben erhalten) und N-Methyl-N-prop-2-nylammin, und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 2,3 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 4,3 (t, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,92-7,0 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  445.
- [16] Als Reaktant diente 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (wie in Beispiel 9 beschrieben erhalten), und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und nicht auf 60°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,12 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,8-6,93 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  462.
- [17] Als Reaktant diente 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin, und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt.
- [0134]** Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$  und  $CF_3CO_2D$ ) 2,04 (s, 3H), 3,0-3,64 (m, 8H), 3,69 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,68 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  477.
- [18] Als Reaktant diente 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin, und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 3,3-3,82 (m, 12H), 4,02 (s, 3H), 4,61 (m, 2H), 5,48-5,6 (m, 2H), 5,9-6,03 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,93-7,0 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  488.
- [19] Als Reaktant diente 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin, und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 3,3-3,82 (m, 12H), 4,02 (s, 3H), 4,61 (m, 2H), 5,48-5,6 (m, 2H), 5,9-6,03 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,93-7,0 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  488.

ridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,5 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,0 (s, 5H), 4,54 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 417.

[20] Als Reaktant diente 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin, und die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,92 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,67 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,92-7,0 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 431.

[21] Als Reaktanten dienten 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin (0,25 g), 3-Fluorpyrrolidin-hydrochlorid (Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 0,134 g) und N,N-Diisopropyl-N-ethylamin (0,4 ml) in 2-Methoxyethanol (5 ml), und die Mischung wurde unter Rühren 24 Stunden auf 85°C erhitzt. Das Produkt (0,1 g) lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,26 (t, 2H), 1,95-2,25 (m, 4H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 3H), 2,79-2,95 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,06-5,28 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 465.

[22] Als Reaktanten dienten 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin (0,25 g), 3,3-Difluorpyrrolidin-hydrochlorid (Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 0,1 g) und N,N-Diisopropyl-N-ethylamin (0,4 ml) in 2-Methoxyethanol (5 ml), und die Mischung wurde unter Rühren 24 Stunden auf 85°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (4 M) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes (0,16 g) erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,21-2,38 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,62-4,26 (m, 5H), 4,32 (t, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,22 (br s, 1H), 11,83-12,58 (m, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 483.

[23] Als Reaktanten dienten 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin (0,25 g), 4-Fluorpiperidin-hydrochlorid (J. Org. Chem., 1979, 44, 771-777; 0,17 g) und N,N-Diisopropyl-N-ethylamin (0,4 ml) in 2-Methoxyethanol (5 ml), und die Mischung wurde unter Rühren 24 Stunden auf 85°C erhitzt. Das Produkt (0,13 g) lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,8-2,0 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,56-4,79 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 479.

[24] Als Reaktanten dienten 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin (0,25 g), 4,4-Difluorpiperidin (Tetrahedron, 1977, 33, 1707-1710; 0,154 g) und N,N-Diisopropyl-N-ethylamin (0,4 ml) in 2-Methoxyethanol (5 ml), und die Mischung wurde unter Rühren 24 Stunden auf 85°C erhitzt. Das Produkt (0,16 g) lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,93-2,17 (m, 6H), 2,54-2,62 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 497.

[25] Als Reaktanten dienten 4-(4-Brom-2,3-methylendioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin und Morpholin, und die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,96 (m, 2H), 2,4-2,55 (m, 6H), 3,56 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 541 und 543.

**[0135]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-(4-Brom-2,3-methylendioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Lösung von 2,3-Methylendioxyanilin (0,17 g) in Acetonitril (10 ml) wurde mit N-Bromsuccinimid (0,23 g) versetzt, wonach die Mischung 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Methylenechlorid als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-Brom-2,3-methylendioxyanilin in Form eines Feststoffs (0,14 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 5,04 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,02 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).

**[0136]** Eine Mischung aus 4-Brom-2,3-methylendioxyanilin (0,91 g), 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin (1,2 g) und 1-Propanol (20 ml) wurde unter Rühren 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert und mit Diethylether gewaschen. So wurde 3-(4-Brom-2,3-methylendioxyanilino)-7-(3-chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin in Form eines Feststoffs (1,45 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,28 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 490.

[26] Als Reaktanten dienten 7-(3-Chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)piperazin. Außerdem wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet und die Mischung 12 Stunden auf 110°C erhitzt. Das Produkt (0,16 g) lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,61-6,88 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 562.

[27] Als Reaktanten dienten 7-(4-Chlorbutoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin-Hydrochloridsalz und 1-Methylpiperazin. Außerdem wurde 1-Propanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (4 M, 1 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert und mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,9-1,95 (m, 4H), 2,81 (br s, 3H), 3,2-3,8 (m, 10H), 4,02 (s, 3H), 4,22 (br s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,93-7,01 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,28 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 490.

**[0137]** Das als Ausgangsstoff verwendete 7-(4-Chlorbutoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin-Hydrochloridsalz wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 4-Chlor-7-(4-chlorbutoxy)-3-cyano-6-methoxychinolin (J. Medicinal Chemistry. 2001, 44, 3965-3977; 1,0 g), 2,3-Methylenedioxyanilin (0,46 g) und 1-Propanol (25 ml) wurde unter Rühren 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlenlassen auf Umgebungstemperatur wurde der Niederschlag isoliert und nacheinander mit kaltem 1-Propanol (25 ml) und Diethylether (2 × 25 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde unter Vakuum getrocknet. So wurde der benötigte Ausgangsstoff (1,3 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,9-1,98 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 11,11 (br s, 1H).

[28] Als Reaktanten dienten 7-(4-Chlorbutoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin-Hydrochloridsalz und 1-Acetyl-piperazin. Außerdem wurde 1-Propanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 1 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert und mit Diethylether gewaschen. Dadurch wurde das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes erhalten und lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,88-1,95 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,8-3,22 (m, 5H), 3,4-4,06 (m, 4H), 4,22 (br s, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 518.

[29] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 1,2,3,6-Tetrahydropyridin verwendet. Außerdem wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 5 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,97 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 5,68 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 459.

[30] Es wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet, und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,74 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,7 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 473.

[31] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 2,5-Dimethylpyrrol verwendet. Außerdem wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 12 Stunden auf 95°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,16-2,32 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 471.

[32] Als Heterocyclus-Reaktant wurde 2,5-Dimethyl-3-pyrrolin verwendet, wobei die Substanz im Handel als Gemisch von cis- und trans-Isomer auf der Basis der stereochemischen Beziehung der Methylgruppen bezogen wird. Es wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 12 Stunden auf 95°C erhitzt. Es wurden zwei Isomere erhalten, basierend auf der stereochemischen Beziehung der Methylgruppen. Die Isomere wurden bei der chromatographischen Reinigung getrennt und lieferten die folgenden Charakterisierungsdaten:

Isomer 1: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,16 (d, 6H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 471.

Isomer 2: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,16 (br s, 6H), 2,08-2,13 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,9 (br s, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,62-6,88 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 471.

[33] Als Reaktanten dienten 7-[(2R)-3-Chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin und 1,2,3,6-Tetrahydropyridin. Außerdem wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet

und die Reaktionsmischung 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und 7 M Lösung von Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 1 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, was das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,18-3,96 (m, 8H), 4,05 (s, 3H), 4,46-4,63 (m, 2H), 5,68-7,0 (m, 4H), 6,07 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,28 (br s, 2H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 477.

**[0138]** Das als Ausgangsstoff verwendete 7-[(2R)-3-Chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus (2S)-3-Benzoyloxy-2-fluorpropan-1-ol (J. Org. Chem., 1997, 62, 7546–7547; 0,44 g), Triphenylphosphin (0,69 g) und Methylenchlorid (10 ml) wurde mit Tetrachlorkohlenstoff (0,26 ml) versetzt, wonach die Mischung 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe einer weiteren Portion Triphenylphosphin (0,3 g) wurde die Mischung 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 1 ml) versetzt. So wurde (2R)-3-Benzoyloxy-2-fluorpropylchlorid in Form eines Öls (0,4 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,66-3,81 (m, 4H), 4,55-4,62 (m, 2H), 4,71-4,87 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

**[0139]** Eine Lösung von (2R)-3-Benzoyloxy-2-fluorpropylchlorid (0,65 g) in Methylenchlorid (15 ml) wurde auf -78°C abgekühlt und mit Bortrichlorid (1 M Lösung in Methylenchlorid; 4,8 ml) versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei -78°C wurde die Mischung in 1 N wässrige Salzsäurelösung (50 ml) gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen auf ein Volumen von ungefähr 20 ml eingengt. So wurde eine Lösung von (2R)-3-Chlor-2-fluorpropan-1-ol erhalten, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

**[0140]** Die Lösung von (2R)-3-Chlor-2-fluorpropan-1-ol in Methylenchlorid wurde nacheinander mit Triphenylphosphin (2 g) und 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (0,83 g) versetzt. Nach Zugabe von Diisopropylazodicarboxylat (0,6 ml) wurde die Mischung 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 1:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-Chlor-7-[(2R)-3-chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxychinolin (0,66 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 4,02 (s, 3H), 3,9-4,12 (m, 2H), 4,42-4,64 (m, 2H), 5,09-5,31 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H).

**[0141]** Eine Mischung aus 4-Chlor-7-[(2R)-3-chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxychinolin (0,27 g), 2,3-Methylenedioxyanilin (0,13 g) und 1-Propanol wurde unter Rühren 18 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde isoliert und nacheinander mit 1-Propanol (10 ml) und Diethylether (2 × 10 ml) gewaschen. So wurde 7-[(2R)-3-Chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (0,26 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 4,01 (s, 3H), 3,93-4,14 (m, 2H), 4,38-4,58 (m, 2H), 5,14-5,32 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,09 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 430.

[34] Als Reaktanten dienten 7-[(2R)-3-Chlor-2-fluorpropoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin und Morpholin. Außerdem wurde 2-Methoxyethanol anstelle von DMF verwendet und die Reaktionsmischung 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und 7 M Lösung von Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 1 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, was das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,25-3,37 (m, 4H), 3,52-3,72 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,40-4,65 (m, 2H), 5,55-5,81 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 481.

[35] Als Reaktanten dienten 7-(3-Chlorpropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-[4-(2-methoxyethyl)-2,3-methylenedioxyanilino]chinolin (als Beispiel 10(26) beschrieben) und Morpholin. Das Reaktionsprodukt wurde mit 1 M Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, was das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 519.

## Beispiel 5

## 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-4-(2,3-methyldioxyanilino)chinolin

**[0142]** Eine Mischung aus 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (5 g), 2,3-Methyldioxyanilin (3,07 g) und Propanol (100 ml) wurde unter Rühren 18 Stunden auf 115°C erhitzt. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Propanol und Diethylether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. So wurde die Titelverbindung (5,51 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,99 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 6,93-7,0 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 336.

## Beispiel 6

## 3-Cyano-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-4-(2,3-methyldioxyanilino)chinolin

**[0143]** Eine Mischung aus 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-4-(2,3-methyldioxyanilino)chinolin (0,2 g), 2-Bromethylmethylether (0,09 g), Kaliumcarbonat (0,22 g) und DMA (5 ml) wurde unter Rühren 3 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, 2 N Natronlauge und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. So wurde die feste Titelverbindung in Form eines Monohydrochloridsalzes (0,135 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,2 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 392.

## Beispiel 7

**[0144]** In Analogie zu Beispiel 6 wurde das entsprechende 3-Cyano-7-hydroxychinolin mit dem entsprechenden Alkylhalogenid zu den in Tabelle II beschriebenen Verbindungen umgesetzt.

Tabelle II

Verbindung Nr. & Anmerkung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
[1]	2-(2-Hydroxyethoxy) ethoxy	Wasserstoff
[2]	2-Morpholinopropoxy	Wasserstoff

## Anmerkungen

[1] Als Alkylhalogenid wurde 2-(2-Chlorethoxy)ethanol verwendet, und die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Produkt wurde jedoch im Gegensatz zu Beispiel 6 nicht mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether behandelt, so daß das Produkt in Form einer freien Base erhalten wurde. Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,51 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,8-6,91 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H),

9,5 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  424.

[2] Als Alkylhalogenid wurde 2-Chlorethanol verwendet.

Das Produkt wurde mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether behandelt. Das so erhaltene Monohydrochloridsalz lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 3,81 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  380.

#### Beispiel 8

##### 7-(3-Brompropoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin

**[0145]** Eine gerührte Suspension von 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin (0,4 g), 3-Brompropanol (0,25 g), Triphenylphosphin (0,44 g) und Methylenchlorid (15 ml) wurde tropfenweise mit Diisopropylazodicarboxylat (0,29 g) versetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung eingedampft und der mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene gummiartige Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,4 g) erhalten; NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 2,32 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,92 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  458.

#### Beispiel 9

##### 7-(2-Bromethoxy)-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin

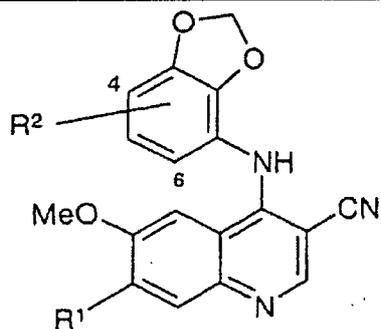
**[0146]** In Analogie zu Beispiel 8 wurde 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-(2,3-methylendioxyanilino)chinolin mit 2-Bromethanol umgesetzt, was in einer Ausbeute von 82% die Titelverbindung ergab; NMR-Spektrum: ( $DMSO_d_6$ ) 3,88 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,51 (t, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,8-6,93 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  444.

#### Beispiel 10

**[0147]** In Analogie zu Beispiel 1 wurde das entsprechende 4-Chlor-3-cyanochinolin mit dem entsprechenden 2,3-Methylendioxyanilin zu den in Tabelle III beschriebenen Verbindungen umgesetzt. Sofern nicht anders vermerkt, wurde jedes Produkt als freie Base erhalten.

Tabelle III

Verbindung Nr. & Anmerkung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
[1]	Methoxy	Wasserstoff
[2]	Methoxy	6-Chlor
[3]	Methoxy	6-Brom
[4]	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy	6-Fluor
[5]	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy	5-Brom
[6]	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy	4-Brom



[7]	3-Morpholinopropoxy	Wasserstoff
[8]	(2S)-2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy	Wasserstoff
[9]	Methoxy	4-Iod
[10]	Methoxy	4-Iodo-6-chlor
[11]	Methoxy	6-Iod
[12]	Methoxy	4-Brom
[13]	Methoxy	5-Brom
[14]	Methoxy	5-Fluor
[15]	Methoxy	4-Hydroxymethyl
[16]	Methoxy	4-Methyl
[17]	Methoxy	4-Benzyl
[18]	Methoxy	4-Methylthio
[19]	3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propoxy	4-Iod
[20]	Methoxy	4-(2-Methoxyethyl)
[21]	Methoxy	4-Morpholinomethyl
[22]	Methoxy	4-Dimethylaminomethyl
[23]	Methoxy	4-Oxazol-5-yl
[24]	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy	4-(2-Methoxyethyl)
[25]	3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-thiazin-4-yl)propoxy	4-(2-Methoxyethyl)
[26]	3-Chloropropoxy	4-(2-Methoxyethyl)
[27]	Methoxy	5-Methyl
[28]	Methoxy	5-Methoxymethyl

## Anmerkungen

[1] Als Ausgangsstoff diente 4-Chlor-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin (internationale Patentanmeldung WO 98/43960). Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 4,02 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 350.

[2] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 4,04 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 384 und 386.

[3] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 4,03 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 428 und 430. Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Brom-2,3-methylenedioxyanilin wurde aus 5-Brom-1,3-benzodioxol (Aldrich Chemical Company) in Analogie zu dem die Herstellung von 6-Chlor-2,3-me-

thylendioxyanilin betreffenden Teil von Beispiel 1 oben hergestellt. So wurden nacheinander erhalten: 5-Brom-1,3-benzodioxol-4-carbonsäure; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 6,15 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (d, 1H); Massenspektrum: [M-H]<sup>-</sup> 243; N-(5-Brom-1,3-benzodioxol-4-yl)carbamidsäure-tert.-butylester; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 6,1 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 8,70 (s, 1H); und 6-Brom-2,3-methyldioxyanilin; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 5,05 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,9 (d, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 216 und 218.

[4] Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 2 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, was das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,12 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,27-3,88 (m, 10H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 494.

**[0148]** Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Fluor-2,3-methyldioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus Diisopropylamin (4,92 ml) und THF (100 ml) wurde auf -78°C abgekühlt und tropfenweise mit n-Butyllithium (2,5 M in THF, 14 ml) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei -70°C wurde 4-Fluor-1,2-dimethoxybenzol (5 g) zugetropft und die Reaktionsmischung 20 Minuten bei -70°C gerührt. Dann wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten trockenes Kohlendioxidgas in die Reaktionsmischung geblasen. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und noch eine Stunde gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch Zugabe von 2 N wäßriger Salzsäurelösung bis pH 2 angesäuert, wonach die Mischung mit einer Mischung aus Diethylether und Essigsäureethylester extrahiert wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde mit Pentan gewaschen und unter Vakuum getrocknet. So wurde 6-Fluor-2,3-dimethoxybenzoesäure (3,4 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0 (t, 1H), 7,15 (m, 1H).

**[0149]** Eine Mischung aus 6-Fluor-2,3-dimethoxybenzoesäure (14 g), konzentrierter wäßriger Bromwasserstoffsäure (47%ig, 230 ml) und Essigsäure (200 ml) wurde unter Rühren 1 h auf 140°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, was 6-Fluor-2,3-dihydroxybenzoesäure (9,3 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 6,55 (t, 1H), 6,9 (m, 1H), 9,3 (br s, 2H).

**[0150]** Eine auf 0°C abgekühlte Lösung von 6-Fluor-2,3-dihydroxybenzoesäure (9,3 g) in Methanol (80 ml) wurde tropfenweise mit Thionylchlorid (6 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde unter Rühren 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Dann wurde die Mischung eingedampft und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Petrolether (KP. 40–60°C) und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 6-Fluor-2,3-dihydroxybenzoesäuremethylester (7,2 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 4,0 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,5 (t, 1H), 7,0 (m, 1H).

**[0151]** Eine Lösung von 6-Fluor-2,3-dihydroxybenzoesäuremethylester (7,2 g) in DMF (110 ml) wurde mit Kaliumfluorid (11,2 g) versetzt, wonach die Mischung 75 Minuten auf 100°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von Diiodmethan (3,43 ml) wurde die Mischung unter Rühren 75 Minuten auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Petrolether (KP. 40–60°C) und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 6-Fluor-2,3-methyldioxybenzoesäuremethylester (4,5 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,85 (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (m, 1H).

**[0152]** Eine Suspension aus der so erhaltenen Substanz, 2 N Natronlauge (23 ml) und Methanol (60 ml) wurde 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung durch Zugabe von 6 N wäßriger Salzsäure bis pH 2 angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und über Nacht unter Phosphoroxid getrocknet. So wurde 6-Fluor-2,3-methyldioxybenzoesäure (4 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 6,15 (s, 2H), 6,75 (m,

1H), 7,05 (m, 1H).

**[0153]** Die so erhaltene Substanz wurde in 1,4-Dioxan (60 ml) gelöst und nacheinander mit wasserfreiem tert.-Butanol (17 ml), Diphenylphosphorylazid (5 ml) und Triethylamin (3,8 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde unter Rühren 4,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der erhaltene Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 5%iger wäßriger Citronensäurelösung verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde N-(5-Fluor-1,3-benzodioxol-4-yl)carbamidsäure-tert.-butylester (4,5 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,15 (s, 9H), 5,95 (br s, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,55 (m, 2H).

**[0154]** Eine Mischung aus einer Portion (2,5 g) der so erhaltenen Substanz, Trifluoressigsäure (15 ml) und Methylenchlorid (55 ml) wurde 3,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 6-Fluor-2,3-methylendioxyanilin (1,1 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5,0 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,55 (m, 1H).

[5] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,1 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 554 und 556.

**[0155]** Das als Ausgangsstoff verwendete 5-Brom-2,3-methylendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 6-Brom-1,3-benzodioxol-4-carbonsäure [Khim. Geterotsikl. Soedin 1979, 9, 1183–8 (Chemical Abstracts 92, 94280); 0,92 g], Diphenylphosphorylazid (1,08 g), tert.-Butanol (3 ml), Triethylamin (0,34 g) und Toluol (15 ml) wurde unter Rühren 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand zwischen Methyl-tert.-butylether und 5%iger wäßriger Citronensäurelösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 5:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde N-(6-Brom-1,3-benzodioxol-4-yl)carbamidsäure-tert.-butylester (0,6 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (s, 9H), 5,95 (s, 2H), 6,39 (br s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,73 (br s, 1H).

**[0156]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, Trifluoressigsäure (3 ml) und Methylenchlorid (8 ml) wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Methyl-tert.-butylether und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 4:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 5-Brom-2,3-methylendioxyanilin (0,318 g) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,6 (br s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,27 (m, 2H).

[6] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,52 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 554 und 556.

[7] Als Ausgangsstoff wurde 4-Chlor-3-cyano-7-(3-morpholinopropoxy)chinolin (internationale Patentanmeldung WO 00/68201, Seite 52) verwendet. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde mit Diethylether gewaschen, was das benötigte Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,26-2,37 (m, 2H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,26-3,34 (t, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 5H), 4,31 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,94-6,99 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 461.

[8] Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und 7 M Lösung von Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (1 M, 1 ml) versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, was das Produkt in Form eines Dihydrochloridsalzes ergab, welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,81 (s, 3H), 3,0-3,63 (m, 10H), 4,05 (s, 3H), 4,42-4,57 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,96-7,1 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,03 (s, 1H),

11,30 (br s, 1H); Massenspektrum : M+H<sup>+</sup> 494.

**[0157]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-3-cyano-7-[(2S)-2-fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus (2R)-3-Benzoyloxy-2-fluorpropylchlorid (0,4 g), 1-Methylpiperazin (2,2 ml) und 2-Methoxyethanol (5 ml) wurde unter Rühren 12 Stunden auf 80°C und dann 6 Stunden auf 110°C erhitzt. Die erhaltene Mischung wurde in eine Mischung aus Wasser (50 ml) und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (50 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 25 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und 7 M Lösung von Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. So wurde (2S)-2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylether in Form eines Öls (0,27 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,28 (s, 3H), 2,33-2,75 (m, 10H), 3,61-3,68 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,73-4,91 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

**[0158]** Die so erhaltene Substanz wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit 10% Palladium auf Kohle (0,77 g) und Ammoniumformiat (0,65 g) versetzt, wonach die Mischung 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde. Nach Zugabe einer weiteren Portion Ammoniumformiat (0,7 g) wurde die Mischung 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und filtriert. Das durch Eindampfen des Filtrats erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und 7 M Lösung von Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. So wurde (2S)-2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-ol in Form eines Öls (0,082 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,28 (s, 3H), 2,3-2,71 (m, 8H), 2,74 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,59-4,75 (m, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 177.

**[0159]** In Analogie zu Beispiel 8 wurde (2S)-2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0,082 g) mit 4-Chlor-6-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (0,14 g) zu 4-Chlor-3-cyano-7-[(2S)-2-fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinolin umgesetzt.

[9] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 476.

**[0160]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Iod-2,3-methylendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt: Eine gerührte Mischung aus 2,3-Methylendioxyanilin (1 g), Calciumcarbonat (0,95 g), Methanol (5 ml) und Methylenchlorid (10 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten portionsweise mit Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (2,8 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die erhaltene Mischung mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Isohexan und Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-Iod-2,3-methylendioxyanilin in Form eines Feststoffs (1,1 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5,04 (br s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,8 (d, 1H).

[10] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 4,0 (s, 6H), 6,18 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 510.

**[0161]** Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Chlor-4-iod-2,3-methylendioxyanilin wurde durch Umsetzung von 6-Chlor-2,3-methylendioxyanilin und Benzyltrimethylammoniumdichloriodat in Analogie zu der unmittelbar vorhergehenden Anmerkung [9] hergestellt. Die so erhaltene Substanz lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6,04 (s, 2H), 7,0 (s, 1H).

[11] Das benötigte Produkt 6-Iod-2,3-methylendioxyanilin wurde als Hauptteil eines 4:1-Gemischs erhalten, welches als kleineren Teil die Verbindung 4,6-Diiod-2,3-methylendioxyanilin enthielt. Das Gemisch dieser Substanzen lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,98 (s, 6H), 6,09 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 476 und 602.

**[0162]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4:1-Gemisch aus 6-Iod-2,3-methylendioxyanilin und 4,6-Diiod-2,3-methylendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine gerührte Mischung aus 2,3-Methylendioxyanilin (4 g), Calciumcarbonat (3,77 g), Methanol (20 ml) und Methylenchlorid (40 ml) wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten portionsweise mit Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (12 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die erhaltene Mischung mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische

Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Isohexan und Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt. So wurden 4-Iod-2,3-methylenedioxyanilin (2,7 g) und ein 4:1-Gemisch (1,6 g) aus 4-Iod-2,3-methylenedioxyanilin und 4,6-Diod-2,3-methylenedioxyanilin erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 6,03 (s, 2H), 7,33 (s, 1H).

[12] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 428 und 430.

[13] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,83 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,98 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,9 (br s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 428 und 430.

[14] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,81 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,3 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,65 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 368.

**[0163]** Das als Ausgangsstoff verwendete 5-Fluor-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 5-Brom-2,3-methylenedioxyanilin (2,0 g), 1,2-Bis(chlordimethylsilyl)ethan (2,09 g), Triethylamin (1,96 g) und Methylenchlorid (50 ml) wurde 88 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die erhaltene Mischung wurde mit 5%iger Natriumdihydrogenphosphatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde mittels Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid unter Verwendung von Isohexan als Elutionsmittel gereinigt. So wurde N-(5-Brom-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin in Form eines Öls (2,4 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 0,13 (s, 12H), 0,86 (s, 4H), 5,87 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,67 (d, 1H).

**[0164]** Eine auf -70°C abgekühlte Lösung von N-(5-Brom-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin (0,6 g) in THF (10 ml) wurde mit n-Butyllithium (1,6 M in THF, 1,1 ml) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde bei -70°C gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von N-Fluorbenzolsulfonimid (1,0 g) in THF (3 ml) wurde die Mischung über einen Zeitraum von 3 Stunden auf 0°C kommen gelassen und dann noch eine Stunde bei 0°C gerührt. Danach wurde die Mischung in gekühlte 1 N wässrige Salzsäurelösung gegossen, 5 Minuten gerührt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 40%iger Natronlauge basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 5-Fluor-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls (0,12 g) erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[15] Als Reaktanten dienten 4-Chlor-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin (0,082 g) und 4-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,3-methylenedioxyanilin (0,1 g), und das zunächst erhaltene Produkt war 4-(4-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,3-methylenedioxyanilino)-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin (0,115 g), welches die folgenden Charakterisierungsdaten lieferte: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,1 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 494. Eine Lösung dieser Substanz (0,38 g) in THF (6 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 Stunden bei Umgebungstemperatur mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF; 1,5 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigter Ammoniumchloridlösung verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde das benötigte Produkt in Form eines Feststoffs (0,197 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,92 (d, 6H), 4,48 (d, 2H), 5,2 (t, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 380.

**[0165]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 2,3-Dihydroxy-4-nitrobenzaldehyd (J. Med. Chem., 1992, 35, 4584–4588; 7,4 g), Bromchlormethan (12,7 ml), Caesiumcarbonat (25,4 g) und DMF (95 ml) wurde unter Rühren 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach Zugabe einer weiteren Portion Bromchlormethan (6,0 ml) wurde die Mischung noch 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Dann wurde die Mischung in 2 N wässrige Salzsäurelösung (500 ml) gegossen und 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester (500 ml) wurde die Mischung filtriert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 1:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd in Form eines gelben Feststoffs (5,3 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 6,49 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 10,10 (br s, 1H).

**[0166]** Eine eisgekühlte Mischung aus 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd (1,3 g) in Methanol (35 ml) wurde portionsweise mit Natriumborhydrid (0,75 g) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 2 Stunden gerührt und auf Umgebungstemperatur kommen gelassen wurde. Die Mischung wurde zwischen Essigsäureethylester und 2 N wässriger Salzsäurelösung verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzylalkohol in Form eines Feststoffs (0,93 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 4,67 (d, 2H), 5,43 (t, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

**[0167]** Eine Mischung aus 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzylalkohol (0,55 g), Triethylamin (0,47 g), N,N-Dimethylagminopyridin (0,01 g) und DMF (8,5 ml) wurde mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid (0,462 g) versetzt, wonach die Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und verdünnter wässriger Citronensäurelösung verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde tert.-Butyldimethylsilyl-2,3-methylenedioxy-4-nitrobenzylether in Form eines Feststoffs (0,68 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 0,1 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,74 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

**[0168]** Die so erhaltene Substanz wurde zu einer gerührten Mischung aus Hydrazinhydrat (0,36 g), Raney-Nickel (50%ige Dispersion in Wasser; 0,18 g) und Methanol (24 ml) gegeben, wonach die Reaktionsmischung 0,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls (0,56 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 0,1 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 3,52 (br s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).

[16] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,18 (s, 3H), 3,93 (2 s, 6H), 5,97 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 364.

**[0169]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Methyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzylalkohol (0,35 g), Isopropylisocyanat (2 ml), Toluol (2 ml) und Acetonitril (2 ml) wurde 12 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand unter Hexan trituriert. So wurde N-Isopropylcarbamidsäure-2,3-methylenedioxy-4-nitrobenzylester in Form eines Feststoffs (0,37 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,18 (d, 6H), 3,83 (m, 1H), 4,6 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

**[0170]** Eine Mischung aus einem Teil (0,2 g) der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle als Katalysator (0,05 g) und Essigsäureethylester (5 ml) wurde unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 12 Stunden hydriert. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. So wurde 4-Methyl-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls (0,089 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,13 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,51 (d, 1H).

[17] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,52 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,23-7,3 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 440.

**[0171]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Benzyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 4-Iod-2,3-methylenedioxyanilin (3,0 g), 1,2-Bis(chlordimethylsilyl)ethan (2,57 g), Triethylamin (2,33 g) und Methylenchlorid (60 ml) wurde 88 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die erhaltene Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isohexan versetzt, wonach die Mischung filtriert wurde. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid unter Verwendung von Isohexan als Elutionsmittel gereinigt. So wurde N-(4-Iod-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin in Form eines Feststoffs (2,85 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 0,1 (s, 12H), 0,82 (s, 4H), 5,9 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

**[0172]** Eine auf -70°C abgekühlte Lösung von N-(4-Iod-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin (0,8 g) in THF (12 ml) wurde mit n-Butyllithium (1,6 M in THF, 1,35 ml) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten bei -70°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Benzaldehyd (0,23 g) wurde die Mischung 2 Stunden bei -70°C gerührt und dann auf 0°C kommen gelassen. Die erhaltene Mischung wurde in gekühlte 1 N wässrige Salzsäurelösung gegossen, 5 Minuten gerührt und mit Diethylether extrahiert. Die wäss-

rige Phase wurde mit 40%iger Natronlauge basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und tert.-Butylmethylether im Verhältnis 1:4 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-(a-Hydroxybenzyl)-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls (0,213 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,4 (s, 1H), 3,54 (br s, 2H), 5,9 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,4 (d, 2H).

**[0173]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle als Katalysator (0,02 g) und Ethanol (10 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 12 Stunden gerührt. Nach Filtration der Mischung wurde der Rückstand eingedampft. So wurde 4-Benzyl-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines farblosen Öls (0,137 g) erhalten; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 228.

[18] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,48 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 396.

**[0174]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Methylthio-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine auf -78°C abgekühlte Lösung von N-(4-Iod-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin (0,75 g) in THF (25 ml) wurde mit n-Butyllithium (1,6 M in THF, 1,28 ml) versetzt, wonach die Mischung 25 Minuten bei -78°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Dimethyldisulfid (0,288 g) wurde die Mischung 3 Stunden bei -78°C gerührt und dann auf 0°C kommen gelassen. Nach Zugabe von 1 N wässriger Salzsäurelösung (25 ml) wurde die Mischung 10 Minuten gerührt und dann mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge bis pH 11 basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das organische Extrakt wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung eines abnehmend polaren Gradienten von Acetonitril in Wasser (plus 0,1% Trifluoressigsäure) als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-Methylthio-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls erhalten, das beim Stehen kristallisierte (0,13 g); NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,38 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,74 (d, 1H).

[19] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 600.

**[0175]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine auf 5°C abgekühlte gerührte Mischung aus 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (12 g), 1-(3-Hydroxypropyl)-4-methylpiperazin (9,7 g), Triphenylphosphin (16,1 g) und Methylenchlorid (200 ml) wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Diisopropylazodicarboxylat (12,1 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde auf Umgebungstemperatur kommen gelassen und dann 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe weiterer Portionen Diisopropylazodicarboxylat (1,2 ml) und Triphenylphosphin (1,6 g) wurde die Mischung nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen und die organische Schicht abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. So wurde der benötigte Ausgangsstoff in Form eines Feststoff (14,5 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,24-2,5 (m, 10H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 375 und 377.

[20] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,88 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 408.

**[0176]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-(2-Methoxyethyl)-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (0,42 g) und THF (3 ml) wurde mit Kalium-tert.-butoxid (1 M Lösung in THF; 1,35 ml) versetzt, wonach die Mischung 0,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd (0,12 g) in THF (2 ml) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-(2-Methoxyethenyl)-2,3-methylenedioxy-1-nitrobenzol als Feststoff (0,108 g) in Form eines Gemischs von Z- und E-Isomer im Verhältnis 2,7:1 erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,77 (s, 3H), 5,72 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (d, 1H).

**[0177]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle (0,02 g) und Essigsäureethylester (4 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 12 Stunden gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-(2-Methoxyethyl)-2,3-methylenedioxyanilin in Form eines Öls (0,05 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,78 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (br s, 2H), 3,57 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,54 (d, 1H).

[21] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,49 (t, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 447.

**[0178]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Methylenedioxy-4-morpholinomethylanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine gerührte Lösung von 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd (0,7 g), Morpholin (0,34 g), Essigsäure (0,23 ml) und THF (20 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (1,06 g) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die Mischung wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-morpholinomethyl-1-nitrobenzol in Form eines Feststoffs (0,62 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,5 (t, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,72 (t, 4H), 6,22 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

**[0179]** Eine gerührte Mischung aus Raney-Nickel (50%ig in Wasser, 0,03 g), Hydrazinhydrat (0,074 g) und Methanol (4 ml) wurde mit 2,3-Methylenedioxy-4-morpholinomethyl-1-nitrobenzol versetzt, wonach die Mischung 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-morpholinomethylanilin (0,085 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,49 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 5,95 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).

[22] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,26 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,97 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 405.

**[0180]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Dimethylaminomethyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde aus 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd und Dimethylamin in Analogie zur unmittelbar vorhergehenden Anmerkung [21] hergestellt. Der benötigte Ausgangsstoff lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,24 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,60 (d, 1H).

[23] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,98 (s, 6H), 6,17 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,5 (d, 2H), 9,64 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 417.

**[0181]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Methylenedioxy-4-oxazol-5-ylanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 2,3-Methylenedioxy-4-nitrobenzaldehyd (0,1 g), Tosylmethylisocyanid (0,109 g), Kaliumcarbonat (0,078 g) und Methanol (5 ml) wurde unter Rühren 1 Stunde auf 50°C erhitzt. Die Mischung wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-oxazol-5-yl-nitrobenzol in Form eines Feststoffs (0,13 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6,48 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,63 (s, 1H).

**[0182]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle (0,03 g), Methanol (1 ml) und Essigsäureethylester (3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 12 Stunden gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat eingedampft. So wurde 2,3-Methylenedioxy-4-oxazol-5-ylanilin in Form eines Feststoffs (0,048 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 5,18 (s, 2H), 6,08 (s, 2H),

6,35 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

[24] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,4-2,72 (m, 10H), 2,79 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 532.

[25] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,98 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,93 (br s, 4H), 3,1 (br s, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 569.

**[0183]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-3-cyano-7-[3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-thiazin-4-yl)propoxy]-6-methoxychinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 3-Aminopropan-1-ol (0,65 ml) und Divinylsulfon (1 g) wurde 45 Minuten auf 110°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen und mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol im Verhältnis 19:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 4-(3-Hydroxypropyl)-1,1-dioxotetrahydro-4H-thiazin (0,8 g) erhalten; NMR-Spektrum: 1,7-1,8 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,06 (br s, 8H), 3,25 (s, 1H), 3,78 (t, 2H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 194.

**[0184]** Eine Suspension von 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (1 g), 4-(3-Hydroxypropyl)-1,1-dioxotetrahydro-4H-thiazin (1,23 g), Triphenylphosphin (1,45 g) und Methylenchlorid (10 ml) wurde tropfenweise mit Diethylazodicarboxylat (1,72 g) versetzt, wonach die Mischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die erhaltene Mischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid, Essigsäureethylester und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde 4-Chlor-3-cyano-7-[3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-thiazin-4-yl)propoxy]-6-methoxychinolin (0,15 g) erhalten; NMR-Spektrum: 1,96 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,88-2,93 (m, 4H), 3,07-3,12 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 7,44 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 410.

[26] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,25 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 470.

[27] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,78 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 364.

**[0185]** Das als Ausgangsstoff verwendete 5-Methyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine auf -70°C abgekühlte Lösung von N-(5-Brom-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin (0,6 g) in THF (12 ml) wurde mit n-Butyllithium (1,6 M in Hexan; 1,1 ml) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde bei -70°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Methyljodid (0,285 g) wurde die Mischung unter Rühren über einen Zeitraum von 2 Stunden auf 0°C kommen gelassen. Nach Zugabe von 1 N wässriger Salzsäurelösung wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurde die Mischung mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 40%iger Natronlauge basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Umkehrphasen-Siliciumdioxid unter Verwendung abnehmend polarer Mischungen aus Acetonitril und 1%iger Lösung von Trifluoressigsäure in Wasser als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 5-Methyl-2,3-methylenedioxyanilin (0,086 g) in Form eines farblosen Öls erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,2 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,18 (d, 1H).

[28] Das Produkt lieferte die folgenden Charakterisierungsdaten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,32 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 394.

**[0186]** Das als Ausgangsstoff verwendete 5-Methoxymethyl-2,3-methylenedioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine auf -70°C abgekühlte Lösung von N-(5-Brom-2,3-methylenedioxyphenyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin (0,6 g) in THF (12 ml) wurde mit n-Butyllithium (1,6 M in Hexan; 1,1 ml) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde bei -70°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Brommethylmethylether (0,314 g) wurde die Mischung unter Rühren über einen Zeitraum von 2 Stunden auf 0°C kommen gelassen. Nach Zugabe von 1 N wässriger Salzsäurelösung wurde die erhaltene Mischung 5 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wurde die Mischung mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 40%iger Natronlauge basisch gestellt und mit Diethyle-

ther extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus tert.-Butylmethylether und Isohexan im Verhältnis 4:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 5-Methoxymethyl-2,3-methylenedioxyanilin (0,163 g) in Form eines farblosen Öls erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3,34 (s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,34 (d, 1H).

## Beispiel 11

## 3-Cyano-7-[(2R)-2-hydroxy-3-morpholinopropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin

**[0187]** Eine Mischung aus 3-Cyano-7-[(2R)-2,3-epoxypropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (0,1 g), Morpholin (0,11 g) und Propanol (5 ml) wurde unter Rühren 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert, was die Titelverbindung (0,04 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,35-2,52 (m, 6H), 3,56 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,9-6,92 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 477.

**[0188]** Das als Ausgangsstoff verwendete 3-Cyano-7-[(2R)-2,3-epoxypropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (0,67 g), Kaliumcarbonat (0,87 g) und DMA (15 ml) wurde mit (2R)-(-)-Glycidyltosylat (0,52 g) versetzt, wonach die Mischung unter Rühren 3 Stunden auf 60°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 3-Cyano-7-[(2R)-2,3-epoxypropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin in Form eines Feststoffs (0,3 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,75 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,92 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,51 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 392.

## Beispiel 12

## 7-[(2R)-3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin

**[0189]** In Analogie zu Beispiel 11 wurde 3-Cyano-7-hydroxy-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin mit 1-Acetylpiperazin umgesetzt, was die Titelverbindung in einer Ausbeute von 35% ergab; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,96 (s, 3H), 2,34-2,54 (m, 6H), 3,35-3,45 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,80-6,92 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 520.

## Beispiel 13

## 3-Cyano-7-[(2R)-2-hydroxy-3-methoxypropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin

**[0190]** Eine Mischung aus 3-Cyano-7-[(2R)-2,3-epoxypropoxy]-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (0,1 g), methanolischer Natriummethoxidlösung (25%ig, 1 ml) und Methanol (5 ml) wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der organischen Phase wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die erhaltene gummiartige Substanz wurde unter Diethylether trituriert, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,35 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,29 (s, 3H), 3,32-3,49 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,17 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,89-6,92 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 424.

## Beispiel 14

## 3-Cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyphenoxy)-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin

**[0191]** Eine Lösung von 2,3-Methylenedioxyphenol (0,041 g) in DMF (3 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,055 g) versetzt, wonach die Mischung 10 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von 4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin (0,1 g) wurde die Mischung unter Rühren 2 Stunden auf 95°C erhitzt. Die erhaltene Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol gefolgt von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,069 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H), 3,5 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 477.

**[0192]** Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin wurde folgendermaßen hergestellt.

**[0193]** Eine Mischung aus 3-Brompropanol (20 ml), N-Methylpiperazin (29 ml), Kaliumcarbonat (83 g) und Ethanol (200 ml) wurde unter Rühren 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand unter Diethylether trituriert. Die erhaltene Mischung wurde filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Destillation bei etwa 60–70°C unter etwa 0,2 mm Hg gereinigt, was 1-(3-Hydroxypropyl)-4-methylpiperazin (17 g) ergab; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,72 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,8 (m, 8H), 2,6 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 5,3 (br s, 1H).

**[0194]** Eine Suspension von 4-Chlor-3-cyano-7-hydroxy-6-methoxychinolin (0,2 g), 1-(3-Hydroxypropyl)-4-methylpiperazin (0,202 g), Triphenylphosphin (0,447 g) und Methylenchlorid (5 ml) wurde tropfenweise mit Diethylazodicarboxylat (0,25 g) versetzt, wonach die Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der erhaltenen Mischung wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester gefolgt von zunehmend polaren Mischungen aus Methylenchlorid, Essigsäureethylester und gesättigter methanolischer Ammoniaklösung als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert und unter Vakuum getrocknet, was den benötigten Ausgangsstoff (0,15 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 1,95-2,05 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 4,05 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 375 und 377.

**[0195]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Methylenedioxyphenol wurde folgendermaßen hergestellt: Eine Lösung von 2,3-Methylenedioxybenzaldehyd (3 g) in Chloroform wurde mit 3-Chlorperbenzoesäure (70% rein; 10,3 g) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt wurde. Die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 6 N wäßriger Salzsäure (90 ml) und Methanol (90 ml) wurde unter Rühren 30 Minuten auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Abdampfen eines großen Teils des Lösungsmittels aufkonzentriert. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether (Kp. 40–60°C) und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Methylenedioxyphenol in Form eines Feststoffs erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 4,85 (br s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

## Beispiel 15

## 4-(6-Brom-2,3-methylenedioxyphenoxy)-3-cyano-6-methoxy-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin

**[0196]** In Analogie zu Beispiel 14 wurde 4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin mit 6-Brom-2,3-methylenedioxyphenol umgesetzt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs in einer Ausbeute von 52% ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub> und CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,95 (s, 3H),

3,2-4,0 (m, 8H), 3,48 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,9 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  555 und 557.

**[0197]** Das als Ausgangsstoff verwendete 6-Brom-2,3-methylenedioxyphenol wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Lösung von Brom (0,074 ml) in Chloroform wurde zu einer gerührten Mischung von 2,3-Methylenedioxyphenol (0,2 g), Silbertrifluoracetat (0,32 g) und Chloroform (3 ml) getropft, wonach die erhaltene Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Nach Filtration der Mischung wurde das Filtrat auf Siliciumdioxid aufgezogen und mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether (Kp. 40–60°C) und Essigsäureethylester als Elutionsmittel im Verhältnis 9:1 gereinigt. So wurde die gewünschte Substanz (0,217 g) in Form eines Feststoffs erhalten; NMR-Spektrum: ( $CDCl_3$ ) 5,35 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,95 (d, 1H); Massenspektrum:  $[M-H]^-$  215 und 217.

#### Beispiel 16

##### 3-Cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)chinolin

**[0198]** Eine Mischung aus 7-[3-(4-tert.-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)propoxy]-3-cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxyanilino)chinolin (0,2 g) und Trifluoressigsäure (2 ml) wurde 40 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde unter einer Mischung aus Diethylether und Isohexan im Verhältnis 1:1 trituriert. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,076 g) erhalten; NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,93 (m, 2H), 2,4-2,64 (m, 6H), 3,1 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,95 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H); Massenspektrum:  $M-H^-$  460.

#### Beispiel 17

##### 3-Cyano-4-(6-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin

**[0199]** Eine Mischung aus einem Gemisch (0,25 g) von 3-Cyano-4-(6-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin und 3-Cyano-4-(4,6-diiod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin im Verhältnis 4:1 (Beispiel 10, Anmerkung [11]), Zinkcyanid (0,092 g), Diphenylphosphinoferrocen (0,046 g), Zinkpulver (0,017 g) und DMA (15 ml) wurde mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0,039 g) versetzt, wonach die erhaltene Mischung unter Rühren 1 Stunde auf 110°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. So wurden nacheinander erhalten:

3-Cyano-4-(6-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin in Form eines Feststoffs (0,082 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 3,96 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,5 (br s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  375; und 3-Cyano-4-(4,6-dicyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin in Form eines Feststoffs (0,012 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 3,89 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,24 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 11,7 (br s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  400.

#### Beispiel 18

##### 3-Cyano-4-(4-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin

**[0200]** Eine Mischung von 3-Cyano-4-(4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin (0,05 g), Zinkcyanid (0,015 g), Diphenylphosphinoferrocen (0,009 g), Zinkpulver (0,0035 g) und DMA (2 ml) wurde mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0,0073 g) versetzt, wonach die erhaltene Mischung unter Rühren 1 Stunde auf 110°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde 3-Cyano-4-(4-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin in Form eines Feststoffs (0,014 g) erhalten; NMR-Spektrum: ( $CDCl_3$ ) 3,84 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 6,16 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  375.

## Beispiel 19

## 4-(6-Chlor-4-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin

**[0201]** Eine Mischung von 4-(6-Chlor-4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin (0,268 g), Zinkcyanid (0,086 g), Diphenylphosphinoferrocen (0,046 g), Zinkpulver (0,017 g) und DMA (15 ml) wurde mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0,039 g) versetzt, wonach die erhaltene Mischung unter Rühren 1 Stunde auf 110°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wonach der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde 3-Cyano-4-(4-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin in Form eines Feststoffs (0,11 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,94 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,21 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 409 und 411.

## Beispiel 20

## 3-Cyano-4-(4-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin

**[0202]** In Analogie zu Beispiel 19 wurde 3-Cyano-4-(4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin (0,316 g) mit Zinkcyanid (0,086 g) umgesetzt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,014 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,87 (br s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 499.

## Beispiel 21

## 3-Cyano-4-(4-ethinyl-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin

**[0203]** Eine Mischung von 3-Cyano-4-(4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin (0,2 g), Trimethylsilylacetylen (0,11 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,05 g), Kupfer(I)-iodid (0,01 g) und N,N-Diethylamin (4 ml) wurde unter Rühren 4 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und 2 N wässriger Salzsäurelösung verteilt. Der angefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen und getrocknet. So wurde 3-Cyano-6,7-dimethoxy-4-(2,3-methylenedioxy-4-trimethylsilylethinylanilino)chinolin in Form eines Feststoffs (0,08 g) erhalten; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 446.

**[0204]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, Kaliumcarbonat (0,07 g), Wasser (1 ml) und Methanol wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde in einer Mischung aus Methylenchlorid und Diethylether gelöst und mit 1 M Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt. Der erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. So wurde die Titelverbindung in Form eines Hydrochloridsalzes erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 374.

## Beispiel 22

## 3-Cyano-6-methoxy-4-(2,3-methylenedioxy-4-phenylanilino)-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin

**[0205]** Eine Mischung aus 3-Cyano-4-(4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinolin (0,15 g), Phenylboronsäure (0,046 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 g), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 ml) und 1,2-Dimethoxyethan (18 ml) wurde unter Rühren 5 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde die Titelverbindung in Form eines Fest-

stoffs (0,085 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,24-2,59 (m, 10H), 3,96 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Massenspektrum: M-H<sup>-</sup> 550.

## Beispiel 23

## 3-Cyano-6,7-dimethoxy-4-(2,3-methylenedioxy-4-methylsulfonylanilino)chinolin

**[0206]** Eine gerührte Lösung von 3-Cyano-6,7-dimethoxy-4-(2,3-methylenedioxy-4-methylthioanilino)chinolin (0,04 g) in Chloroform (5 ml) wurde in einer Portion mit 3-Chlorperbenzoesäure (70%ig, technisch; 0,05 g) versetzt, wonach die Mischung 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter Kühlung auf 0°C unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Die so erhaltene Substanz wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,016 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,13 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 428.

## Beispiel 24

## 3-Cyano-4-[4-(2-cyanoethyl)-2,3-methylenedioxyanilino]-6,7-dimethoxychinolin

**[0207]** Eine Mischung aus 3-[4-(2-Cyano-6,7-dimethoxychinolin-4-ylamino)-2,3-methylenedioxyphenyl]acrylnitril (0,15 g), 10% Palladium auf Kohle (0,025 g), Methanol (2 ml) und Essigsäureethylester (3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 12 Stunden gerührt. Nach Zugabe von DMF (1,5 ml) wurde die Reaktionsmischung noch 12 Stunden unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck gerührt. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,085 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,75-2,89 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 403.

**[0208]** Das als Ausgangsstoff verwendete 3-[4-(3-Cyano-6,7-dimethoxychinolin-4-ylamino)-2,3-methylenedioxyphenyl]acrylnitril wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine Mischung aus 3-Cyano-4-(4-iod-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin (0,2 g), Acrylnitril (0,2 ml), Triethylamin (0,2 ml), Palladium(II)-acetat (0,01 g) und DMF (2 ml) wurde unter Rühren 3 Stunden auf 115°C erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung zunehmend polarer Mischungen aus Hexan und Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Substanz wurde unter Diethylether trituriert. So wurde der benötigte Ausgangsstoff in Form eines Gemischs von trans- und cis-Isomer im Verhältnis 4:1 und in Form eines gelben Feststoffs (0,095 g) erhalten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, Daten für das überwiegende trans-Isomer) 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,7 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 401.

## Beispiel 25

## 3-Cyano-4-(5-cyano-2,3-methylenedioxyanilino)-6,7-dimethoxychinolin

**[0209]** In Analogie zu Beispiel 19, aber mit der Abwandlung, daß die Reaktionsmischung 4 Stunden auf 110°C erhitzt wurde, wurde 4-(5-Brom-2,3-methylenedioxyanilino)-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin (0,25 g) mit Zinkcyanid (0,082 g) umgesetzt, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (0,14 g) ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,71 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 375.

## Beispiel 26

## 3-Cyano-6,7-dimethoxy-4-(2,3-ethylidendioxyanilino)chinolin

**[0210]** In Analogie zu Beispiel 1 wurde 4-Chlor-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin mit 2,3-Ethylidendioxyanilin umgesetzt, was die Titelverbindung ergab; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,55 (d, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,96 (s, 3H),

6,34 (q, 1H), 6,75-6,9 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 364.

**[0211]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Ethylidendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt: Eine Mischung aus 3-Nitrocatechol (J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 625; 1,6 g), 1,1-Dibromethan (1,4 ml), Caesiumcarbonat (5 g) und DMF (30 ml) wurde unter Rühren 1 Stunde auf 110°C erhitzt. Dann wurden über einen Zeitraum von weiteren 5 Stunden jede Stunde weitere Mengen Caesiumcarbonat (5 g) und 1,1-Dibromethan (1,4 ml) zugegeben, wonach die erhaltene Mischung noch 0,5 Stunden bei 110°C gerührt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Ethylidendioxy-1-nitrobenzol in Form eines gelben Feststoffs (0,853 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,8 (d, 3H), 6,5 (q, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

**[0212]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle (0,083 g) und Essigsäureethylester (33 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 3 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgedampft. So wurde 2,3-Ethylidendioxyanilin (0,683 g) in Form eines Öls erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,68 (d, 3H), 3,5 (s, 2H), 6,2 (q, 1H), 6,28 (d, 2H), 6,63 (t, 1H).

#### Beispiel 27

##### 3-Cyano-6,7-dimethoxy-4-(2,3-propylidendioxyanilino)chinolin

**[0213]** In Analogie zu Beispiel 1 wurde 4-Chlor-3-cyano-6,7-dimethoxychinolin mit 2,3-Propylidendioxyanilin umgesetzt, was die Titelverbindung ergab; NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,95 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,07 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 378.

**[0214]** Das als Ausgangsstoff verwendete 2,3-Propylidendioxyanilin wurde folgendermaßen hergestellt: Eine Mischung aus 3-Nitrocatechol (1,3 g), 1,1-Dichlorpropan (1,35 ml), Caesiumcarbonat (4,4 g) und DMF (27 ml) wurde unter Rühren 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Unter Einhaltung dieser Reaktionstemperatur wurden über einen Zeitraum von weiteren 14 Stunden jede Stunde weitere Mengen Caesiumcarbonat (4,4 g) und 1,1-Dichlorethan (1,35 ml) zugegeben, und außerdem wurde nach 4 Stunden bzw. 7 Stunden Kaliumbromid (2,5 g) zugegeben. Dann wurde die erhaltene Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung einer Mischung aus Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 9:1 als Elutionsmittel gereinigt. So wurde 2,3-Propylidendioxy-1-nitrobenzol in Form eines gelben Feststoffs (0,126 g) erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,1 (t, 3H), 2,1 (m, 2H), 6,37 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

**[0215]** Eine Mischung aus der so erhaltenen Substanz, 10% Palladium auf Kohle (0,011 g) und Essigsäureethylester (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck 3 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgedampft. So wurde 2,3-Ethylidendioxyanilin (0,1 g) in Form eines Öls erhalten; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,1 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 6,05 (t, 1H), 6,28 (2d, 2H), 6,62 (t, 1H).

#### Beispiel 28

##### Pharmazeutische Zusammensetzung

**[0216]** Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosisformen der Erfindung gemäß der hier angegebenen Definition (unter Bezeichnung des Wirkstoffs als „Verbindung X“) für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung beim Menschen illustriert:

- (a) Tablette 1 mg/Tablette
- Verbindung X 100
- Lactose Ph. Eur. 182,75
- Croscarmellose-Natrium 12,0
- Maisstärkepaste (5% w/v Paste) 2,25
- Magnesiumstearat 3,0

- (b) Tablette II mg/Tablette  
 Verbindung X 50  
 Lactose Ph. Eur. 223,75  
 Croscarmellose-Natrium 6,0  
 Maisstärke 15,0  
 Polyvinylpyrrolidon (5% w/v Paste) 2,25  
 Magnesiumstearat 3,0
- (c) Tablette III mg/Tablette  
 Verbindung X 1,0  
 Lactose Ph. Eur. 93,25  
 Croscarmellose-Natrium 4,0  
 Maisstärkepaste (5% w/v Paste) 0,75  
 Magnesiumstearat 1,0
- (d) Kapsel mg/Kapsel  
 Verbindung X 10  
 Lactose Ph. Eur. 488,5  
 Magnesium 1,5
- (e) Injektion I (50 mg/ml)  
 Verbindung X 5,0% w/v  
 1M Natronlauge 15,0% v/v  
 0,1M Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts auf 7,6)  
 Polyethylenglykol 400 4,5% w/v  
 Wasser für Injektionszwecke ad 100 %
- (f) Injektion II (10 mg/ml)  
 Verbindung X 1,0% w/v  
 Natriumphosphat BP 3,6% w/v  
 0,1M Natronlauge 15,0 v/v  
 Wasser für Injektionszwecke ad 100 %
- (g) Injektion III (1 mg/ml, gepuffert auf pH 6)  
 Verbindung X 0,1% w/v  
 Natriumphosphat BP 2,26 w/v  
 Citronensäure 0,38% w/v  
 Polyethylenglykol 400 3,5% w/v  
 Wasser für Injektionszwecke ad 100 %
- (h) Aerosol I mg/ml  
 Verbindung X 10,0  
 Sorbitantriöleat 13,5  
 Trichlorfluormethan 910,0  
 Dichlordifluormethan 490,0
- (i) Aerosol II mg/ml  
 Verbindung X 0,2  
 Sorbitantriöleat 0,27  
 Trichlorfluormethan 70,0  
 Dichlordifluormethan 280,0  
 Dichlortetrafluorethan 1094,0
- (j) Aerosol III mg/ml  
 Verbindung X 2,5  
 Sorbitantriöleat 3,38  
 Trichlorfluormethan 67,5  
 Dichlordifluormethan 1086,0  
 Dichlortetrafluorethan 191,6
- (k) Aerosol IV mg/ml  
 Verbindung X 2,5  
 Sojalecithin 2,7  
 Trichlorfluormethan 67,5  
 Dichlordifluormethan 1086,0  
 Dichlortetrafluorethan 191,6
- (l) Salbe ml  
 Verbindung X 40 mg  
 Ethanol 300 µl

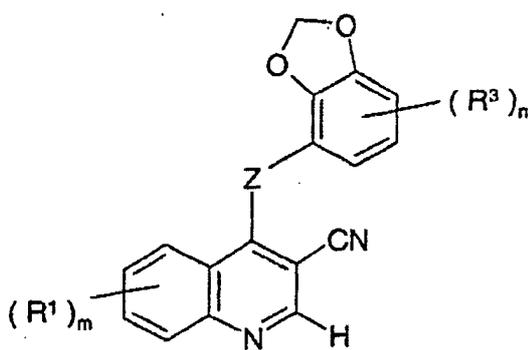
Wasser 300 µl  
 1-Dodecylazacycloheptan-2-on 50 µl  
 Propylenglykol ad 1 ml

## Anmerkung

[0217] Die obigen Formulierungen sind durch in der Pharmazie gut bekannte und übliche Verfahrensweisen erhältlich. Die Tabletten (a)–(c) können mit herkömmlichen Mitteln magensaftresistent beschichtet werden, beispielsweise mit einem Überzug aus Celluloseacetatphthalat. Die Aerosolformulierungen (h)–(k) können in Verbindung mit Standarddosieraerosoldispensern verwendet werden, und die Suspendiermittel Sorbitantriöleat und Sojalecithin können durch ein alternatives Suspendiermittel, wie Sorbitanmonoöleat, Sorbitansesquioleat, Polysorbat 80, Polyglyzerinöleat oder Ölsäure, ersetzt werden.

## Patentansprüche

## 1. Chinolinderivat der Formel I



worin Z für eine O-, S-, SO-, SO<sub>2</sub>-, N(R<sup>2</sup>)- oder C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-Gruppe, wobei jede Gruppe R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, steht;

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Isocyano, Nitro, Hydroxy, Mercapto, Amino, Formyl, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>2-6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkenoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkenoylamino, C<sub>3-6</sub>-Alkinoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-alkinoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup> worin X<sup>1</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>4</sup>), CO, CH(OR<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>) CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> und N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählt ist oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für C<sub>1-3</sub>-Alkylendioxy steht,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>), CO, CH(OR<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, wobei R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um N(R<sup>5</sup>) handelt, auch für C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl stehen kann, und worin jede CH<sub>2</sub>=CH- oder HC≡C-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an der endständigen CH<sub>2</sub>=- oder HC≡-Position gegebenenfalls einen unter Halogen, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl und Di-(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder einer Gruppe der Formel: Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup> worin X<sup>2</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter CO und N(R<sup>6</sup>)CO, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>2</sup> für Aryl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, ausgewählten Substituenten trägt, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere Halogen- oder C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituenten oder einen unter Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxy, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>2-6</sub>-alkanoylamino, N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-sulfamoyl, N,N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)sulfamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkansulfonylamino und N-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-C<sub>1-6</sub>-alkansulfonylamino oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>3</sup>-O<sup>3</sup> worin X<sup>3</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>7</sup>), CO, CH(OR<sup>7</sup>), CON(R<sup>7</sup>), N(R<sup>7</sup>) CO,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$ ,  $\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{S}$  und  $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$ , worin  $\text{R}^7$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{Q}^3$  für Aryl, Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkenyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht, ausgewählte Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an  $\text{R}^1$  gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyloxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylthio,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylsulfonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-carbamoyl, N,N-Di- $[\text{C}_{1-6}$ -alkyl]carbamoyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyloxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkanoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-sulfamoyl, N,N-Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)sulfamoyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkansulfonylamino und N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkansulfonylamino oder einer Gruppe der Formel:  $-\text{X}^4-\text{R}^8$  worin  $\text{X}^4$  für eine direkte Bindung steht oder unter O und  $\text{N}(\text{R}^9)$ , worin  $\text{R}^9$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{R}^8$  für Halogen- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Amino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoylamino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy-carbonylamino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht, oder einer Gruppe der Formel:  $-\text{X}^5-\text{Q}^4$  worin  $\text{X}^5$  für eine direkte Bindung steht oder unter O,  $\text{N}(\text{R}^{10})$  und CO, worin  $\text{R}^{10}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{Q}^4$  für Aryl, Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkinyl und  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählt sind,

und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an  $\text{R}^1$  gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten trägt;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht und

$\text{R}^3$  für Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyloxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylthio,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylsulfonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-carbamoyl, N,N-Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)carbamoyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyloxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkanoylamino,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkenoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{3-6}$ -alkenoylamino,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkinoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{3-6}$ -alkinoylamino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-sulfamoyl, N,N-Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)sulfamoyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkansulfonylamino und N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkansulfonylamino steht oder aus einer Gruppe der Formel:  $-\text{X}^6-\text{R}^{11}$  worin  $\text{X}^6$  für eine direkte Bindung steht oder unter O und  $\text{N}(\text{R}^{12})$ , worin  $\text{R}^{12}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{R}^{11}$  für Halogen- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Cyano- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Amino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder Di- $[\text{C}_{1-6}$ -alkyl]amino- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht, oder einer Gruppe der Formel:  $-\text{X}^7-\text{Q}^5$  worin  $\text{X}^7$  für eine direkte Bindung steht oder unter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})$ , CO, CH (OR<sup>13</sup>), CON(R<sup>13</sup>),  $\text{N}(\text{R}^{13})\text{CO}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{S}$  und  $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{13})_2$ , worin  $\text{R}^{13}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{Q}^5$  für Aryl, Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkinyl und  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy ausgewählt sind, trägt, und jede Heterocyclylgruppe in  $\text{Q}^5$  gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten trägt, steht, ausgewählt ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

## 2. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin

m für 1 oder 2 steht und jede Gruppe  $\text{R}^1$ , die gleich oder verschieden sein kann, unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino, N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-carbamoyl, N,N-Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)carbamoyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoylamino und N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkanoylamino oder einer Gruppe der Formel:  $\text{Q}^1-\text{X}^1$  worin  $\text{X}^1$  unter O,  $\text{N}(\text{R}^4)$ , CON(R<sup>4</sup>),  $\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}$ , und OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, worin  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{Q}^1$  für Aryl, Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht oder  $\text{X}^1$  für eine direkte Bindung steht und  $\text{Q}^1$  für Aryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht, ausgewählt ist,

und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder  $\text{C}_{2-6}$ -Alkylkette in einem Substituenten  $\text{R}^1$  gegebenenfalls durch Einschub einer unter O,  $\text{N}(\text{R}^5)$ , CON(R<sup>5</sup>),  $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}$ , CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, wobei  $\text{R}^5$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl steht oder für den Fall, daß es sich bei der eingeschobenen Gruppe um  $\text{N}(\text{R}^5)$  handelt, auch für  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyl stehen kann,

und worin jede  $\text{CH}_2$ - oder  $\text{CH}_3$ -Gruppe in einem Substituenten  $\text{R}^1$  an jeder  $\text{CH}_2$ - oder  $\text{CH}_3$ -Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Halogengruppen oder einen unter Hydroxy, Amino,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkoxy,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylsulfonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylamino, Di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoyloxy,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkanoylamino und N- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkanoylamino, oder einer Gruppe der Formel:  $-\text{X}^3-\text{Q}^3$  worin  $\text{X}^3$  für eine direkte Bindung steht oder unter O,  $\text{N}(\text{R}^6)$ , CON(R<sup>7</sup>),  $\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$  und  $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}$ , worin  $\text{R}^7$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und  $\text{Q}^3$  für Heteroaryl, Heteroaryl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl steht, ausgewählt ist, ausgewählte Substituenten trägt,

und worin jede Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an  $\text{R}^1$  gegebenenfalls 1, 2

oder 3 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-8</sub>-Alkenyl, C<sub>2-8</sub>-Alkynyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, N-C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)carbamoyl und C<sub>2-6</sub>-Alkanoyl ausgewählt sind, oder gegebenenfalls 1 Substituenten trägt, der aus einer Gruppe der Formel: -X<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> worin X<sup>4</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O und N(R<sup>9</sup>), worin R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und R<sup>8</sup> für Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkanoylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht, oder einer Gruppe der Formel: -X<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup> worin X<sup>5</sup> für eine direkte Bindung steht oder unter O, N(R<sup>10</sup>) und CO, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, ausgewählt ist und Q<sup>4</sup> für Heterocyclyl oder Heterocyclyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, welches gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy ausgewählt sind, trägt, steht, ausgewählt ist, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt.

3. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin Substituenten R<sup>1</sup> nur in 5-, 6- und/oder 7-Stellung am Chinolinring stehen können.

4. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin:

Z für O oder NH steht;

m für 1 steht und die Gruppe R<sup>1</sup> in 5-, 6- oder 7-Stellung steht oder m für 2 steht und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung steht und R<sup>1</sup> unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pent-4-inyloxy, Hex-5-inyloxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-yl-methoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy und 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy ausgewählt ist, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, N(Me), CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino und Acetoxy ausgewählten Substituenten trägt;

und worin jede Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-yl-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit Allyl, Methylsulfonyl, Acetyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt; und

n für 0 oder 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

5. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin:

Z für O oder NH steht;

m für 1 steht und die Gruppe R<sup>1</sup> in 6- oder 7-Stellung steht oder m für 2 steht und jede Gruppe R<sup>1</sup>, die gleich oder verschieden sein kann, in 5- und 7-Stellung oder 6- und 7-Stellung steht und R<sup>1</sup> unter Hydroxy, Amino, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, 2-Imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethoxy, Tetra-

hydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, 2-Piperidin-3-ylethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 2-Homopiperazin-1-ylethoxy und 3-Homopiperazin-1-ylpropoxy ausgewählt ist, und worin benachbarte Kohlenstoffatome in jeder C<sub>2-6</sub>-Alkylenkette in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls durch Einschub einer unter O, NH, CH=CH und C≡C ausgewählten Gruppe getrennt sind, und worin jede CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> an jeder CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine oder mehrere Chlorgruppen oder einen unter Hydroxy, Amino, Methoxy, Methylsulfonyl, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino und Acetoxy ausgewählten Substituenten trägt; und worin jede Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten trägt, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Carbamoyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt sind und eine Pyrrolidin-2-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder Homopiperazin-1-yl-Gruppe in einem Substituenten R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, Cyanomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Piperidinoethyl, 3-Piperidinopropyl, 2-Piperazin-1-ylethyl oder 3-Piperazin-1-ylpropyl N-substituiert ist, wobei die letzten 8 dieser Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können und unter Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy ausgewählt sind, und worin jede Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 Oxosubstituenten trägt; und n für 0 oder 1 steht und die Gruppe R<sup>3</sup>, sofern vorhanden, in 5- oder 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Methoxy und Ethoxy ausgewählt ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

6. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin:

Z für O oder NH steht;

m für 2 steht und die erste Gruppe R<sup>1</sup> eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe R<sup>1</sup> in 7-Stellung steht und unter 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 4-Dimethylaminobutoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 4-Diethylaminobutoxy, 2-Diisopropylaminoethoxy, 3-Diisopropylaminopropoxy, 4-Diisopropylaminobutoxy, 2-(N-Isopropyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isopropyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Isobutyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Isobutyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Isobutyl-N-methylamino)butoxy, 2-(N-Allyl-N-methylamino)ethoxy, 3-(N-Allyl-N-methylamino)propoxy, 4-(N-Allyl-N-methylamino)butoxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-Pyrrolidin-1-ylbutoxy, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-Pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 4-Morpholinobutoxy, 2-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 4-Piperidinobutoxy, Piperidin-3-yloxy, N-Methylpiperidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Piperidin-3-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-3-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-3-ylmethoxy, Piperidin-4-ylmethoxy, N-Methylpiperidin-4-ylmethoxy, N-Cyanomethylpiperidin-4-ylmethoxy 2-Piperidin-3-yl-ethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-3-yl)ethoxy, 3-Piperidin-3-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-3-yl)propoxy, 2-Piperidin-4-ylethoxy, 2-(N-Methylpiperidin-4-yl)ethoxy, 3-Piperidin-4-ylpropoxy, 3-(N-Methylpiperidin-4-yl)propoxy, 2-Homopiperidin-1-ylethoxy, 3-Homopiperidin-1-ylpropoxy, 4-Homopiperidin-1-ylbutoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-Piperazin-1-ylbutoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)butoxy, 2-(2-Piperazin-1-ylethoxy)ethoxy, 2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy, 2-Chlorethoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 3-Methylsulfonylpropoxy, 2-Tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-Tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 2-Pyrrol-1-ylethoxy, 3-Pyrrol-1-ylpropoxy, 2-(2-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(2-Pyridyloxy)propoxy, 2-(3-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(3-Pyridyloxy)propoxy, 2-(4-Pyridyloxy)ethoxy, 3-(4-Pyridyloxy)propoxy, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy und 4-Pyridylmethoxy ausgewählt ist,

und worin jede CH<sub>2</sub>-Gruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup>, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, an der CH<sub>2</sub>-Gruppe gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe trägt, und worin jede Heteroarylgruppe in der zweiten Gruppe R<sup>1</sup> gegebenenfalls 1 oder 2 unter Chlor, Cyano, Hy-

droxy und Methyl ausgewählte Substituenten trägt und jede Heterocyclgruppe in der zweiten Gruppe  $R^1$  gegebenenfalls 1 oder 2 unter Hydroxy, Methyl und Oxo ausgewählte Substituenten trägt, und  $n$  für 0 steht oder  $n$  für 1 steht und die Gruppe  $R^3$  in 6-Stellung der 2,3-Methylenedioxyphenylgruppe steht und unter Chlor und Brom ausgewählt ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

7. Chinolinderivat der Formel I nach Anspruch 1, worin:

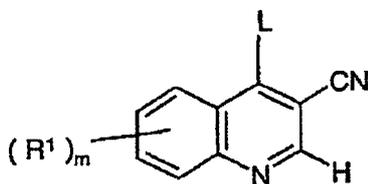
Z für O oder NH steht;

$m$  für 2 steht und die erste Gruppe  $R^1$  eine 6-Methoxygruppe ist und die zweite Gruppe  $R^1$  in 7-Stellung steht und unter Hydroxy, Methoxy, 2-Bromomethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Hydroxy-3-methoxypropoxy, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy, 2-Prop-2-nylaminoethoxy, 2-(N-Methyl-N-prop-2-nylamino)ethoxy, 3-(N-Methyl-N-prop-2-nylamino)propoxy, 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)propoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(3-Fluorpyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(2,5-Dimethyl-3-pyrrolin-1-yl)propoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy, 2-Fluor-3-morpholinopropoxy, 3-(1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 3-Piperidinopropoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-(4-Fluorpiperidin-1-yl)propoxy, 3-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)propoxy, 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)propoxy, 2-Fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)propoxy, 4-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-1-yl)butoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-Fluor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl) butoxy, 2-(4-Allylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Allylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)butoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy, 3-(4-Cyanomethylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-Chlorpropoxy und 3-Bromopropoxy ausgewählt ist; und

$n$  für 0, 1 oder 2 steht und jede Gruppe  $R^3$ , sofern vorhanden, unter Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Hydroxymethyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Cyanoethyl, Dimethylaminomethyl, Phenyl, Benzyl, 5-Oxazolyl und Morpholinomethyl ausgewählt ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

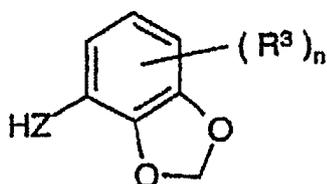
8. Verfahren zur Herstellung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach Anspruch 1, bei dem man:

(a) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin Z für eine O-, S- oder  $N(R^2)$ -Gruppe steht, ein Chinolin der Formel II



II

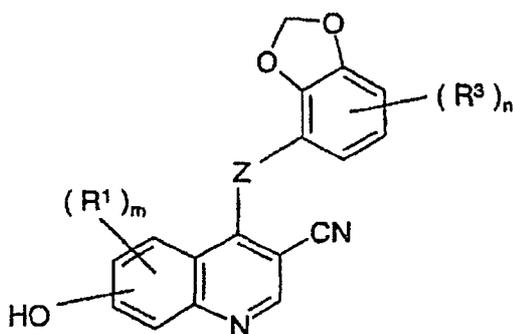
worin L für eine austauschbare Gruppe steht und  $m$  und  $R^1$  eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel III



III

worin Z für O, S oder  $N(R^2)$  steht und  $n$ ,  $R^3$  und  $R^2$  eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, umgesetzt, und danach jede vorhandene Schutzgruppe mit üblichen Mitteln abspaltet;

(b) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin mindestens eine Gruppe  $R^1$  für eine Gruppe der Formel  $Q^1-X^1$  worin  $Q^1$  für eine Aryl- $C_{1-6}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-6}$ -alkyl-, Heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkyl- oder Heterocycl- $C_{1-6}$ -alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe steht und  $X^1$  für ein Sauerstoffatom steht, ein Chinolin der Formel V



V

worin  $m$ ,  $R^1$ ,  $Z$ ,  $n$  und  $R^3$  eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einem entsprechenden Alkohol, worin jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, kuppelt und danach jede vorhandene Schutzgruppe mit üblichen Mitteln abspaltet;

(c) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für eine aminosubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe steht, eine Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  für eine halogensubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe steht, mit einer Heterocyclverbindung oder einem entsprechenden Amin umsetzt;

(d) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für eine Hydroxylgruppe steht, ein Chinolinderivat der Formel I, worin  $R^1$  für eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy- oder Arylmethoxygruppe steht, spaltet;

(e) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe  $R^1$  eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, die entsprechende Verbindung der Formel I, worin die Gruppe  $R^1$  eine geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, spaltet;

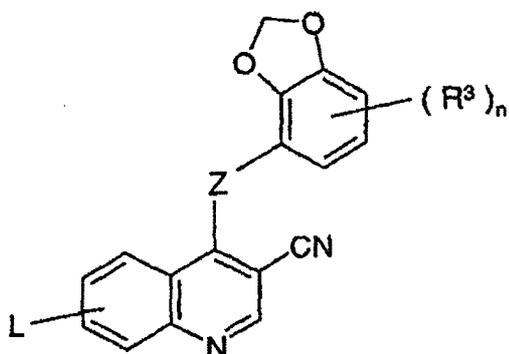
(f) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe  $R^1$  eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylaminogruppe enthält, ein Chinolinderivat der Formel I, worin die Gruppe  $R^1$  eine Hydroxylgruppe bzw. eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, alkyliert;

(g) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für eine amino-hydroxydisubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe steht, eine Verbindung der Formel I, worin die Gruppe  $R^1$  eine epoxysubstituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe enthält, mit einer Heterocyclverbindung oder einem geeigneten Amin umsetzt;

(h) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe  $R^1$  eine Hydroxylgruppe enthält, die entsprechende Verbindung der Formel I, worin die Gruppe  $R^1$  eine geschützte Hydroxylgruppe enthält, spaltet;

(i) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin  $Z$  für eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe steht, ein Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  für eine  $C_{1-6}$ -Alkylsulfanyl- oder  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylgruppe steht oder ein Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  eine SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe enthält, eine Verbindung der Formel I, worin  $Z$  für eine S-Gruppe steht, ein Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  für eine  $C_{1-6}$ -Alkylthiogruppe steht bzw. ein Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  eine S-Gruppe enthält, oxidiert;

(j) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin eine Gruppe  $R^1$  eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylaminogruppe enthält, ein Chinolinderivat der Formel VI,



VI

worin  $L$  für eine austauschbare Gruppe steht und  $Z$ ,  $n$  und  $R^3$  eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einem Alkohol bzw. einem Amin umsetzt; oder

(k) eine Verbindung der Formel I, worin ein Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  für eine Halogengruppe steht, in eine weitere Verbindung der Formel I, worin der Substituent  $R^1$  oder  $R^3$  für eine Cyano-, Ethinyl- oder Phenylgruppe steht, umwandelt;

und für den Fall, daß ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines Chinolinderivats der Formel I erwünscht ist,

dieses durch Umsetzung des Chinolinderivats mit einer geeigneten Säure nach einer üblichen Verfahrensweise erhältlich ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Chinolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

10. Chinolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach Anspruch 1 zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie.

11. Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als antiinvasives Mittel bei der Eingrenzung und/oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor.

12. Verwendung eines Chinolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen