



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 179 T2 2006.01.05**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 226 136 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 179.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/28625**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 978 230.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/029025**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **26.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **29.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.01.2006**

(30) Unionspriorität:

160356 P 19.10.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., US

(72) Erfinder:

**ARRINGTON, L., Kenneth, Rahway, US;
BILODEAU, T., Mark, Rahway, US; FRALEY, E.,
Mark, Rahway, US; HARTMAN, D., George,
Rahway, US; HOFFMAN, F., William, Rahway, US;
HUNGATE, W., Randall, Rahway, US; KIM, Yuntae,
Rahway, US**

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81679 München

(54) Bezeichnung: **TYROSIN KINASEINHIBITOREN**

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**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, welche die Tyrosinkinase-Signaltransduktion inhibieren, steuern und/oder modulieren, Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, und Verfahren für deren Verwendung zur Behandlung tyrosinkinase-abhängiger Erkrankungen und Zustände, wie z.B. Angiogenese, Krebs, Tumorwachstum, Atherosklerose, altersbezogene Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen und dergleichen, bei Säugetieren.

[0002] Die Tyrosinkinasen sind eine Klasse von Enzymen, welche die Übertragung des endständigen Phosphats von Adenosintriphosphat auf Tyrosinreste in Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, daß Tyrosinkinasen durch Substratphosphorylierung wichtige Rollen bei der Signaltransduktion für eine Reihe von Zellfunktionen spielen. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch immer unklar sind, wurde gezeigt, daß Tyrosinkinasen bedeutende entscheidende Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung sind.

[0003] Tyrosinkinasen können als Rezeptor-Typ- oder als Nicht-Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen eingestuft werden. Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen besitzen einen extrazellulären, einen Transmembran- und einen intrazellulären Teil, während Nicht-Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen vollständig intrazellulär sind.

[0004] Die Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen enthalten eine große Anzahl von Transmembranrezeptoren mit verschiedenartiger biologischer Wirkung. Tatsächlich wurden etwa zwanzig verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, welche als HER-Unterfamilie bezeichnet wird, enthält EGFR, HER2, HER3 und HER4. Liganden dieser Unterfamilie von Rezeptoren sind u.a. Epithel-Wachstumsfaktor, TGF- α , Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen ist die Insulin-Unterfamilie, die INS-R, IGF-IR und IR-R umfaßt. Die PDGF-Unterfamilie umfaßt die PDGF- α - und - β -Rezeptoren, CSFIR, c-kit und FLK-II. Dann gibt es die FLK-Familie, die den Kinase-Insert-Domain-Rezeptor (KDR), die Fetal-Liver-Kinase-1 (FLK-1), die Fetal-Liver-Kinase-4 (FLK-4) und die fms-artige Tyrosinkinase-1 (flt-1) umfaßt. Die PDGF- und FLK-Familien werden aufgrund der Ähnlichkeit der zwei Gruppen üblicherweise zusammen betrachtet. Für eine detaillierte Diskussion der Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen siehe Plowman et al., DN&P 7(6):334–339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0005] Der Nicht-Rezeptor-Typ der Tyrosinkinasen enthält ebenfalls zahlreiche Unterfamilien, einschließlich Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack und LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Rezeptoren unterteilt. Zum Beispiel ist die Src-Unterfamilie eine der größten und umfaßt Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzym-Unterfamilie wurde mit Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine detailliertere Diskussion des Nicht-Rezeptor-Typs der Tyrosinkinasen siehe Bolen Oncogene, 8:2025–2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0006] Sowohl die Rezeptor-Typ- als auch die Nicht-Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen werden in Zusammenhang gebracht mit zellulären Signalübertragungswegen, die zu zahlreichen pathogenen Zuständen führen, einschließlich Krebs, Psoriasis und Hyperimmunreaktionen.

[0007] Es wird behauptet, daß mehrere Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen und die Wachstumsfaktoren, die sich daran binden, eine Rolle bei der Angiogenese spielen, obwohl einige indirekt die Angiogenese fördern können (Mustonen und Alitalo, J. Cell Biol. 129:895–898, 1995). Eine solche Rezeptor-Typ-Tyrosinkinase ist die Fetal-Liver-Kinase 1 oder FLK-1. Das menschliche Analogon von FLK-1 ist der Kinase-insert-domain-containing-Rezeptor KDR, der auch als Gefäß-Endothelzellen-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 oder VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF mit hoher Affinität bindet. Schließlich wurde die murine Version dieses Rezeptors auch NYK genannt (Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11–15, 1993). VEGF und KDR sind ein Ligand-Rezeptor-Paar, das eine wichtige Rolle bei der Proliferation von Gefäß-Endothelzellen und bei der Bildung und dem Wachstum von Blutgefäßen, Vaskulogenese bzw. Angiogenese genannt, spielt.

[0008] Die Angiogenese ist durch übermäßige Aktivität des Gefäß-Endothel-Wachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. VEGF besteht tatsächlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259–270, 1996). VEGF bindet den hoch affinitiven membranumspannenden Tyrosinkinase-Rezeptor KDR und die verwandte fms-artige Tyrosinkinase-1, auch bekannt als Flt-1 oder Gefäß-Endothelzellen-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (VEGFR-1). Zellkultur- und Gen-Knockout-Versuche zeigen, daß

jeder Rezeptor zu verschiedenen Aspekten der Angiogenese beiträgt. KDR vermittelt die mitogene Funktion von VEGF, während Flt-1 offenbart nicht-mitogene Funktionen moduliert, wie z.B. diejenigen, die mit zellulärer Adhäsion verbunden sind. Die KDR-Inhibierung moduliert daher den Grad der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, daß das Tumorstadium auf die antiangiogenen Wirkungen von VEGF-Rezeptorantagonisten reagiert. (Kim et al., Nature 362, S. 841–844, 1993).

[0009] Feste Tumore können daher durch Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt werden, da diese Tumore von der Angiogenese zur Bildung der zur Aufrechterhaltung ihres Wachstums notwendigen Blutgefäße abhängen. Diese festen Tumore sind u.a. histiozytisches Lymphom, Karzinome des Gehirns, der Harn- und Geschlechtsorgane, des Lymphsystems, des Magens, des Kehlkopfes und der Lunge, einschließlich Lungenadenokarzinom und kleinzelliger Lungenkrebs. Zusätzliche Beispiele sind u.a. Karzinome, bei denen die Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Solche Karzinome sind u.a. Bauchspeicheldrüsen- und Brustkrebs. Demgemäß eignen sich Inhibitoren dieser Tyrosinkinasen zur Prävention und Behandlung proliferativer Erkrankungen, die von diesen Enzymen abhängen.

[0010] Die angiogene Wirkung von VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. VEGF ist verantwortlich für den Großteil der angiogenen Aktivität, die in oder nahe der Retina bei der diabetischen Retinopathie erzeugt wird. Dieses Gefäßwachstum in der Retina führt zur Sehbeeinträchtigung, die in Blindheit gipfeln kann. Okulares VEGF mRNA und Protein werden durch Zustände wie Netzhautvenenverstopfung bei Primaten und verringerte pO_2 -Spiegel bei Mäusen, die zur Neovaskularisierung führen, erhöht. Intraokulare Injektionen von monoklonalen Anti-VEGF-Antikörpern oder VEGF-Rezeptor-Immunofusionen inhibieren die okulare Neovaskularisierung sowohl bei Primaten- als auch bei Nager-Modellen. Die Inhibierung von okularem VEGF eignen sich zur Behandlung der Erkrankung, ungeachtet der Ursache der Induktion von VEGF bei der humanen diabetischen Retinopathie.

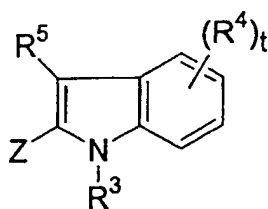
[0011] Die Expression von VEGF wird auch in hypoxischen Bereichen von Tier- und Menschen-Tumoren neben den Nekrose-Bereichen deutlich erhöht. VEGF wird auch durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und Mutant p53 (die alle für die gezielte Krebstherapie relevant sind) hochreguliert. Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper inhibieren das Wachstum von menschlichen Tumoren in Nacktmäusen. Obwohl diese gleichen Tumorzellen weiterhin VEGF in Kultur exprimieren, verringern die Antikörper deren mitotische Geschwindigkeit nicht. Somit wirkt tumorabgeleitetes VEGF nicht als autokriner mitogener Faktor. Deshalb trägt VEGF durch Förderung der Angiogenese durch seine chemotaktischen und mitogenen paracrin Gefäß-Endothelzellen-Aktivitäten zum Tumorstadium in vivo bei. Diese monoklonalen Antikörper inhibieren auch das Wachstum von typischerweise weniger gut vaskularisierten menschlichen Kolonkarzinomen in athymischen Mäusen und verringern die Anzahl von Tumoren, die aus beimpften Zellen hervorgehen.

[0012] Die virale Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts aus Flk-1, Flt-1, dem Mäuse-KDR-Rezeptor-Homologen, gekürzt, um die zytoplasmischen Tyrosinkinase-Domänen zu beseitigen, jedoch einen Membran-Anker beizubehalten, beseitigt nahezu das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei Mäusen, vermutlich durch den dominanten negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit membranumspannenden Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryonische Stammzellen, die normalerweise als feste Tumore in Nacktmäusen wachsen, erzeugen keine nachweisbaren Tumore, wenn beide VEGF-Allele ausgeschaltet werden. Zusammengefaßt zeigen diese Daten die Rolle von VEGF beim Wachstum fester Tumore. Die Inhibierung von KDR oder Flt-1 ist bei der pathologischen Angiogenese impliziert, und diese Rezeptoren eignen sich bei der Behandlung von Erkrankungen, bei denen Angiogenese ein Teil der Gesamt-Pathologie ist, z.B. Entzündung, diabetische Netzhautvaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, da das Tumorstadium bekanntermaßen von der Angiogenese abhängt. (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1–8, 1991).

[0013] Demgemäß ist die Identifizierung von kleinen Verbindungen, welche die Signaltransduktion von Tyrosinkinasen speziell inhibieren, steuern und/oder modulieren, wünschenswert und ein Ziel dieser Erfindung.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

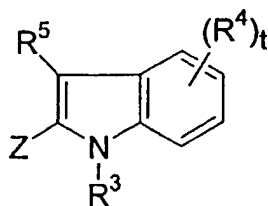
[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die in der Lage sind, die Signaltransduktion sowohl von Rezeptor-Typ- als auch von Nicht-Rezeptor-Typ-Tyrosinkinasen zu inhibieren, modulieren und/oder steuern. Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch eine Verbindung der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze und Stereoisomere davon dargestellt:



I

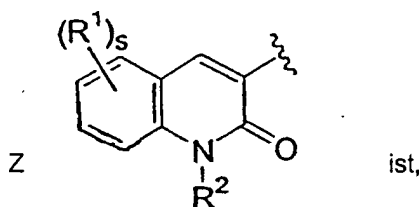
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich zur Inhibierung von Kinasen und sind durch eine Verbindung der Formel I:



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer davon dargestellt, wobei



ist,

a 0 oder 1 ist,

b 0 oder 1 ist,

m 0, 1 oder 2 ist,

s 1 oder 2 ist,

t 1, 2 oder 3 ist,

R¹ und R⁵ unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀ Alkyl,

3) (C=O)_aO_b-Aryl,

4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀-Alkenyl,

5) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀-Alkynyl,

6) CO₂H,

7) Halogen,

8) OH,

9) O_bC₁-C₆-Perfluoralkyl,

10) (C=O)_aNR⁷R⁸

11) CN,

12) (C=O)_aO_bC₃-C₈-Cycloalkyl und

13) (C=O)_aO_b-Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R⁶,

R² und R³ unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) (C=O)O_aC₁-C₆-Alkyl,

3) (C=O)O_a-Aryl

4) C₁-C₆-Alkyl,

5) SO₂R^a und

6) Aryl,

R⁴ ausgewählt ist aus:

- 1) $(C=O)_a O_b C_1-C_{10}$ -Alkyl
- 2) $(C=O)_a O_b$ -Aryl,
- 3) $(C=O)_a O_b C_2-C_{10}$ -Alkenyl,
- 4) $(C=O)_a O_b C_2-C_{10}$ -Alkynyl,
- 5) CO_2H ,
- 6) Halogen,
- 7) OH,
- 8) $O_b C_1-C_6$ -Perfluoralkyl,
- 9) $(C=O)_8 NR^7 R^8$,
- 10) CN,
- 11) $(C=O)_a O_b C_3-C_8$ -Cycloalkyl und
- 12) $(C=O)_a O_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^6 ist:

- 1) $(C=O)_a O_b C_1-C_{10}$ -Alkyl,
- 2) $(C=O)_a O_b$ -Aryl,
- 3) C_2-C_{10} -Alkenyl,
- 4) C_2-C_{10} -Alkynyl,
- 5) $(C=O)_a O_b$ -Heterocyclyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) Halogen,
- 8) CN,
- 9) OH,
- 10) $O_b C_1-C_6$ -Perfluoralkyl,
- 12) Oxo,
- 13) CHO,
- 14) $(N=O)R^7 R^8$ oder
- 15) $(C=O)_a O_b C_3-C_8$ -Cycloalkyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Heterocyclyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^{6a} ausgewählt ist aus:

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1-C_{10})$ Alkyl, wobei r und s unabhängig 0 oder 1 sind,
- 2) $O_r (C_1-C_3)$ Perfluoralkyl, wobei r 0 oder 1 ist,
- 3) (C_0-C_6) Alkylen-S(O) $_m R^a$, wobei m 0, 1 oder 2 ist,
- 4) Oxo,
- 5) OH,
- 6) Halogen,
- 7) CN,
- 8) (C_2-C_{10}) Alkenyl,
- 9) (C_2-C_{10}) Alkynyl,
- 10) (C_3-C_6) Cycloalkyl,
- 11) (C_0-C_6) Alkylenaryl,
- 12) (C_0-C_6) Alkylenheterocyclyl,
- 13) (C_0-C_6) Alkylen-N(R^b) $_2$,
- 14) $C(O)R^a$,
- 15) (C_0-C_6) Alkylen- $CO_2 R^a$,
- 16) $C(O)H$ und
- 17) (C_0-C_6) Alkylen- $CO_2 H$,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus R^b , OH, (C_1-C_6) Alkoxy, Halogen, $CO_2 H$, CN, $O(C=O)C_1-C_6$ Alkyl, Oxo und $N(R^b)_2$,

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus:

- 1) H,
- 2) $(C=O)O_b C_1-C_{10}$ -Alkyl,
- 3) $(C=O)O_b C_3-C_8$ -Cycloalkyl,
- 4) $(C=O)O_b$ -Aryl,
- 5) $(C=O)O_b$ -Heterocyclyl,
- 6) C_1-C_{10} -Alkyl,
- 7) Aryl,

- 8) C_2-C_{10} -Alkenyl,
- 9) C_2-C_{10} -Alkynyl,
- 10) Heterocyclyl,
- 11) C_3-C_8 -Cycloalkyl,
- 12) SO_2R^a und
- 13) $(C=O)NR^b_2$,

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^7 und R^8 mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefaßt sein können, um einen monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus mit 5–7 Elementen in jedem Ring und gegebenenfalls mit einem oder zwei zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, zusätzlich zum Stickstoff, zu bilden, wobei der monocyclische oder bicyclische Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^a (C_1-C_6)Alkyl, (C_3-C_6)Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl ist und

R^b H, (C_1-C_6)Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C_3-C_6)Cycloalkyl, $(C=O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $(C=O)C_1-C_6$ -Alkyl oder $S(O)_2R^a$ ist.

[0016] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch eine Verbindung der Formel I dargestellt, wobei Z wie oben definiert ist und wobei

s 1 ist,

t 1 oder 2 ist,

R^7 und R^5 unabhängig ausgewählt sind aus:

- 1) H,
- 2) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,
- 3) $(C=O)_aO_b$ -Aryl
- 4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkenyl,
- 5) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkynyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) Halogen,
- 8) OH,
- 9) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,
- 10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 11) CN,
- 12) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cycloalkyl und
- 13) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^4 ausgewählt ist aus:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,
- 2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,
- 3) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkenyl,
- 4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkynyl,
- 5) CO_2H ,
- 6) Halogen,
- 7) OH,
- 8) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,
- 9) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 10) CN,
- 11) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cycloalkyl und
- 12) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^6 ist:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,
- 2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,
- 3) C_2-C_6 -Alkenyl,
- 4) C_2-C_6 -Alkynyl,
- 5) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,
- 6) CO_2H ,
- 7) Halogen,

- 8) CN,
- 9) OH,
- 10) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) Oxo,
- 13) CHO,
- 14) $(N=O)R^7R^8$ oder

15) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cycloalkyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Heterocyclyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^{6a} ausgewählt ist aus:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$ Alkyl, wobei r und s unabhängig 0 oder 1 sind,
- 2) $O_r(C_1-C_3)$ Perfluoralkyl, wobei r 0 oder 1 ist,
- 3) (C_0-C_6) Alkylen-S(O) $_mR^a$, wobei m 0, 1 oder 2 ist,
- 4) Oxo,
- 5) OH,
- 6) Halogen,
- 7) CN,
- 8) (C_2-C_6) Alkenyl,
- 9) (C_2-C_6) Alkynyl,
- 10) (C_3-C_6) Cycloalkyl,
- 11) (C_0-C_6) Alkylenaryl,
- 12) (C_0-C_6) Alkylenheterocyclyl,
- 13) (C_0-C_6) Alkylen-N(R^b) $_2$,
- 14) C(O) R^a ,
- 15) (C_0-C_6) Alkylen-CO $_2R^a$,
- 16) C(O)H und
- 17) (C_0-C_6) Alkylen-CO $_2H$,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus R^b , OH, (C_1-C_6) Alkoxy, Halogen, CO $_2H$, CN, O(C=O) C_1-C_6 -Alkyl, Oxo und N(R^b) $_2$, und

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus:

- 1) H,
- 2) $(C=O)O_bC_1-C_6$ -Alkyl,
- 3) $(C=O)O_bC_3-C_6$ -Cycloalkyl,
- 4) $(C=O)O_b$ -Aryl,
- 5) $(C=O)O_b$ -Heterocyclyl,
- 6) C_1-C_6 -Alkyl,
- 7) Aryl,
- 8) C_2-C_6 -Alkenyl,
- 9) C_2-C_6 -Alkynyl,
- 10) Heterocyclyl,
- 11) C_3-C_6 -Cycloalkyl,
- 12) SO $_2R^a$ und
- 13) $(C=O)NR^b_2$,

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} , oder

R^7 und R^8 mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefaßt sein können, um einen monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus mit 5–7 Elementen in jedem Ring und gegebenenfalls mit einem oder zwei zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, zusätzlich zum Stickstoff, zu bilden, wobei der monocyclische oder bicyclische Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} .

[0017] Eine weitere Ausführungsform ist die unmittelbar zuvor beschriebene Verbindung, bei der R^2 , R^3 und R^5 ferner als H definiert sind.

[0018] Und noch eine weitere Ausführungsform ist die, bei der t weiter definiert ist als 1, s 1 ist und R^1 H ist.

[0019] Ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfaßt ist die Verbindung der Formel I, wie sie ferner unmittelbar zuvor definiert wurde und bei der R^4 ausgewählt ist aus:

- 1) $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-AlkylenNR}^7\text{R}^8$,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{C}_0\text{-C}_6\text{-Alkylen-Q}$, wobei Q H, OH, CO_2H oder $\text{OC}_1\text{-C}_6$ Alkyl ist,
- 3) $\text{OC}_0\text{-C}_6\text{-Alkylenheterocyclyl}$, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,
- 4) $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-Alkylen-NR}^7\text{R}^8$,
- 5) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ und
- 6) $\text{OC}_1\text{-C}_3\text{-Alkylen}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

[0020] Eine bevorzugte Ausführungsform ist eine Verbindung, ausgewählt aus

3-{5-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on,
 3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
 3-[5-(2-{(Methoxyethyl)[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino}ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 3-(5-{[(2S,4R)-4-Methoxypyrrolidinyl]methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
 3-[5-({(2S,4R)-4-Methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]pyrrolidinyl}methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 1-(2-{[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidincarbonsäureethylester,
 1-(2-{[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidincarbonsäure,
 3-[(2S,4R)-4-Methoxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)pyrrolidinyl]propansäure,
 3-[5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
 3-[5-(4-Methansulfonyl-1-oxypiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
 3-[5-(4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
 N-Cyclopropyl-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]methansulfonamid,
 3-[5-(1-Piperazinylcarbonyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 3-[5-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]carbonyl]-4-piperidinaminiumtrifluoracetat,
 1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy]acetyl)piperazin-4-iumtrifluoracetat,
 3-[5-[2-(1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 N-{[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]methyl}-4-piperidincarboxamid,
 3-[5-[1-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 3-[5-[1-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 3-[5-[1-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
 3-(5-[1-[4-(Methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
 4-Amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-1-piperidincarboxamid und
 4-Amino-N-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]methyl}-1-piperidincarboxamid, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer davon.

[0021] Ebenfalls vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, wie sie oben beschrieben ist, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Krebs bei einem Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an das Säugetier. Bevorzugte Karzinome zur Behandlung sind ausgewählt aus Karzinomen des Gehirns, der Harn- und Geschlechtsorgane, des Lymphsystems, des Magens, des Kehlkopfes und der Lunge. Eine weitere Gruppe von bevorzugten Krebsformen sind histiozytäres Lymphom, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

[0022] Ebenfalls umfaßt ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Erkrankungen, bei denen Angiogenese impliziert ist, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an ein Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt. Eine solche Erkrankung, bei der Angiogenese impliziert ist, sind Augenerkrankungen, wie z.B. Netzhautvaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbezogene Makuladegeneration und dergleichen.

[0023] Ebenfalls vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Entzündungserkrankungen, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 an ein Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt, umfaßt. Beispiele für solche Entzündungserkrankungen sind rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Kontaktdermatitis, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen und dergleichen.

[0024] Ebenfalls umfaßt ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer tyrosinkinase-abhängigen Erkrankung oder eines tyrosinkinase-abhängigen Zustandes bei einem Säugetier, umfassend die Verabrei-

chung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an ein Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt. Die therapeutische Menge variiert gemäß der spezifischen Erkrankung und ist dem erfahrenen Wissenschaftler ohne übermäßiges Experimentieren bekannt.

[0025] Ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Netzhautvaskularisierung, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 an ein Säugetier, das eine solche Behandlung benötigt, ist ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfaßt. Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Augenerkrankungen, wie z.B. diabetischer Retinopathie und altersbezogener Makuladegeneration, sind ebenfalls Teil der Erfindung. Ebenfalls vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt ist ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Entzündungserkrankungen, wie z.B. rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Kontaktdermatitis und verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen, sowie zur Behandlung oder Prävention von mit den Knochen verbundenen Pathologien, ausgewählt aus Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis.

[0026] Die Erfindung umfaßt auch die Verwendung der augenblicklich beanspruchten Verbindungen in Kombination mit einer zweiten Verbindung, ausgewählt aus:

- 1) einem Östrogenrezeptormodulator,
- 2) einem Androgenrezeptormodulator,
- 3) einem Retinoidrezeptormodulator,
- 4) einem zytotoxischen Mittel,
- 5) einem antiproliferativen Mittel,
- 6) einem Prenylproteintransferaseinhibitor,
- 7) einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
- 8) einem HIV-Proteaseinhibitor,
- 9) einem Reversetranskriptaseinhibitor und
- 10) einem weiteren Angiogeneseinhibitor.

[0027] Bevorzugte Angiogeneseinhibitoren sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Tyrosinkinaseinhibitor, einem Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktors, einem Inhibitor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors, einem Inhibitor des Thrombozyten-Wachstumsfaktors, einem MMP(Matrixmetalloprotease)-Inhibitor, einem Integrin-Blocker, Interferon- α , Interleukin-12, Pentosanpolysulfat, einem Cyclooxygenaseinhibitor, Carboxyamidotriazol, Combretastatin A-4, Squalamin, 6-O-Chloracetylcarbonyl)fumagillol, Thalidomid, Angiostatin, Troponin-1 und einem VEGF-Antikörper. Bevorzugte Östrogenrezeptormodulatoren sind Tamoxifen und Raloxifen.

[0028] Ebenfalls vom Umfang der Ansprüche umfaßt ist ein Verfahren zur Behandlung von Krebs, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 in Kombination mit einer Strahlungstherapie und/oder in Kombination mit einer Verbindung, ausgewählt aus:

- 1) einem Östrogenrezeptormodulator,
- 2) einem Androgenrezeptormodulator,
- 3) einem Retinoidrezeptormodulator,
- 4) einem zytotoxischen Mittel,
- 5) einem antiproliferativen Mittel,
- 6) einem Prenylproteintransferaseinhibitor,
- 7) einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
- 8) einem HIV-Proteaseinhibitor,
- 9) einem Reversetranskriptaseinhibitor und
- 10) einem weiteren Angiogeneseinhibitor, umfaßt.

[0029] Und noch eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Krebs, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel 1 in Kombination mit Paclitaxel oder Trastuzumab umfaßt.

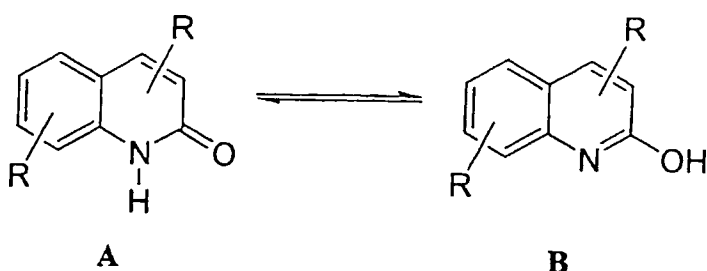
[0030] Ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt ist ein Verfahren zur Verringerung oder Prävention einer Gewebeschädigung nach einem zerebralen ischämischen Ereignis, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I umfaßt.

[0031] Diese und andere Aspekte der Erfindung werden aus den hierin enthaltenen Lehren offensichtlich werden.

[0032] "Tyrosinkinase-abhängige Erkrankungen oder Zustände" bedeutet die pathologischen Zustände, die

von der Wirkung von einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängen. Tyrosinkinasen beteiligen sich entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen bei einer Reihe von Zellaktivitäten, einschließlich der Proliferation, Adhäsion und Migration und der Differentiation. Mit Tyrosinkinasewirkungen verbundene Erkrankungen sind u.a. die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Neovaskularisierung, welche das Wachstum von festem Tumor fördert, die okuläre Neovaskularisierung (diabetische Retinopathie, altersbezogene Makuladegeneration und dergleichen) und Entzündung (Psoriasis, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

[0033] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können asymmetrische Zentren, chirale Achsen und chirale Ebenen besitzen (wie beschrieben in: E. L. Eliel und S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, Seiten 1119–1190) und als Racemate, racemische Mischungen und als einzelne Diastereomere auftreten, wobei alle möglichen Isomere und Mischungen davon, einschließlich optischer Isomere, von der vorliegenden Erfindung umfaßt sind. Darüber hinaus können die hierin offenbarten Verbindungen als Tautomere existieren, und beide tautomeren Formen sollen vom Umfang der Erfindung umfaßt sein, selbst wenn nur eine tautomere Struktur gezeigt ist. Zum Beispiel soll jeder die nachstehende Verbindung A betreffende Anspruch die tautomere Struktur B sowie Mischungen davon umfassen und umgekehrt.



[0034] Wenn irgendeine Variable (z.B. R^4 , R^6 , R^{6a} usw.) mehr als einmal in irgendeinem Bestandteil auftritt, ist ihre Definition bei jedem Auftreten unabhängig von jedem weiteren Auftreten. Ebenso sind Kombinationen von Substituenten und Variablen nur zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen. Von den Substituenten in die Ringsysteme gezogene Linien zeigen an, daß die angegebene Bindung an irgendeines der substituierbaren Ringatome geknüpft sein kann. Wenn das Ringsystem polycyclisch ist, soll die Bindung nur an irgendeines der geeigneten Kohlenstoffatome am nächstliegenden Ring geknüpft sein.

[0035] Es ist zu verstehen, daß Substituenten und Substitutionsmuster an den Verbindungen der vorliegenden Erfindung von einem Durchschnittsfachmann ausgewählt werden können, um Verbindungen zu ergeben, die chemisch stabil sind und die leicht durch im Stand der Technik bekannte Verfahren sowie durch die nachstehend beschriebenen Verfahren aus leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien synthetisiert werden können. Wenn ein Substituent seinerseits mit mehr als einer Gruppe substituiert ist, ist es zu verstehen, daß sich diese mehreren Gruppen am selben Kohlenstoffatom oder an verschiedenen Kohlenstoffatomen befinden können, solange sich daraus eine stabile Struktur ergibt. Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert mit ein oder mehreren Substituenten" soll das gleiche bedeuten wie "gegebenenfalls substituiert mit wenigstens einem Substituenten", und in solchen Fällen wird die bevorzugte Ausführungsform null bis drei Substituenten besitzen.

[0036] So wie hier verwendet, soll "Alkyl" sowohl verzweigte als auch geradkettige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen umfassen. Zum Beispiel ist C_1 - C_{10} , wie in " C_1 - C_{10} -Alkyl", so definiert, daß es Gruppen mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffen in einer linearen oder verzweigten Anordnung umfaßt. Zum Beispiel umfaßt " C_1 - C_{10} -Alkyl" speziell Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, i-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl usw. Die Bezeichnung "Cycloalkyl" bedeutet eine monocyclische gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen. Zum Beispiel umfaßt "Cycloalkyl" Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, 2,2-Dimethylcyclobutyl, 2-Ethylcyclopentyl, Cyclohexyl usw.

[0037] "Alkoxy" bedeutet entweder eine cyclische oder nichtcyclische Alkylgruppe mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen, verknüpft durch eine Sauerstoffbrücke. "Alkoxy" umfaßt daher die Definitionen der obigen Begriffe Alkyl und Cycloalkyl.

[0038] Wenn keine Zahl für die Kohlenstoffatome angegeben ist, bedeutet der Ausdruck "Alkenyl" einen nichtaromatischen geraden, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der 2 bis 10 Kohlenstoffatome und wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält. Vorzugsweise liegt eine Kohlen-

stoff-Kohlenstoff-Doppelbindung vor, und bis zu vier nichtaromatische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen können vorliegen. Daher bedeutet "C₂-C₆-Alkenyl" einen Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Alkenylgruppen sind u.a. Ethenyl, Propenyl, Butenyl, 2-Methylbutenyl und Cyclohexenyl. Der gerade, verzweigte oder cyclische Teil der Alkenylgruppe kann Doppelbindungen enthalten und kann substituiert sein, wenn eine substituierte Alkenylgruppe angegeben ist.

[0039] Die Bezeichnung "Alkynyl" bedeutet einen geraden, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung. Bis zu drei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen können vorliegen. Daher bedeutet "C₂-C₆-Alkynyl" einen Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Alkynylgruppen sind u.a. Ethinyl, Propinyl, Butinyl, 3-Methylbutinyl usw. Der gerade, verzweigte oder cyclische Teil der Alkynylgruppe kann Dreifachbindungen enthalten und kann substituiert sein, wenn eine substituierte Alkynylgruppe angegeben ist.

[0040] In bestimmten Fällen können die Substituenten mit einem Bereich von Kohlenstoffen definiert sein, der null umfaßt, wie zum Beispiel (C₀-C₆)-Alkylenaryl. Wenn Aryl Phenyl sein soll, würde diese Definition Phenyl selbst sowie -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph usw. umfassen.

[0041] So wie hier verwendet, soll "Aryl" einen beliebigen stabilen monocyclischen oder bicyclischen Kohlenstoffring mit bis zu 7 Atomen in jedem Ring bedeuten, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist. Beispiele für solche Arylelemente sind u.a. Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Biphenyl, Phenanthryl, Anthryl oder Acenaphthyl. In Fällen, bei denen der Arylsubstituent bicyclisch ist und ein Ring nichtaromatisch ist, erfolgt diese Bindung selbstverständlich über den aromatischen Ring.

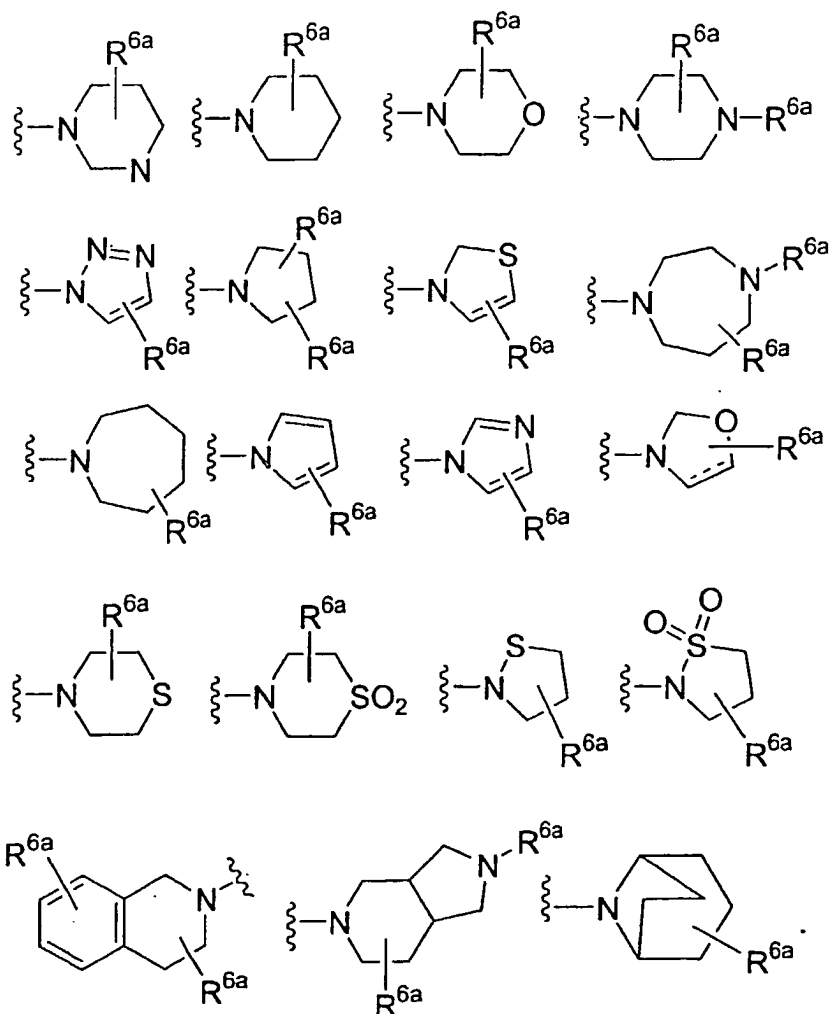
[0042] Die Bezeichnung Heteroaryl, so wie hier verwendet, bedeutet einen stabilen monocyclischen oder bicyclischen Ring mit bis zu 7 Atomen in jedem Ring, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, enthält. Heteroarylgruppen innerhalb des Umfangs dieser Definition sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Acridinyl, Carbazolyl, Cinnolinyl, Chinoxylinyl, Pyrazolyl, Indolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Indolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Tetrahydrochinolin. Wie bei der nachstehenden Definition von Heterocyclus, soll "Heteroaryl" auch das N-Oxid-Derivat eines beliebigen stickstoffhaltigen Heteroaryls umfassen. In Fällen, bei denen der Heteroarylsubstituent bicyclisch ist und ein Ring nichtaromatisch ist oder keine Heteroatome enthält, erfolgt diese Bindung selbstverständlich über den aromatischen Ring bzw. über den das Heteroatom enthaltenden Ring.

[0043] Wie die Fachleute wissen, sollen "Halo" oder "Halogen", wie es hier verwendet wird, Chlor, Fluor, Brom und Iod bedeuten. Die Bezeichnung "Heterocyclus" oder "Heterocyclyl", so wie sie hier verwendet wird, soll einen 5- bis 10gliedrigen aromatischen oder nichtaromatischen Heterocyclus bedeuten, der 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, enthält, und umfaßt bicyclische Gruppen. "Heterocyclyl" umfaßt daher die oben genannten Heteroaryle sowie Dihydro- und Tetrahydro-Analoga davon. Weitere Beispiele für "Heterocyclyl" sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden: Benzoimidazolyl, Benzofuranyl, Benzofurazanyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Cinnolinyl, Furanyl, Imidazolyl, Indolinyl, Indolyl, Indolazinyl, Indazolyl, Isobenzofuranyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Naphthpyridinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Oxazolin, Isoxazolin, Oxe-tanyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridopyridinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Chinazolyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Tetrahydropyranyl, Tetrazolyl, Tetrazolpyridyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Azetidyl, 1,4-Dioxanyl, Hexahydroazepinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Dihydrobenzoimidazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Dihydrobenzoxazolyl, Dihydrofuranyl, Dihydroimidazolyl, Dihydroindolyl, Dihydroisooxazolyl, Dihydroisothiazolyl, Dihydrooxadiazolyl, Dihydroxazolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydropyrrolyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrotetrazolyl, Dihydrothiadiazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothienyl, Dihydrotriazolyl, Dihydroazetidyl, Methylendioxybenzoyl, Tetrahydrofuranyl und Tetrahydrothienyl und N-Oxide davon. Die Bindung eines Heterocyclyl-Substituenten kann über ein Kohlenstoffatom oder über ein Heteroatom erfolgen.

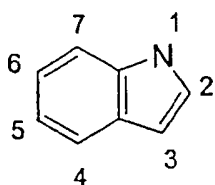
[0044] Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclyl-Substituenten können substituiert oder unsubstituiert sein, sofern nicht speziell anders definiert. Zum Beispiel kann ein (C₁-C₆)-Alkyl mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus OH, Oxo, Halogen, Alkoxy, Dialkylamino oder Heterocyclyl, wie z.B. Morpholinyl, Piperidinyl usw., substituiert sein. In diesem Fall sind, wenn ein Substituent Oxo ist und der andere OH ist, die Folgenden von der Definition umfaßt: -(C=O)CH₂CH(OH)CH₃, -(C=O)OH, -CH₂(OH)CH₂CH(O) usw.

[0045] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen dieser Erfindung sind u.a. die herkömmlichen nichttoxischen Salze der Verbindungen dieser Erfindung, die aus anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden. Zum Beispiel sind herkömmliche nichttoxische Salze u.a. diejenigen, die aus anorganischen Säuren erhalten werden, wie z.B. Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Sulfamin-, Phosphor-, Salpetersäure und dergleichen, und die Salze, die aus organischen Säuren erhalten werden, wie z.B. Essig-, Propion-, Succin-, Glycol-, Stearin-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Ascorbin-, Pamoä-, Malein-, Hydroxymalein-, Phenylessig-, Glutamin-, Benzoe-, Salicyl-, Sulfanil-, 2-Acetoxybenzoe-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Ethandisulfon-, Oxal-, Isoethion-, Trifluoressigsäure und dergleichen.

[0046] In bestimmten Fällen sind R^7 und R^8 so definiert, daß sie mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, verbunden sein können, um einen monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus mit 5–7 Elementen in jedem Ring zu bilden, der gegebenenfalls, zusätzlich zum Stickstoff, ein oder zwei zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei der Heterocyclus gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} , substituiert ist. Beispiele für die Heterocyclen, die dabei gebildet werden können, sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden, wobei beachtet werden soll, daß der Heterocyclus gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} , substituiert ist:



Vorzugsweise ist R^1 H. Ebenso bevorzugt ist die Definition von R^2 und R^3 als H. Vorzugsweise ist R^5 H. Die bevorzugten Heterocycl-Substituenten sind diejenigen, die unmittelbar oben gezeigt sind, plus Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Tetramethylensulfon, Butyrolacton, Tetrahydrofuran, Furan, Indol und Thiophen. Vorzugsweise ist t 1, und R^4 ist in der 5-Stellung des Indols gemäß dem folgenden Numerierungsschema ersetzt:



[0047] Vorzugsweise ist R^4 definiert als OC_1-C_6 -Alkylen- NR^7R^8 , $(C=O)_aC_0-C_6$ -Alkylen-Q, wobei Q H, OH,

CO₂H oder OC₁-C₆ Alkyl ist, OC₀-C₆-Alkylenheterocyclyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Substituenten, ausgewählt aus R^{6a}, C₀-C₆-Alkylen-NR⁷R⁸, (C=O)NR⁷R⁸ oder OC₁-C₃-Alkylen-(C=O)NR⁷R⁸. Besonders bevorzugt ist R⁴ C₁-C₃-Alkylen-NR⁷R⁸. Vorzugsweise sind R⁷ und R⁸ so definiert, daß sie mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, verbunden sind, um einen monocyclischen 5–7gliedrigen Heterocyclus zu bilden, der gegebenenfalls, zusätzlich zum Stickstoff, ein oder zwei zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, und wobei der Heterocyclus gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} substituiert ist.

[0048] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen dieser Erfindung können aus den Verbindungen dieser Erfindung, welche einen basischen oder sauren Rest enthalten, durch herkömmliche chemische Verfahren synthetisiert werden. Im allgemeinen werden die Salze der basischen Verbindungen entweder durch Ionenaustauschchromatographie oder durch Umsetzung der freien Base mit stöchiometrischen Mengen oder mit einem Überschuß an der erwünschten salzbildenden anorganischen oder organischen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel oder verschiedenen Lösungsmittelkombinationen hergestellt. Ähnlich werden die Salze der sauren Verbindungen durch Reaktionen mit der passenden anorganischen oder organischen Base gebildet.

[0049] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch Anwendung von Reaktionen, wie sie in den folgenden Schemata gezeigt sind, zusätzlich zu anderen Standardverfahren, die in der Literatur bekannt sind oder in den Experimentalverfahren veranschaulicht sind, hergestellt werden. Diese Schemata sind daher nicht durch die aufgeführten Verbindungen oder durch irgendwelche speziellen Substituenten, die für Veranschaulichungszwecke eingesetzt werden, limitiert. Die Substituentennumerierung, wie sie in den Schemata gezeigt ist, entspricht nicht notwendigerweise der in den Ansprüchen verwendeten Numerierung.

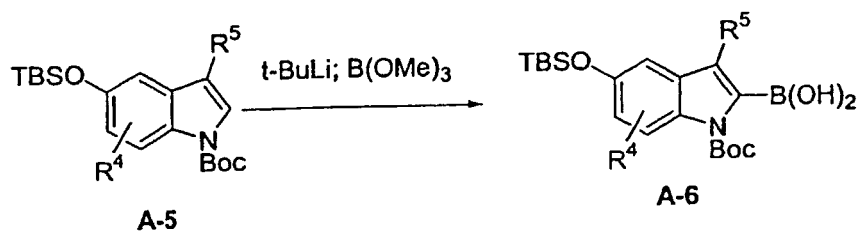
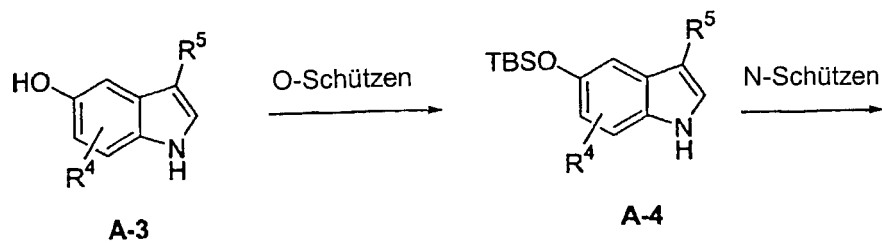
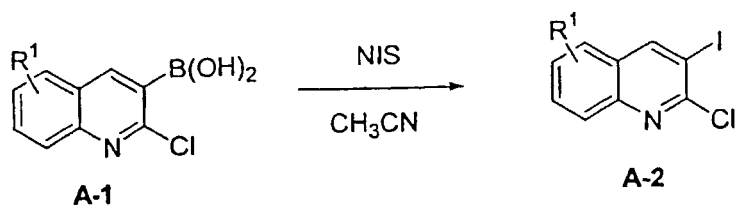
SCHEMATA

[0050] Wie in Schema A gezeigt, kann das Chinolin-Reagenz A-2 durch die von Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1589–1594) gelehrt allgemeinen Verfahren synthetisiert werden. Derivate mit unterschiedlicher Substitution können durch Modifizierung dieses Verfahrens und durch Verwendung von im Stand der Technik bekannten Standard-Synthesevorschriften hergestellt werden. Ebenfalls in Schema 1 gezeigt ist die Herstellung des Indol-Zwischenprodukts A-6.

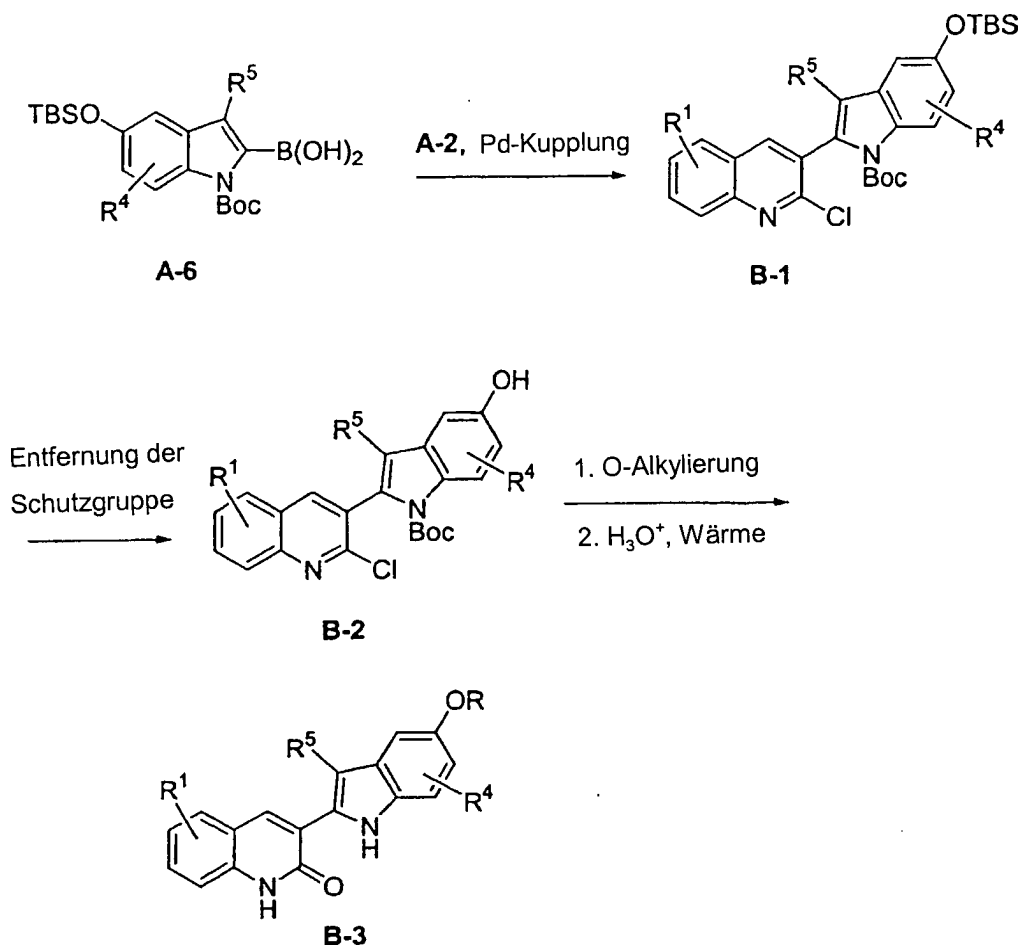
[0051] Schema B veranschaulicht eine mögliche Vorschrift zur Kupplung der Indol- und der Chinolon-Zwischenprodukte, um die erwünschten Verbindungen zu erzeugen. Schema C veranschaulicht einen möglichen Syntheseweg zur Synthese einer repräsentativen Verbindung der vorliegenden Erfindung, 3-(5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-chinolin-2-on, C-6.

[0052] Schema D zeigt die Synthese der Iodnaphthyridine und Iodpyridopyridine. Die resultierenden Jodverbindungen können mit einer geeigneten Indolboronsäure wie in den anderen Schemata gelehrt gekuppelt werden, um zu dem erwünschten Produkt zu gelangen. Die Ausgangs-Chlorverbindungen können gemäß dem von D. J. Pokorny und W. W. Paudler in J. Org. Chem. 1972, 37, 3101, gelehrt Verfahren hergestellt werden.

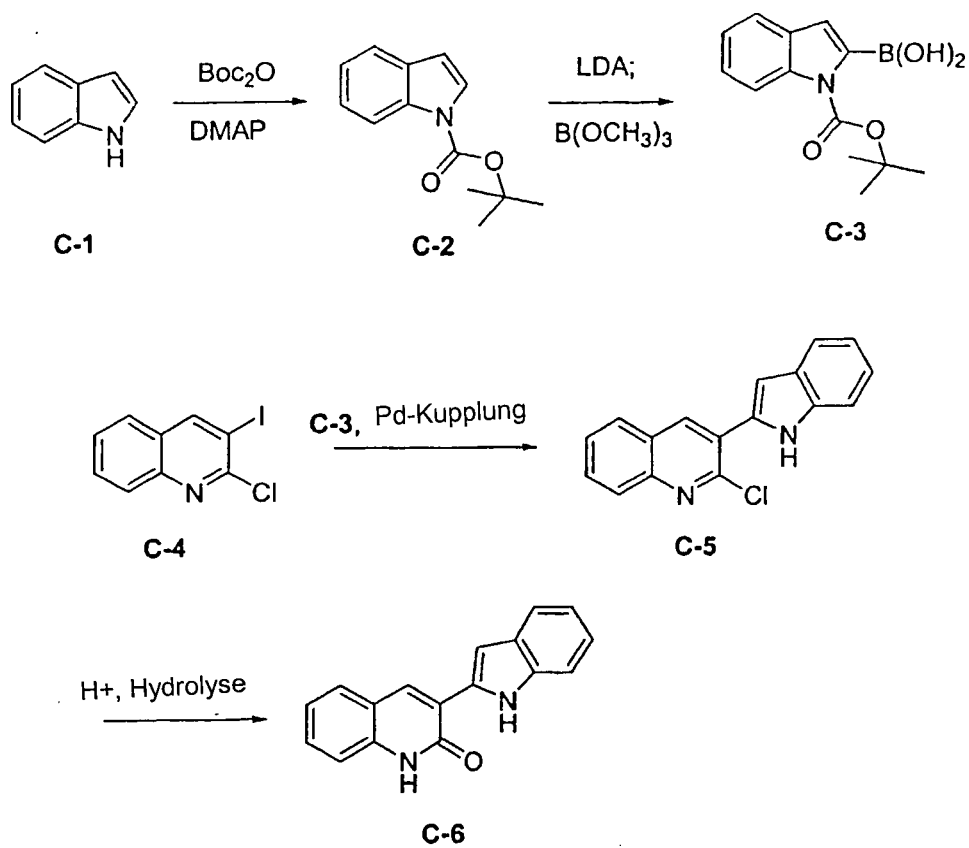
SCHEMA A



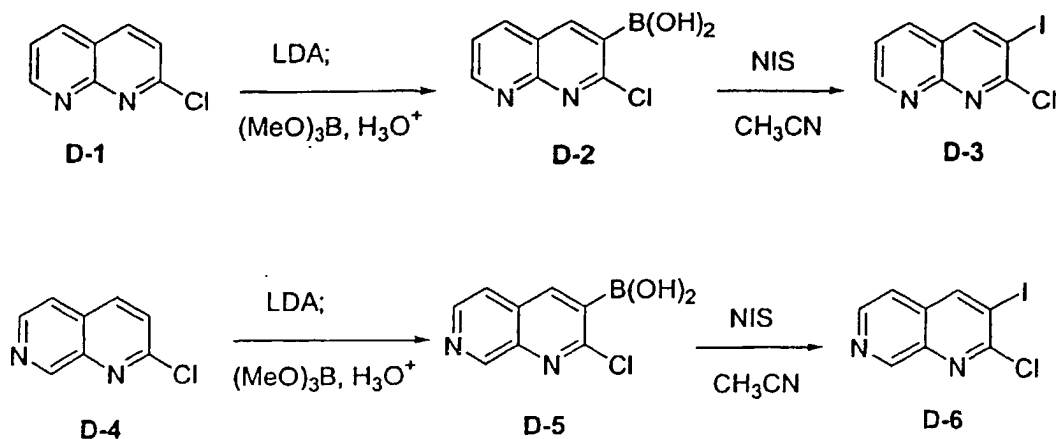
SCHEMA B



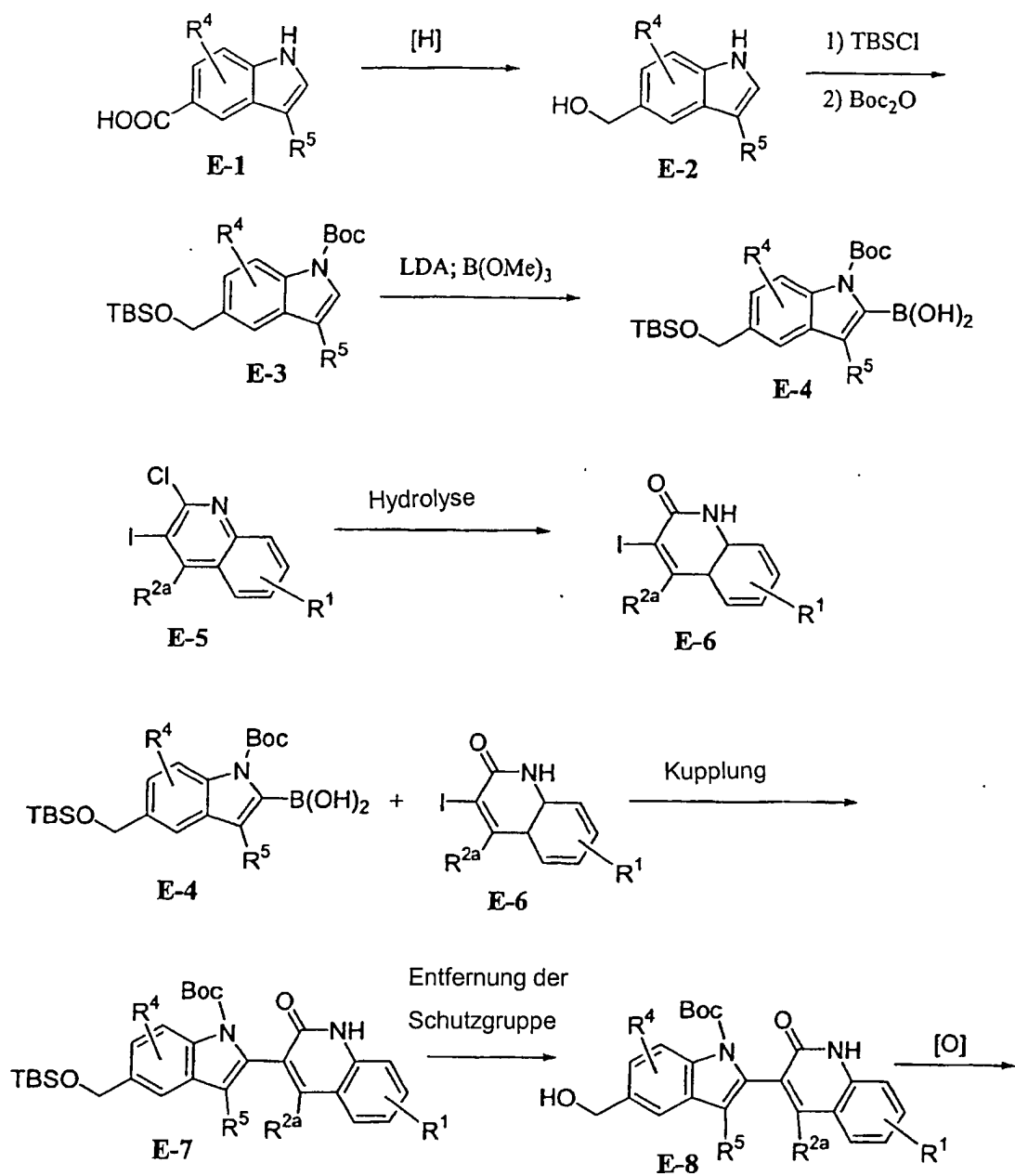
SCHEMA C



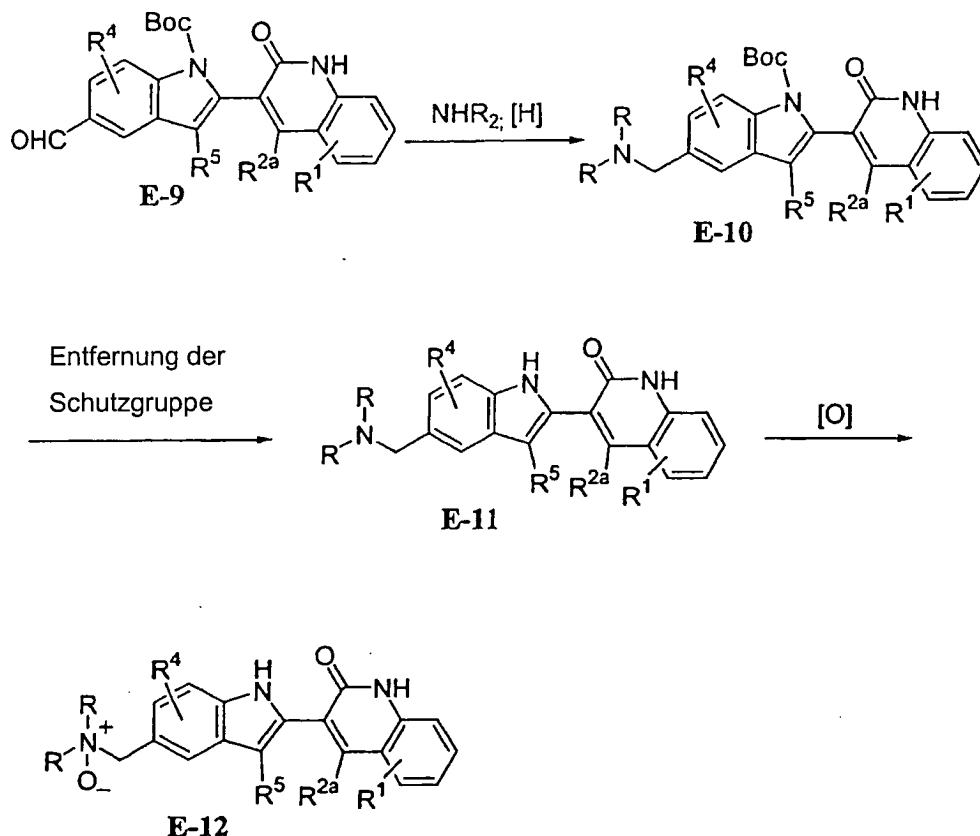
SCHEMA D



SCHEMA E



SCHEMA E (Forts.)



NUTZEN

[0053] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als Pharmazeutika für Säugetiere, insbesondere für Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinaseabhängigen Erkrankungen. Solche Erkrankungen sind u.a. die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Neovaskularisierung (oder Angiogenese), die das Wachstum von festem Tumor fördert, die okuläre Neovaskularisierung (diabetische Retinopathie, altersbezogene Makuladegeneration und dergleichen) und Entzündung (Psoriasis, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können an Patienten zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen inhibieren die Tumorangiogenese und beeinflussen dadurch das Tumorstadium (J. Rak et al., *Cancer Research*, 55:4575–4580, 1995). Die Anti-Angiogenese-Eigenschaften der vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Netzhaut-Vaskularisierung in Verbindung steht.

[0055] Die offenbarten Verbindungen eignen sich auch bei der Behandlung von bestimmten mit den Knochen verbundenen Pathologien, wie z.B. Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, auch bekannt als onkogene Osteomalazie. (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol*, 28, S. 41–45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Band 5, Nr. 6, S. 623–628, Juni 1999). Und da VEGF direkt die osteoblastische Knochenresorption durch in ausgereiften Osteoklasten exprimiertes KDR/Flk-1 fördert (FEBS Lett. 473:161–164 (2000); *Endocrinology*, 141:1667(2000)), eignen sich die vorliegenden Verbindungen auch zur Behandlung und Prävention von Zuständen, die mit Knochenresorption in Verbindung stehen, wie z.B. Osteoporose und Paget-Krankheit.

[0056] Die beanspruchten Verbindungen können auch verwendet werden zur Verringerung oder Verhinderung einer Gewebeschädigung, die nach zerebralen ischämischen Ereignissen, wie z.B. Apoplexie, auftritt, indem ein Hirnödem, eine Gewebeschädigung und eine Reperfusionverletzung nach der Ischämie verringert werden. (*Drug News Perspect* 11:265–270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613–1620 (1999)).

[0057] Die Verbindungen dieser Erfindung können an Säugetiere, vorzugsweise Menschen, entweder alleine oder vorzugsweise in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln gegebenenfalls mit bekannten Hilfsstoffen, wie z.B. Alaun, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß pharmazeutischer Standard-Praxis verabreicht werden. Die Verbindungen können oral oder parenteral verab-

reicht werden, einschließlich intravenöser, intraperitonealer, subkutaner, rektaler und topischer Verabreichungswege.

[0058] Zur oralen Verwendung einer chemotherapeutischen Verbindung gemäß dieser Erfindung kann die Verbindung zum Beispiel in Form von Tabletten oder Kapseln oder als eine wäßrige Lösung oder Suspension verabreicht werden. Im Falle von Tabletten zur oralen Verwendung sind Träger, die üblicherweise verwendet werden, Lactose und Maisstärke, und üblicherweise werden Gleitmittel, wie z.B. Magnesiumstearat, zugegeben. Zur oralen Verabreichung in Kapselform sind geeignete Verdünnungsmittel u.a. Lactose und getrocknete Maisstärke. Wenn wäßrige Suspensionen zur oralen Verwendung benötigt werden, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspensionsmittel kombiniert. Falls erwünscht, können bestimmte Süß- und/oder Aromastoffe zugegeben werden. Zur intramuskulären, intraperitonealen, subkutanen und intravenösen Verwendung werden üblicherweise sterile Lösungen des Wirkstoffs hergestellt, und der pH-Wert der Lösungen sollte geeignet eingestellt und gepuffert werden. Zur intravenösen Verabreichung sollte die Gesamtkonzentration der gelösten Stoffe kontrolliert werden, um das Präparat isotonisch zu machen.

[0059] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch zusammen mit anderen gut bekannten therapeutischen Mitteln, die aufgrund ihrer speziellen Eignung gegen den behandelten Zustand ausgewählt werden, verabreicht werden. Zum Beispiel sind im Falle von knochenbezogenen Störungen Kombinationen, die geeignet wären, diejenigen mit antiresorptiven Bisphosphonaten, wie z.B. Alendronat und Risedronat; Integrinblockern (weiter unten definiert), wie z.B. $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten; konjugierten Östrogenen, die bei der Hormonersatztherapie verwendet werden, wie z.B. PREMPRO®, PREMARIN® und ENDOMETRION®; selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs), wie z.B. Raloxifen, Droloxifen, CP-336 156 (Pfizer) und Lasofoxifen; Cathepsin-K-Inhibitoren und ATP-Protonenpumpeninhibitoren.

[0060] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch in Kombination mit bekannten Mitteln gegen Krebs. Solche bekannte Mittel gegen Krebs sind u.a. die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, zytotoxische Mittel, antiproliferative Mittel, Prenylproteintransferaseinhibitoren, HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, HIV-Proteaseinhibitoren, Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und andere Angiogeneseinhibitoren.

[0061] "Östrogenrezeptormodulatoren" bedeutet Verbindungen, welche die Bindung von Östrogen an den Rezeptor behindern oder inhibieren, ungeachtet des Mechanismus. Beispiele für Östrogenrezeptormodulatoren sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)phenyl]-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646.

[0062] "Androgenrezeptormodulatoren" bedeutet Verbindungen, welche die Bindung von Androgene an den Rezeptor behindern oder inhibieren, ungeachtet des Mechanismus. Beispiele für Androgenrezeptormodulatoren sind u.a. Finasterid und andere 5 α -Reduktaseinhibitoren, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateronacetat.

[0063] "Retinoidrezeptormodulatoren" bedeutet Verbindungen, welche die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor behindern oder inhibieren, ungeachtet des Mechanismus. Beispiele für solche Retinoidrezeptormodulatoren sind u.a. Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid, N-4-Carboxyphenylretinamid.

[0064] "Zytotoxische Mittel" bedeutet Verbindungen, die einen Zelltod herbeiführen, hauptsächlich durch direkten Eingriff in die Zellfunktion, oder die die Zellmyosis inhibieren oder behindern, einschließlich Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, Interkalatoren, Mikrotubulininhibitoren und Topoisomeraseinhibitoren.

[0065] Beispiele für zytotoxische Mittel sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Tirapazimin, Serenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcitol, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Östramustin, Improsulfantosilat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidiumchlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-Bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]tetrachlorid, Diaziridinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmetho-

xy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyldaunorubicin.

[0066] Beispiele für Mikrotubulininhibitoren sind u.a. Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Didehydro-4'-desoxy-8'-norvincalcoloblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulinisethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-Pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-Dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

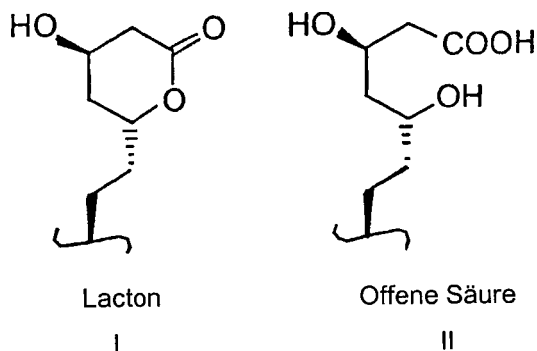
[0067] Einige Beispiele für Topoisomeraseinhibitoren sind Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exobenzylidenchartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazol[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposidphosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxyetoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazol[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2-(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethylamino)ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

[0068] "Antiproliferative Mittel" sind u.a. Antisens-RNA- und -DNA-Oligonukleotide, wie z.B. G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, und Antimetabolite, wie z.B. Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabincfosfat, Fosteabinnatriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabin, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidin-5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo[7.4.1.0.0]-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-Cyano-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. "Antiproliferative Mittel" umfaßt auch monoklonale Antikörper für Wachstumsfaktoren, anders als diejenigen, die unter "Angiogeneseinhibitoren" aufgeführt sind, wie z.B. Trastuzumab und Tumorsuppressorgene, wie z.B. p53, die durch einen rekombinanten virusvermittelten Gentransfer zugeführt werden können (siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 6 069 134).

[0069] "HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren" bedeutet Inhibitoren von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase. Verbindungen mit Inhibitorwirkung für HMG-CoA-Reduktase können leicht durch Anwendung im Stand der Technik gut bekannter Assays identifiziert werden. Siehe zum Beispiel die in US-Patent 4 231 938 in Spalte 6 und in der WO 84/02131 auf den Seiten 30-33 beschriebenen Assays. Die Bezeichnungen "HMG-CoA-Reduktaseinhibitor" und "Inhibitor von HMG-CoA-Reduktase" haben dieselbe Bedeutung, wenn sie hier verwendet werden.

[0070] Beispiele für HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die verwendet werden können, sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Lovastatin (MEVACOR[®], siehe US-Patent Nr. 4 231 938, 4 294 926, 4 319 039), Simvastatin (ZOCOR[®], siehe US-Patent Nr. 4 444 784, 4 820 850, 4 916 239), Pravastatin (PRAVACHOL[®], siehe US-Patente Nr. 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 und 5 180 589), Fluvastatin (LESCOL[®], siehe US-Patente Nr. 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946, 5 356 896), Atorvastatin (LIPITOR[®], siehe US-Patente Nr. 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691, 5 342 952) und Cerivastatin (auch bekannt als Rivastatin und BAYCHOL[®], siehe US-Patent Nr. 5 177 080). Die Strukturformeln dieser und weiterer HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die bei den vorliegenden Verfahren verwendet werden können, sind auf Seite 87 von M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, S. 85-89 (5. Februar 1996) und in den US-Patenten Nr. 4 782 084 und 4 885 314 beschrieben. Die Bezeichnung HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, sowie sie hier verwendet wird, umfaßt alle pharmazeutisch annehmbaren Lacton- und offene Säureformen (d.h., bei denen der Lactonring geöffnet wird, um die freie Säure zu bilden) sowie Salz- und Esterformen von Verbindungen, die eine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitorwirkung besitzen, und daher ist die Verwendung solcher Salze, Ester, offenen Säure- und Lactonformen vom Umfang dieser Erfindung umfaßt. Eine Darstellung des

Lactonteils und dessen offener Säureform ist nachstehend als Strukturen I und II gezeigt.



[0071] Bei HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, bei denen eine offene Säureform existieren kann, können Salz- und Esterformen vorzugsweise aus der offenen Säure gebildet werden, und alle diese Formen sind von der Bedeutung der Bezeichnung "HMG-CoA-Reduktaseinhibitor", so wie sie hier verwendet wird, umfasst. Vorzugsweise ist der HMG-CoA-Reduktaseinhibitor ausgewählt aus Lovastatin und Simvastatin und besonders bevorzugt aus Simvastatin. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" soll hier, in bezug auf den HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, nichttoxische Salze der bei dieser Erfindung eingesetzten Verbindungen bedeuten, die im allgemeinen durch Umsetzung der freien Säure mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Base hergestellt werden, insbesondere diejenigen, die aus Kationen, wie z.B. Natrium, Kalium, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Zink und Tetramethylammonium, gebildet werden, sowie diejenigen Salze, die aus Aminen, wie z.B. Ammoniak, Ethylendiamin, N-Methylglucamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Diethanolamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, 1-p-Chlorbenzyl-2-pyrrolidin-1'-ylmethylbenzimidazol, Diethylamin, Piperazin und Tris(hydroxymethyl)aminomethan, gebildet werden. Weitere Beispiele für Salzformen von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren können u.a. sein, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isothionat, Lactat, Lactobionat, Laurat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylsulfat, Mucfat, Napsylat, Nitrat, Oleat, Oxalat, Pamoat, Palmitat, Panthothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid und Valerat.

[0072] Esterderivat der beschriebenen HMG-CoA-Reduktaseinhibitorverbindungen können als Prodrugs fungieren, die, wenn sie im Blutstrom eines warmblütigen Tiers absorbiert sind, sich in einer Weise spalten können, welche die Freisetzung der Arzneistoffform ermöglicht und dem Arzneistoff eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit verleihen.

[0073] "Prenylproteintransferaseinhibitor" bedeutet eine Verbindung, die irgendein Prenylproteintransferaseenzym oder eine beliebige Kombination aus den Prenylproteintransferaseenzymen inhibiert, einschließlich Farnesylproteintransferase (FPTase), Geranylgeranylproteintransferase Typ I (GGPTase-1) und Geranylgeranylproteintransferase Typ II (GGPTase-II, auch Rab GGPTase genannt). Beispiele für Prenylproteintransferaseinhibitorverbindungen sind u.a. (±)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-ylmethyl)-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, (-)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, (+)-6-[Amino(4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-ylmethyl)-4-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2(1H)-chinolinon, 5(S)-n-Butyl-1-(2,3-dimethylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, (S)-1-(3-Chlorphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-5-[2-(ethansulfonyl)methyl]-2-piperazinon, 5(S)-n-Butyl-1-(2-methylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, 1-(3-chlorphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-2-methyl-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinon, 1-(2,2-Diphenylethyl)-3-[N-(1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-ylethyl)carbamoyl]-piperidin, 4-{5-[4-Hydroxymethyl-4-(4-chlorpyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}benzonitril, 4-{5-[4-Hydroxymethyl-4-(3-chlorbenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}benzonitril, 4-{3-[4-(2-Oxo-2H-pyridin-1-yl)benzyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitril, 4-{3-[4-(5-Chlor-2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitril, 4-{3-[4-(2-Oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitril, 4-{3-(2-Oxo-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-ylmethyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitril, 18,19-Dihydro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimetheno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxazocyclononadecin-9-carbonitril, (±)19,20-Dihydro-19-oxo-5H,18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k]-[1,6,9,12]oxatriazacyclooctadecin-9-carbonitril, 19,20-Dihydro-19-oxo-5H,17H-18,21-ethano-6,10:12,16-dimetheno-

no-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazacycloeicosin-9-carbonitril und
(±)-19,20-Dihydro-3-methyl-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxatriazacyclooctadecin-9-carbonitril.

[0074] Andere Beispiele für Prenylproteintransferaseinhibitoren sind in den folgenden Publikationen und Patenten zu finden: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, US-Pat. Nr. 5 420 245, US-Pat. Nr. 5 523 430, US-Pat. Nr. 5 532 359, US-Pat. Nr. 5 510 510, US-Pat. Nr. 5 589 485, US-Pat. Nr. 5 602 098, Europäische Pat. Veröffentl. 0 618 221, Europäische Pat. Veröffentl. 0 675 112, Europäische Pat. Veröffentl. 0 604 181, Europäische Pat. Veröffentl. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, US-Pat. Nr. 5 661 152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, US-Pat. Nr. 5 571 792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and US-Pat. Nr. 5 532 359. Für ein Beispiel für die Rolle eines Prenylproteintransferaseinhibitors bei der Angiogenese siehe das European J. of Cancer, Band 35, Nr. 9, S.1394–1401 (1999).

[0075] Beispiele für HIV-Proteaseinhibitoren sind u.a. Amprenavir, Abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, Indinavir, Nelfinavir, Tipranavir, Ritonavir, Saquinavir, ABT-378, AG 1776 und BMS-232 632. Beispiele für Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sind u.a. Delaviridin, Efavirenz, GS-840, HB Y097, Lamivudin, Nevirapin, AZT, 3TC, ddC und ddI.

[0076] "Angiogeneseinhibitoren" bedeutet Verbindungen, welche die Bildung von neuen Blutgefäßen inhibieren, ungeachtet des Mechanismus. Beispiele für Angiogeneseinhibitoren sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Tyrosinkinaseinhibitoren, wie z.B. Inhibitoren des Tyrosinkinaserzeptors Flt-1 (VEGFR1) und Flk-1/KDR (VEGFR2), Inhibitoren von epidermalen, Fibroblasten- oder Thrombozyten-Wachstumsfaktoren, MMP(Matrixmetalloprotease)-Inhibitoren, Integrin-Blocker, Interferon- α , Interleukin-12, Pentosanpolysulfat, Cyclooxygenaseinhibitoren, einschließlich nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) wie Aspirin und Ibuprofen sowie selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wie Celcoxib und Rofecoxib (PNAS, Band 89, S. 7384 (1992); JNCI, Band 69, S. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Band 108, S. 573 (1990); Anat. Rec., Band 238, S. 68 (1994); FEBS Letters, Band 372, S. 83 (1995); Clin. Orthop. Band 313, S. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Band 16, S. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Band 75, S. 105 (1997); Cancer Res., Band 57, S. 1625 (1997); Cell, Band 93, S. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Band 2, S. 715 (1998); J. Biol. Chem., Band 274, S. 9116 (1999), Carboxyamidotriazol, Combretastatin A-4, Squalamin, 6-O-Chloracetylcarbonyl-fumagillol, Thalidomid, Angiostatin, Troponin-1, Angiotensin-II-Agonisten (siehe Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141–145 (1985)) und VEGF-Antikörper (siehe Nature Biotechnology, Band 17, S. 963–968 (Oktober 1999); Kim et al., Nature, 362, 841–844 (1993)).

[0077] Andere Beispiele für Angiogeneseinhibitoren sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Endostatin, Ukrain, Ranpirnase, IM862, 5-Methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]-oct-6-yl(chloracetyl)carbamate, Acetyldinanal, 5-Amino-1-[[3,5-dichlor-4-(4-chlorbenzoyl)phenyl]methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, CM101, Squalamin, Combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfatiertes Mannopentaosephosphat, 7,7-(Carbonyl-bis[imino-N-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino[N-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino]-bis-(1,3-naphthalindisulfonat) und 3-[(2,4-Dimethylpyrrol-5-yl)methylen]-2-indolinon (SU5416).

[0078] Die Bezeichnung "Integrin-Blocker", wie sie oben verwendet wird, bedeutet Verbindungen, welche die Bindung eines physiologischen Liganden an das $\alpha_v\beta_3$ -Integrin selektiv antagonisieren, inhibieren oder dieser Bindung entgegenwirken, Verbindungen, welche die Bindung eines physiologischen Liganden an das $\alpha_v\beta_5$ -Integrin selektiv antagonisieren, inhibieren oder dieser Bindung entgegenwirken, Verbindungen, welche die Bindung eines physiologischen Liganden sowohl an das $\alpha_v\beta_3$ -Integrin als auch an das $\alpha_v\beta_5$ -Integrin antagonisieren, inhibieren oder dieser Bindung entgegenwirken, und Verbindungen, welche die Wirkung des/der auf Kapillarendothelzellen exprimierten speziellen Integrins/Integrine antagonisieren, inhibieren oder dieser Wirkung entgegenwirken. Die Bezeichnung bedeutet auch Antagonisten der $\alpha_v\beta_6$ -, $\alpha_v\beta_8$ -, $\alpha_1\beta_1$ -, $\alpha_2\beta_1$ -, $\alpha_5\beta_1$ - $\alpha_6\beta_1$ - und $\alpha_6\beta_4$ -Integrine. Die Bezeichnung bedeutet auch Antagonisten einer beliebigen Kombination aus $\alpha_v\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ -, $\alpha_v\beta_6$ -, $\alpha_v\beta_8$ -, $\alpha_1\beta_1$ -, $\alpha_2\beta_1$ -, $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_6\beta_1$ - und $\alpha_6\beta_4$ -Integrinen.

[0079] Einige spezielle Beispiele für Tyrosinkinaseinhibitoren sind u.a. N-(Trifluormethylphenyl)-5-methyliso-

xazol-4-carboxamid, 3-[(2,4-Dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]indolin-2-on, 17-(Allylamino)-17-desmethoxygel-danamycin, 4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)-propoxy]chinazolin, N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-Hexahydro-10-(hydroxymethyl)-10-hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-k]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-on, SH268, Genistein, STI571, CEP2563, 4-(3-Chlorphenylamino)-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinmethansulfonat, 4-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxychinazolin, 4-(4'-Hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxychinazolin, SU6668, STI571A, N-4-Chlorphenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1-phthalazinamin und EMD121974.

[0080] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch alleine oder in Kombination mit Blutplättchenfibrinogenrezeptor(GP IIb/IIIa)-Antagonisten, wie z.B. Tirofiban, zur Inhibierung der Metastase von kanzerösen Zellen. Tumorzellen können Blutplättchen größtenteils durch Thrombinerzeugung aktivieren. Diese Aktivierung ist mit der Freisetzung von VEGF verbunden. Die VEGF-Freisetzung fördert die Metastase durch Erhöhung des Extravasats an den Punkten der Adhäsion an das vaskuläre Endothel (Amirkhosravi, Platelets 10, 285-292, 1999). Daher können die vorliegenden Verbindungen dazu dienen, die Metastase alleine oder in Kombination mit GP IIb/IIIa-Antagonisten zu inhibieren. Beispiele für andere Fibrinogenrezeptorantagonisten sind u.a. ab-ciximab, Eptifibatid, Sibrafiban, Lamifiban, Lotrafiban, Cromofiban und CT50352.

[0081] Wenn sie als eine festgelegte Dosis formuliert sind, setzen solche Kombinationsprodukte die Verbindungen dieser Erfindung innerhalb des nachstehend beschriebenen Dosisbereichs und das/die andere(n) pharmazeutisch wirksame(n) Mittel innerhalb seines/ihrer bewährten Dosisbereichs ein. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können alternativ der Reihe nach mit (einem) bekannten pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen) verwendet werden, wenn eine Kombinationsformulierung ungeeignet ist.

[0082] Die Bezeichnung "Verabreichung" und Varianten davon (z.B. "Verabreichen" einer Verbindung) in bezug auf eine Verbindung der Erfindung bedeutet das Einbringen der Verbindung oder eines Prodrugs der Verbindung in das System des Tiers, das eine Behandlung benötigt. Wenn eine Verbindung der Erfindung oder ein Prodrug davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen (z.B. einem zytotoxischen Mittel usw.) zur Verfügung gestellt wird, umfassen der Ausdruck "Verabreichung" und seine Varianten jeweils das gleichzeitige und das sequentielle Einbringen der Verbindung oder des Prodrugs davon und anderer Mittel.

[0083] So wie hier verwendet, soll die Bezeichnung "Zusammensetzung" ein Produkt umfassen, das die angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen sowie ein beliebiges Produkt, das direkt oder indirekt aus einer Kombination der angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen herrührt, enthält.

[0084] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge", sowie sie hier verwendet wird, bedeutet die Menge des Wirkstoffs oder des pharmazeutischen Mittels, welche die biologische oder medizinische Wirkung in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die von einem Forscher, Tiermediziner, Mediziner oder anderen Kliniker gewünscht wird.

[0085] Die Bezeichnung "Behandlung von Krebs" oder "Behandeln von Krebs" bedeutet die Verabreichung an ein an einem kanzerösen Zustand erkranktes Säugetier und bedeutet eine Wirkung, welche den kanzerösen Zustand durch Abtöten der kanzerösen Zellen abschwächt, sie bedeutet jedoch auch eine Wirkung, die zur Inhibierung des Wachstums und/oder der Metastase des Krebses führt.

[0086] Die vorliegende Erfindung umfaßt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Behandlung von Krebs geeignet ist, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindungen dieser Erfindung mit oder ohne pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln. Geeignete Zusammensetzungen dieser Erfindung enthalten wäßrige Lösungen, welche Verbindungen dieser Erfindung enthalten, und pharmazeutisch annehmbare Träger, z.B. Kochsalzlösung, bei einem pH-Wert von z.B. 7,4. Die Lösungen können in die Blutbahn eines Patienten durch lokale Bolus-Injektion eingebracht werden.

[0087] Wenn eine Verbindung gemäß dieser Erfindung an ein menschliches Subjekt verabreicht wird, wird die Tagesdosis normalerweise vom verschreibenden Arzt ermittelt, wobei die Dosis im allgemeinen gemäß dem Alter, dem Gewicht und dem Ansprechverhalten des einzelnen Patienten sowie von der Schwere der Symptome des Patienten variieren wird.

[0088] Bei einer beispielhaften Anwendung wird eine geeignete Menge der Verbindung an ein Säugetier verabreicht, das sich einer Krebsbehandlung unterzieht. Die Verabreichung erfolgt in einer Menge zwischen etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht bis etwa 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise zwischen 0,5 mg/kg Kör-

pergewicht bis etwa 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

ASSAYS

[0089] Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden durch die nachstehend beschriebenen Assays getestet, und es wurde gefunden, daß sie eine Kinaseinhibitorwirkung besitzen. Andere Assays sind in der Literatur bekannt und könnten leicht von den Fachleuten durchgeführt werden (siehe zum Beispiel Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

I. VEGF-REZEPTORKINASE-ASSAY

[0090] Die VEGF-Rezeptorkinase-Wirkung wird durch Einbau von radiomarkiertem Phosphat in 4:1-Polyglutaminsäure-Tyrosin-Substrat (pEY-Substrat) gemessen. Das phosphorylierte pEY-Produkt wird auf einer Filtermembran aufgefangen und der Einbau von radiomarkiertem Phosphat durch Szintillationszählung quantifiziert.

MATERIALIEN

VEGF-Rezeptorkinase

[0091] Die intrazellulären Tyrosinkinasedomänen von menschlichem KDR (Terman, B.I. et al. *Oncogene* (1991), Band 6, S. 1677-1683) und Flt-1 (Shibuya, M. et al. *Oncogene* (1990), Band 5, S. 519-524) wurden als Glutathion-S-Transferase(GST)-Genfusionsproteine geklont. Dies wurde durch Klonen der zytoplasmischen Domäne der KDR-Kinase als eine In-Frame-Fusion am Carboxyende des GST-Gens erreicht. Lösliche rekombinante GST-Kinasedomänenfusionsproteine wurden in *Spodoptera-frugiperda*(Sf21)-Insektenzellen (Invitrogen) exprimiert, wobei ein Baculovirus-Expressionsvektor (pAcG2T, Pharmingen) verwendet wurde.

[0092] Die anderen verwendeten Materialien und ihre Zusammensetzungen waren wie folgt:

Lesepuffer: 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 10% Glycerin, 10 mg/ml jeweils von Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin und 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (alle von Sigma).

Waschpuffer: 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 10% Glycerin, 10 mg/ml jeweils von Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin und 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

Dialysepuffer: 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 50% Glycerin, 10 mg/ml jeweils von Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin und 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

10X-Reaktionspuffer: 200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT und 5 mg/ml bovines Serumalbumin (Sigma).

Enzymverdünnungspuffer: 50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% Glycerin, 100 mg/ml BSA.

10X-Substrat: 750 µg/ml Poly(glutaminsäure, Tyrosin; 4:1) (Sigma).

Stopplösung: 30% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat (beide von Fisher).

Waschlösung: 15%ige Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat.

Filterplatten: Millipore #MAFC NOB, GF/C-Glasfaser-Platte mit 96 Vertiefungen.

VERFAHREN

A. Proteinreinigung

1. Sf21-Zellen wurden mit rekombinantem Virus bei einer Infektionsmultiplizität von 5 Virusteilchen/Zelle infiziert und bei 27°C 48 Stunden lang kultiviert.

2. Alle Schritte wurden bei 4°C durchgeführt. Die infizierten Zellen wurden durch Zentrifugation bei 1000 X g geerntet und bei 4°C 30 Minuten lang mit 1/10 Volumen Lysepuffer lysiert, gefolgt von der 1stündigen Zentrifugation bei 100 000 X g. Der Überstand wurde anschließend über eine Glutathion-Sepharose-Säule (Pharmacia), die in Lysepuffer äquilibriert worden war, geleitet und mit 5 Volumen des gleichen Puffers gewaschen, gefolgt von 5 Volumen Waschpuffer. Rekombinantes GST KDR-Protein wurde mit Waschpuffer/10 mM reduziertem Glutathion (Sigma) eluiert und gegen Dialysepuffer dialysiert.

B. VEGF-Rezeptorkinaseassay

1. Gib 5 µl Inhibitor oder Kontrolle zum Assay in 50%igem DMSO zu.

2. Gib 35 µl Reaktionsmischung, die 5 µl 10X-Reaktionspuffer, 5 µl 25 mM ATP/10 µCi [³³P]ATP (Amersham)

und 5 µl 10X-Substrat enthält, zu.

3. Starte die Reaktion durch Zugabe von 10 µl KDR (25 nM) in Enzymverdünnungspuffer.
4. Vermische und inkubiere 15 Minuten lang bei Raumtemperatur.
5. Stoppe durch Zugabe von 50 µl Stopplösung.
6. Inkubiere 15 Minuten lang bei 4°C.
7. Überführe ein 90-µl-Aliquot an die Filterplatte.
8. Aspiriere und wasche 3mal mit Waschlösung.
9. Gib 30 µl Szintillationscocktail zu, versiegle die Platte und zähle in einem Wallac-Microbeta-Szintillationszähler.

II. ASSAY ZUR MITOGENESE EINER MENSCHLICHEN NABELVENENENDOTHELZELLE

[0093] Menschliche Nabelvenenendothelzellen (HUVECs) in Kultur wuchern als Reaktion auf eine VEGF-Behandlung und können als Assaysystem zur Quantifizierung der Auswirkungen von KDR-Kinaseinhibitoren auf eine VEGF-Stimulierung verwendet werden. Bei dem beschriebenen Assay werden ruhige HUVEC-Monoschichten mit Vehikel oder Testverbindung 2 Stunden vor der Zugabe von VEGF oder basischem Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) behandelt. Die mitogene Reaktion auf VEGF oder bFGF wird durch Messung des Einbaus von [³H]Thymidin in zelluläre DNA ermittelt.

MATERIALIEN

HUVECs: Gefrorene HUVECs als Primärkulturisolate werden von Clonetics Corp. bezogen. Die Zellen werden in Endothelial Growth Medium (EGM; Clonetics) gehalten und für die in den nachstehenden Abschnitten 3–7 beschriebenen Assays verwendet.

Kulturplatten: NUNC-CLON-Polystyrol-Gewebekulturplatten mit 96-Vertiefungen (NUNC #167008).

Assay-Medium: Dulbeccos Modifikation von Eagle-Medium, die 1 g/ml Glucose (Low-Glucose-DMEM; Mediatech) plus 10% (Vol./Vol.) fötales Rinderserum (Clonetics) enthält.

Testverbindungen: Arbeits-Stammlösungen der Testverbindungen werden in 100%igem Dimethylsulfoxid (DMSO) 400fach größer als in den erwünschten Endkonzentrationen reihenverdünnt. Die Endverdünnungen auf 1X-Konzentration werden direkt in Assay-Medium unmittelbar vor der Zugabe zu den Zellen durchgeführt.

10X-Wachstumsfaktoren: Lösungen von menschlichem VEGF₁₆₅ (500 ng/ml; R&D Systems) und bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) werden in Assay-Medium hergestellt.

10X [³H]Thymidin: [Methyl-³H]thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) wird auf 80 µCi/ml in Low-Glucose-DMEM verdünnt.

Zellwaschmedium: Gepufferte Salzlösung nach Hank (Mediatech), die 1 mg/ml bovines Serumalbumin (Boehringer-Mannheim) enthält.

Zell-Lyse-Lösung: 1N NaOH, 2% (Gew./Vol.) Na₂CO₃.

VERFAHREN

1. HUVEC-Monoschichten, die in EGM gehalten werden, werden durch Trypsinierung geerntet und bei einer Dichte von 4000 Zellen pro 100 µl Assay-Medium pro Vertiefung in Platten mit 96 Vertiefungen ausplattiert. Das Wachstum der Zellen wird 24 Stunden lang bei 37°C in einer befeuchteten Atmosphäre, die 5% CO₂ enthält, angehalten.

2. Das Medium zum Anhalten des Wachstums wird durch 100 µl Assay-Medium, das entweder Vehikel (0,25% [Vol./Vol.] DMSO) oder die erwünschte Endkonzentration an Testverbindung enthält, ersetzt. Alle Bestimmungen werden in dreifacher Ausführung durchgeführt. Die Zellen werden dann 2 Stunden lang bei 37°C mit 5% CO₂ inkubiert, damit die Testverbindungen in die Zellen eindringen können.

3. Nach der Vorbehandlungszeit von 2 Stunden werden die Zellen durch Zugabe von 10 µl/Vertiefung entweder Assay-Medium, 10X-VEGF-Lösung oder 10X-bFGF-Lösung stimuliert. Anschließend werden die Zellen bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

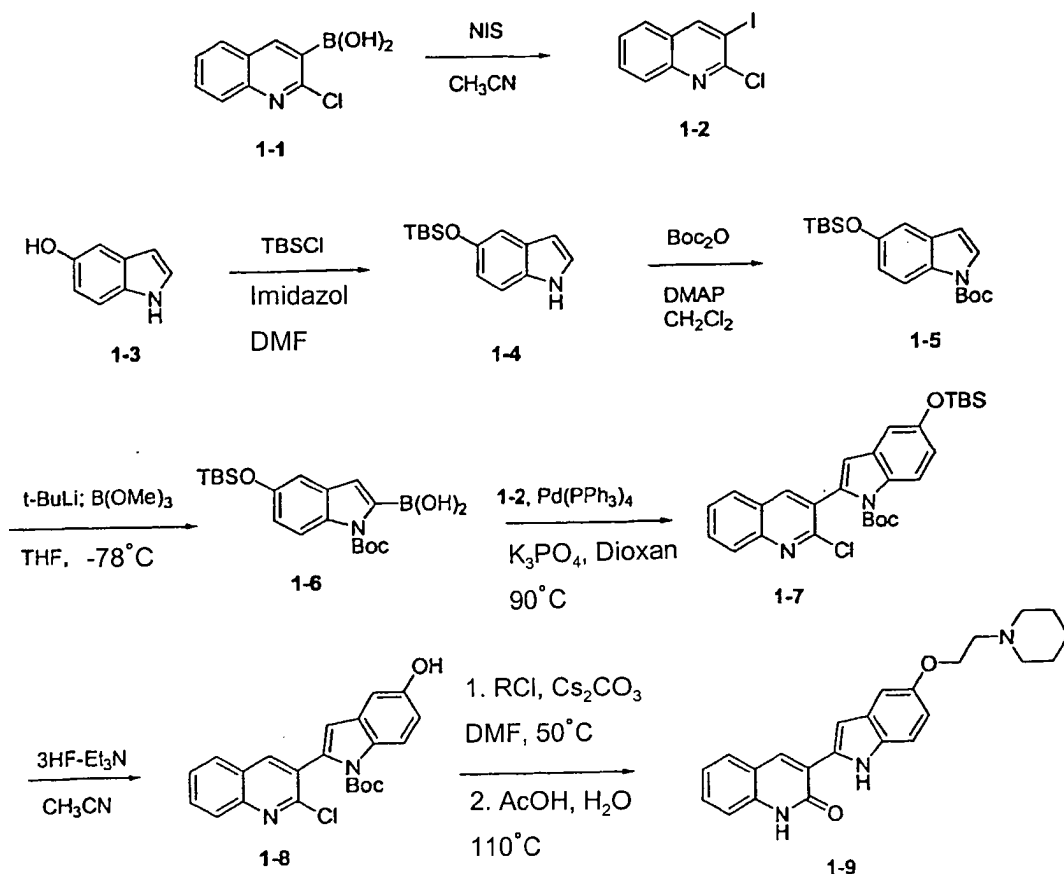
4. Nach 24 Stunden in Gegenwart von Wachstumsfaktoren wird 10X [³H]Thymidin (10 µl/Vertiefung) zugegeben.

5. Drei Tage nach der [³H]Thymidin-Zugabe wird das Medium durch Aspiration entfernt, und die Zellen werden zweimal mit Zellwaschmedium (400 µl/Vertiefung, gefolgt von 200 µl/Vertiefung) gewaschen. Die gewaschenen haftenden Zellen werden dann durch Zugabe von Zell-Lyse-Lösung (100 µl/Vertiefung) löslich gemacht und 30 Minuten lang auf 37°C erwärmt. Zell-Lysate werden in 7-ml-Glas-Szintillationsröhrchen, die 150 µl Wasser enthalten, überführt. Szintillationscocktail (5 ml/Röhrchen) wird zugegeben und die mit den Zellen verbundene Radioaktivität durch Flüssigszintillationsspektroskopie ermittelt.

[0094] Beruhend auf den obigen Assays, sind die Verbindungen der Formel I VEGF-Inhibitoren und sind daher zur Inhibierung von Angiogenese geeignet, wie z.B. bei der Behandlung von Augenerkrankung, z.B. diabetischer Retinopathie, und zur Behandlung von Karzinomen, wie z.B. festen Tumoren. Die vorliegenden Verbindungen inhibieren die VEGF-stimulierte Mitogenese von menschlichen vaskulären Endothelzellen in Kultur mit IC_{50} -Werten zwischen 0,001 und 5,0 μ M. Diese Verbindungen weisen auch eine Selektivität gegenüber verwandten Tyrosinkinasen auf (z.B. FGFR1 und die Src-Familie; für eine Beziehung zwischen Src-Kinasen und VEGFR-Kinasen siehe Eliceiri et al., Molecular Cell, Band 4, S. 915–924, Dezember 1999).

BEISPIELE

[0095] Die angegebenen Beispiele sollen beim weiteren Verständnis der Erfindung behilflich sein. Spezielle eingesetzte Materialien, Spezies und Zustände sollen die Erfindung veranschaulichen und nicht ihren angemessenen Umfang einschränken.



SCHEMA 1

2-Chlor-3-iodchinolin (1-2)

[0096] Eine Suspension von 3-(2-Chlor)chinolinboronsäure (1-1, 5,05 g, 24,3 mmol, 1 Äquiv., hergestellt durch das Verfahren von Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1589–1594) und N-Iodsuccinimid (5,48 g, 24,4 mmol, 1,00 Äquiv.) in Acetonitril (300 ml) wurde im Dunkeln 20 Stunden lang bei $23^\circ C$ gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockene eingeeengt und der resultierende gelbe Feststoff zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 2-Chlor-3-iodchinolin als einen blaßgelben Feststoff zu ergeben. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,99 (br. d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (br. t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,72 (br. d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (br. t, 1H, $J = 7,6$ Hz).

5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-1H-indol (1-4)

[0097] Eine Lösung von 5-Hydroxyindol 1-3 (5,50 g, 41,3 mmol, 1 Äquiv.), tert.-Butyldimethylsilylchlorid (7,47 g, 49,6 mmol, 1,20 Äquiv.) und Imidazol (7,03 g, 103 mmol, 2,50 Äquiv.) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde bei $23^\circ C$ 20 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen

Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (3mal) gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (40% Dichlormethan in Hexanen, dann 60% Dichlormethan in Hexanen) gereinigt, um 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-1H-indol als ein farbloses Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (br. s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 6,44 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (1-5)

[0098] Eine Lösung von 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)-1H-indol 1-4 (10,2 g, 41,3 mmol, 1 Äquiv.), Di-tert.-butyldicarbonat (14,4 g, 66,0 Äquiv., 1,60 Äquiv.) und 4-Dimethylaminopyridin (1,01 g, 8,25 mmol, 0,200 Äquiv.) in Dichlormethan (100 ml) wurde 20 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (40% Dichlormethan in Hexanen) gereinigt, um 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (1-5) als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (br. d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,54 (br. d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 1,66 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1H-indol-2-ylboronsäure (1-6)

[0099] Eine Lösung von tert.-Butyllithium in Pentan (1,7M, 20,7 ml, 35,2 mmol, 1,20 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxy)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (1-5, 10,2 g, 29,3 mmol, 1 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (100 ml) bei -78°C zugegeben. Die resultierende hellbraune Lösung wurde 30 Minuten lang bei -78°C gerührt, dann mit Trimethylborat (6,67 ml, 58,7 mmol, 2,00 Äquiv.) versetzt. Die resultierende Mischung wurde auf 0°C erwärmt, dann mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (100 ml) und Ethylether (200 ml) verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit wässriger 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung sauer gemacht. Die organische Schicht wurde abgetrennt, dann mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der verbliebene gelbe Feststoff wurde mit Hexanen verrieben, um 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1H-indol-2-ylboronsäure (1-6) als einen nicht ganz weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,37 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,97 (br. s, 2H), 6,88 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 1,73 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (6H).

[0100] tert.-Butyl-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (1-7) Eine desoxygenierte Mischung aus 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1H-indol-2-ylboronsäure 1-6 (4,10 g, 10,5 mmol, 1 Äquiv.), 2-Chlor-3-iodchinolin (1-2, 3,64 g, 12,6 mmol, 1,20 Äquiv.), Kaliumphosphat (6,67 g, 31,4 mmol, 3,00 Äquiv.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,605 g, 0,524 mmol, 0,050 Äquiv.) in Dioxan (100 ml) wurde 20 Stunden lang auf 90°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, dann zwischen einer Mischung aus Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (20% Dichlormethan in Hexanen, aufsteigend bis 90% Dichlormethan in Hexanen) gereinigt, um tert.-Butyl-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (1-7) als einen gelbbraun gefärbten Schaum zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (br. t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (br. t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 6,55 (s, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-carboxylat (1-8)

[0101] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-[[tert.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat 1-7 (2,50 g, 4,91 mmol, 1 Äquiv.) und Triethylamintrihydrofluorid (3,60 ml, 22,1 mmol, 4,50 Äquiv.) in Acetonitril (100 ml) wurde 20 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, um tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-carboxylat (1-8) als einen gelbbraun gefärbten Schaum zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,77 (br. t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (br. t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 6,55 (s, 1H), 1,26 (s, 9H).

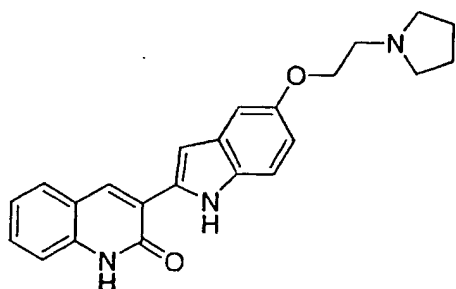
3-[5-(2-Piperidin-1-ylethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-9)

[0102] Eine Mischung aus tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-hydroxy-1H-indol-1-carboxylat 1-8 (395 mg,

1,00 mmol, 1 Äquiv.), 1-(2-Chlorethyl)piperidin-Hydrochlorid (276 mg, 1,50 mmol, 1,50 Äquiv.) und Cäsiumcarbonat (978 mg, 3,00 mmol, 3,00 Äquiv.) in N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde 2 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser, dann Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, um einen blaßgelben Schaum zu ergeben. Der Schaum wurde in einer 1:1-Mischung aus Wasser und Essigsäure (60 ml) gelöst und die resultierende Lösung 12 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt, was einen gelbbraunen Feststoff ergab. Der gelbbraune Feststoff wurde abfiltriert, dann in warmem Ethanol (2 × 20 ml) suspendiert und filtriert, um 3-[5-(2-Piperidin-1-ylethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-9) als einen gelben Feststoff zu ergeben. Das ethanolische Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (5% Ethanol, gesättigt mit Ammoniak in Ethylacetat) gereinigt, um zusätzliches 1-9 zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (br. s, 1H), 7,06 (br. s, 1H), 6,76 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,67 (t, 3H, J = 5,5 Hz), 2,45 (br. m, 4H), 1,51 (br. m, 4H), 1,39 (br. m, 2H).

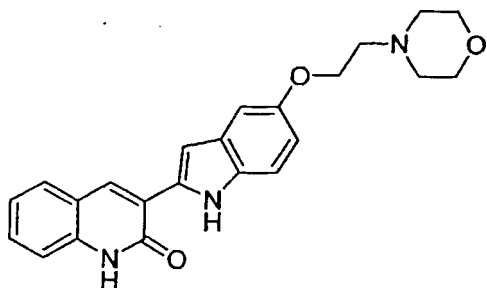
[0103] Die nachstehenden Verbindungen 1-10 bis 1-19 und die Verbindungen 1-20 bis 1-55 in der nachstehenden Tabelle 1 wurden durch einfache Modifizierungen der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt. Die in den folgenden Beispielen verwendeten Alkylhalogenide waren entweder im Handel erhältlich oder wurden durch Alkylierung des entsprechenden Amins entweder mit 1-Brom-2-chlorethan in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton durch das Verfahren von Miyahara, M.; Sueyoshi, S.; Kamiya, S. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 5557-5561, oder mit 1-Brom-3-chlorpropan in Benzol gemäß dem Verfahren von Adams und Whitmore J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 735, hergestellt. In einigen Fällen wurden die Mesylate von im Handel erhältlichen oder leicht erhältlichen Alkoholen hergestellt (MsCl, Et₃N) und anstelle der entsprechenden Alkylchloride verwendet.

3-[5-(2-Pyrrolidin-1-ylethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-10)



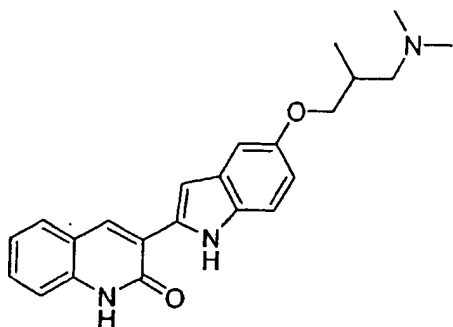
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,81 (t, 3H, J = 5,9 Hz), 2,55 (br. m, 4H), 1,70 (br. m, 4H).

3-[5-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-11)



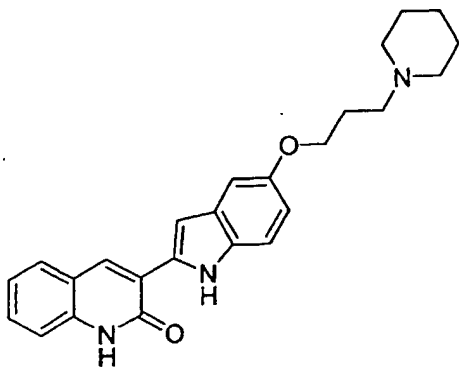
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,15 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (br. s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,59 (br. t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,71 (t, 3H, J = 5,7 Hz), 2,50 (br. m, 4H).

3-[5-(3-Dimethylamino-2-methylpropoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-12)



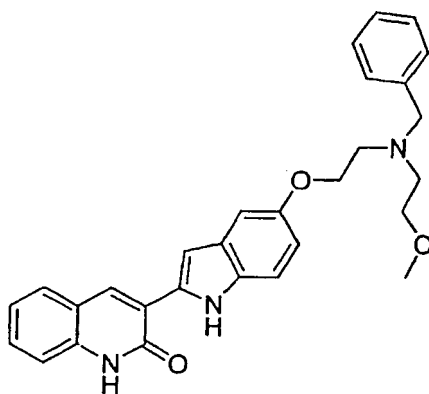
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,51 (br. t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (br. d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (br. t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 3,95 (dd, 1H, $J = 9,3, 4,4$ Hz), 3,77 (dd, 1H, $J = 9,2, 6,2$ Hz), 2,31 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz).

3-[5-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-13)



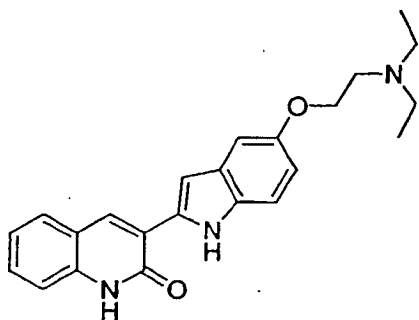
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,51 (br. t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (br. d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (br. t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,21 (br. s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 3,99 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,41 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,34 (br. m, 4H), 1,87 (Pentett, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,50 (br. m, 4H), 1,39 (m, 2H).

3-(5-{2-[Benzyl-(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on (1-14)



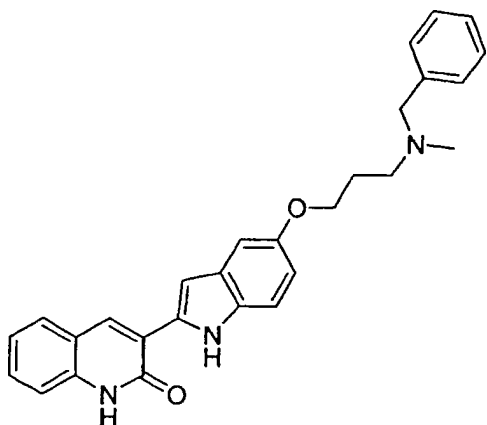
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,51 (br. t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (br. d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,37 (br. d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,32 (br. t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (br. t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (br. t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 4,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,75 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,74 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz).

3-[5-(2-Diethylaminoethoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-15)



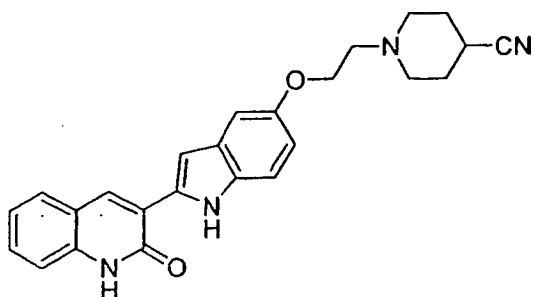
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73 (br. d; J = 7,9 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,21 (br. s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,57 (q, 4H, J = 7,1 Hz), 0,99 (t, 6H, J = 7,1 Hz).

3-[5-[3-(Benzylmethylamino)propoxyl]-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-16)



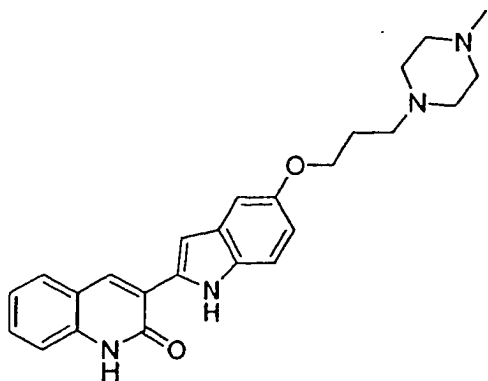
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (br. m, 5H), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 (br. s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,03 (br. m, 2H), 3,50 (br. s, 2H), 2,70 (br. m, 2H), 2,16 (br. s, 3H), 1,94 (br. m, 2H).

1-[2-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]ethyl]piperidin-4-carbonitril (1-17)



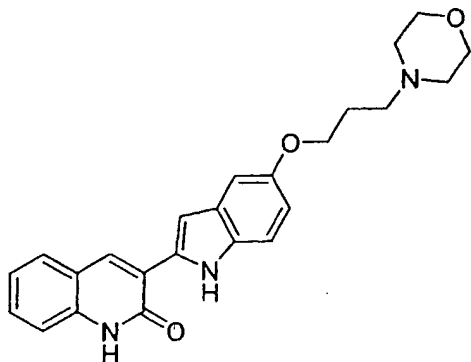
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,86 (m, 1H), 2,72 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,67 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

3-{5-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on (1-18)



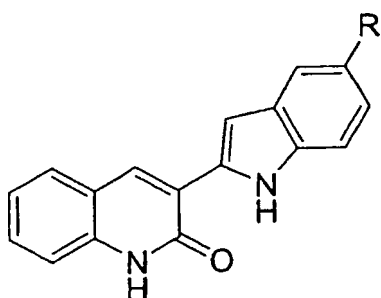
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,15 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,72 (br. d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20 (br. s, 1H), 7,03 (br. s, 1H), 6,75 (dd, 1H, J = 8,8, 1,8 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,36 (br. m, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (m, 2H).

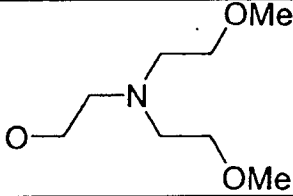
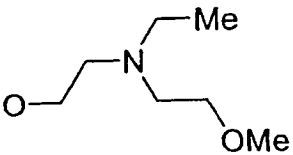
3-[5-(3-Morpholin-4-ylpropoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (1-19)



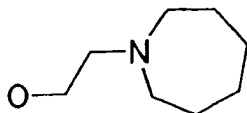
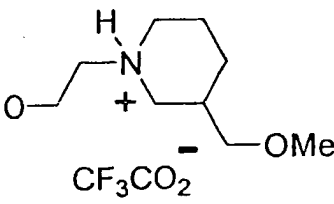
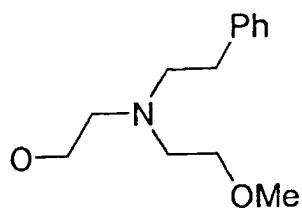
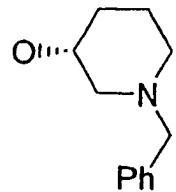
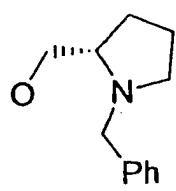
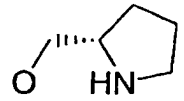
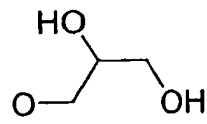
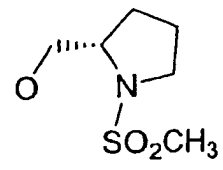
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (br. d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,51 (br. t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (br. d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (br. t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,01 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,38 (br. m, 4H), 1,89 (Pentett, 2H, J = 7,0 Hz).

TABELLE 1

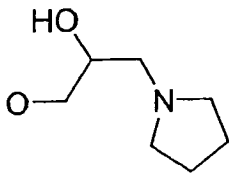
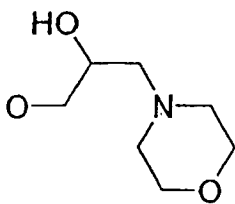


Verbindung Nr.	Name	R
1-20	3-(5-{2-[Bis(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-21	3-(5-{2-[Ethyl(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

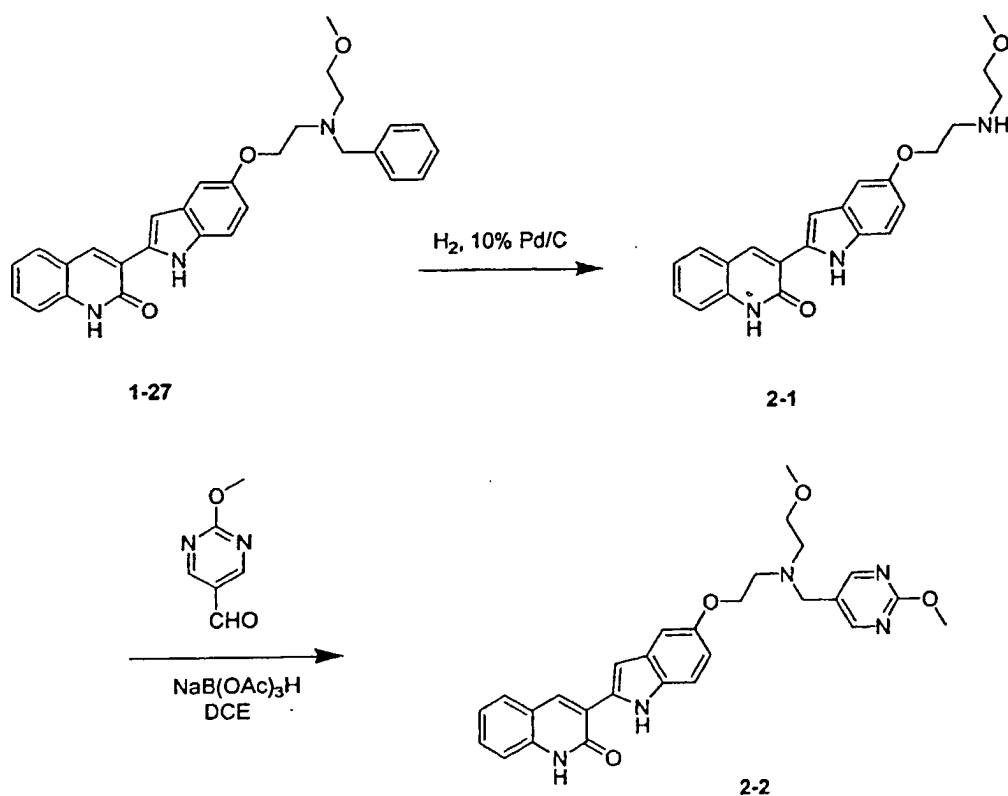
1-22	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(methyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-23	3-(5-{2-[(2S)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidinyl]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-24	3-(5-{2-[(2R)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidinyl]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-25	3-{5-[(4-Methoxy-2-pyridinyl)methoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-26	3-(5-{2-[Benzyl(butyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-27	3-(5-{3-[Benzyl(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-28	3-{5-[(4-Ethoxy-2-pyridinyl)methoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-29	3-{5-[2-(3-Methoxy-1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-30	3-{5-[2-(4-Methoxy-1-piperidinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	

1-31	3-{5-[2-(1-Azepanyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-32	3-(Methoxymethyl)-1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}ethyl)-piperidiniumtrifluoracetat	
1-33	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(2-phenylethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-34	3-(5-{[(3R)-1-Benzylpiperidinyl]oxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-35	3-(5-{[(2S)-1-Benzylpyrrolidinyl]methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-36	3-(5-{[(2S)-Pyrrolidinyl]methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-37	3-(5-Methoxy-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	OMe
1-38	3-[5-(2-Methoxyethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	OCH ₂ CH ₂ OMe
1-39	3-[5-(2,3-Dihydroxypropoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
1-40	3-(5-{[(2S)-1-(Methylsulfonyl)-pyrrolidinyl]methoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

1-41	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(methyl)nitro]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-42	3-{5-[2-(4-Methyl-3-oxo-1-piperazinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-43	3-{5-[2-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-44	3-{5-[2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-45	3-{5-[2-(1-Piperazinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-46	3-(5-{2-[4-(Methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
1-47	3-{5-[2-(4-Glycoloyl-1-piperazinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-48	2-Oxo-2-[4-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)1H-indol-5-yl]oxy}ethyl)-1-piperazinyl]-ethylacetat	
1-49	3-{5-[2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	

1-50	3-{5-[2-Hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-51	3-{5-[2-Hydroxy-3-(4-morpholinyl)propoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon	
1-52	{[2-(2-Oxo-1,2-Dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}essigsäure	OCH ₂ CO ₂ H
1-53	{[2-(2-Oxo-1,2-Dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}acetonitril	OCH ₂ CN
1-54	3-(5-Hydroxy-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	OH
1-55	3-(1H-Indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	H

SCHEMA 2



3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (2-1)

[0104] 10% Pd/C (840 mg) wurde zu einer Lösung (150 ml) von 3-(5-{2-[Benzyl-(2-methoxyethyl)amino]-ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon, Verbindung 1-27, (840 mg, 1,8 mmol) in EtOAc (150 ml) zugegeben und die resultierende Mischung unter einem Wasserstoffballon 18 Stunden lang gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat zu einem gelben Feststoff eingedunstet, der durch Chromatographie auf einer Kieselgelsäule gereinigt wurde. Die Elution mit EtOAc bis 25% NH₃-EtOH/EtOAc ergab 3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (2-1) als einen gelben Feststoff. ¹H-NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 9,65 (br. s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 3,55 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 3,38 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 2,91 (t, 2H, $J = 5$ Hz).

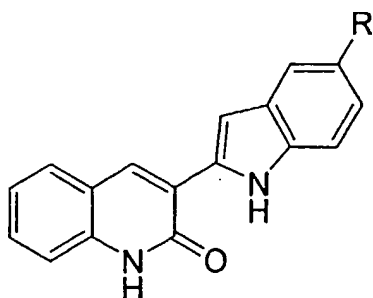
3-[5-(2-[(2-Methoxyethyl)[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino)ethoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (2-2)

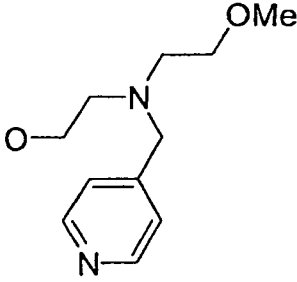
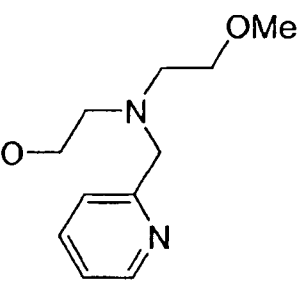
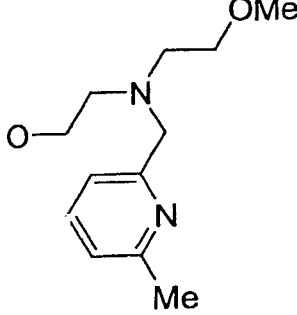
[0105] Eine Lösung von 3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon 2-1 (150 mg, 0,4 mmol), 2-Methoxypyrimidin-5-carboxaldehyd (110 mg, 0,8 mmol) und Natriumtriacetoxymborhydrid (168 mg, 0,8 mmol) in DCE (25 ml) wurde unter Umgebungsbedingungen 18 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen EtOAc und gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylether mit Hilfe von Ultraschall suspendiert, dann filtriert und luftgetrocknet, um 3-[5-(2-[(2-Methoxyethyl)[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino)ethoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (2-2) als einen gelben Feststoff zu ergeben.

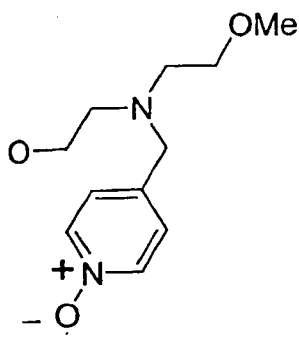
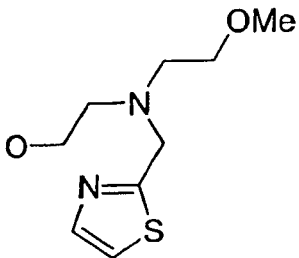
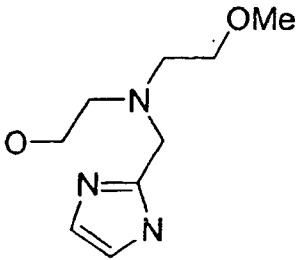
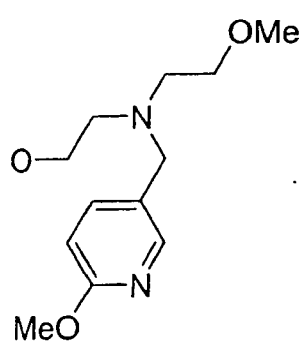
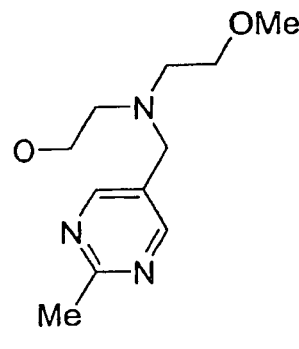
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,34 (s, 3H), 3,01 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,84 (t, 2H, $J = 6$ Hz).

[0106] Die Verbindungen 2-3 bis 2-12 in Tabelle 2 wurden durch einfache Modifikationen der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt. Ausgewählte NMR-Spektren für 2-3 und 2-4 sind wie folgt: 2-3, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H, $J = 4, 1$ Hz), 8,33 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,33 (m, 3H), 7,28 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,85 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,33 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,86 (t, 2H, $J = 6$ Hz). 2-4, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 9,40 (br. s, 1H), 8,53 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,64 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,34–7,21 (m, 3H), 7,14 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,99 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,33 (s, 3H), 3,09 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6$ Hz).

TABELLE 2

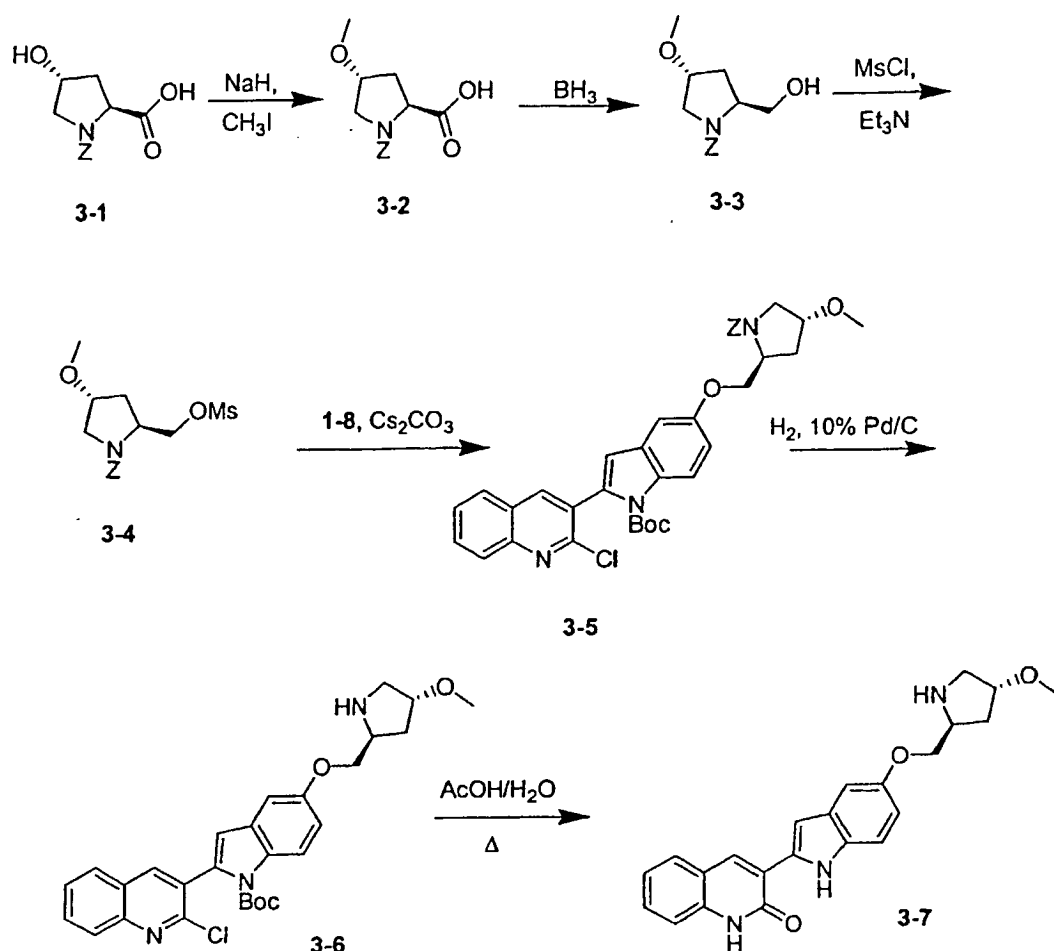


Verbindung Nr.	Name	R
2-3	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(4-pyridinyl-methyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-4	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(2-pyridinyl-methyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-5	3-[5-(2-{(2-Methoxyethyl)[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]amino}ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

2-6	3-[5-(2-((2-Methoxyethyl)((1-oxido-4-pyridinyl)methyl)amino)ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
2-7	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-8	3-(5-{2-[(1H-Imidazol-2-ylmethyl)(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-9	3-[5-(2-((2-Methoxyethyl)((6-methoxy-3-pyridinyl)methyl)amino)ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
2-10	3-[5-(2-((2-Methoxyethyl)((2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl)amino)ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

2-11	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(3-pyridinylmethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
2-12	3-(5-{2-[(2-Methoxyethyl)(5-pyrimidinylmethyl)amino]ethoxy}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	

SCHEMA 3



(2S,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidinecarbonsäure (3-2)

[0107] Natriumhydrid (543 mg, 22,6 mmol, 2,00 Äquiv.) wurde langsam zu einer Lösung von (2S,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidinecarbonsäure (3-1, 3,00 g, 11,3 mmol, 1 Äquiv.) in THF (100 ml) bei 0°C zugegeben und die resultierende Mischung 20 Minuten lang gerührt. Iodmethan (2,11 ml, 33,9 mmol, 3,00 Äquiv.) wurden zugegeben und die Mischung auf 23°C erwärmt und 20 Stunden lang gerührt. Die Reaktions-

mischung wurde anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt, mit Ethylacetat (2 × 100 ml) gewaschen (2 × 100 ml). Dann wurde die wäßrige Schicht mit 1N HCl-Lösung auf pH 3 angesäuert und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Diese organische Schicht wurde anschließend über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um (2S,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidincarbonsäure (3-2) als ein hellgelbes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Haupt-Rotamer: δ 7,40–7,25 (br. m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,52 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, J = 11,4, 2,8 Hz), 3,57 (dd, 1H, J = 11,4, 4,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 2,34 (m, 2H).

Benzyl-(2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidincarboxylat (3-3)

[0108] Eine Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in THF (1M, 53,0 ml, 53,0 mmol, 3,50 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von (2S,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-methoxy-2-pyrrolidincarbonsäure (3-2, 4,23 g, 15,1 mmol, 1 Äquiv.) in THF (200 ml) bei 0°C zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 23°C erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Überschüssiges Boran wurde vorsichtig mit Wasser gequenchet. Die Mischung wurde anschließend zwischen einer 1:1-Mischung aus gesättigter Natriumcarbonatlösung und Salzlösung (300 ml) und Ethylacetat (300 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (anfänglich 100% Hexan, allmählich übergehend auf 100% EtOAc) gereinigt, um Benzyl-(2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidincarboxylat (3-3) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Hauptrotamer: δ 7,37–7,25 (br. m, 5H), 5,18 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 3,86 (m, 1H), 3,78 (dd, 1H, J = 11,7, 2,2 Hz), 3,72 (br. d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,61 (ddd, 1H, J = 9,8, 7,4, 2,2 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 12,2, 4,4 Hz), 3,30 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).

Benzyl-(2S,4R)-4-methoxy-2-[(methylsulfonyl)oxymethyl]-1-pyrrolidincarboxylat (3-4)

[0109] Methansulfonylchlorid (0,175 ml, 2,26 mmol, 1,2 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von (2S,4R)-2-(Hydroxymethyl)-4-methoxy-1-pyrrolidincarboxylat (3-3, 0,500 g, 1,88 mmol, 1 Äquiv.) und Triethylamin (0,394 ml, 2,83 mmol, 1,50 Äquiv.) in Dichlormethan (30 ml) bei 0°C zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 23°C erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan (2 × 40 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (anfänglich 100% Hexan, allmählich übergehend auf 100% EtOAc) gereinigt, um Benzyl (2S,4R)-4-Methoxy-2-[(methylsulfonyl)oxy]methyl-1-pyrrolidincarboxylat (3-4) als ein hellgelbes Öl zu ergeben. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) Hauptrotamer: δ 7,37–7,25 (br. m, 5H), 5,17 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,65 (dd, 1H, J = 8,3, 3,8 Hz), 4,24 (br. m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (br. d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 12,0, 4,4 Hz), 3,30 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

tert.-Butyl-5-[(2S,4R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (3-5)

[0110] Eine Mischung aus Benzyl-(2S,4R)-4-methoxy-2-[(methylsulfonyl)oxy]methyl-1-pyrrolidincarboxylat (3-4, 380 mg, 1,11 mmol, 1 Äquiv.), 2-B (437 mg, 1,11 mmol, 1,00 Äquiv.) und Cäsiumcarbonat (433 mg, 1,33 mmol, 1,20 Äquiv.) in DMF (5,0 ml) wurde 3 Stunden lang auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat (2 × 50 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (100% Hexan, allmählich übergehend auf 40% EtOAc in Hexan) gereinigt, um tert.-Butyl-5-[(2S,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (3-5) zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Hauptrotamer: δ 8,17 (m, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,87 (br. d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38–7,22 (br. m, 5H), 7,10 (br. s, 1H), 6,94 (br. m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,17 (br. s, 2H), 4,35 (br. m, 2H), 4,16 (br. m, 2H), 3,60 (br. m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,23 (m, 1H).

tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy-1H-indol-1-carboxylat 3-6

[0111] Eine Mischung aus tert.-Butyl-5-[(2S,4R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (3-5, 295 mg, 0,459 mmol, 1 Äquiv.) und 10% Palladium auf Kohle (200 mg, 0,188 mmol, 0,410 Äquiv.) in Ethanol (10 ml) wurde unter einem Wasserstoffballon 1,5 Stunden lang gerührt. Der Katalysator wurde auf ein Celitekissen filtriert und mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie (H₂O/CH₃CN-Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy-1H-in-

dol-1-carboxylat (3–6) zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,02 (br. t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,86 (br. t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,70 (br. t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,09 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,7$), 6,73 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,23 (br. m, 3H), 3,51 (br. d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 3,41 (dd, 1H, $J = 12,7, 3,4$ Hz), 3,40 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

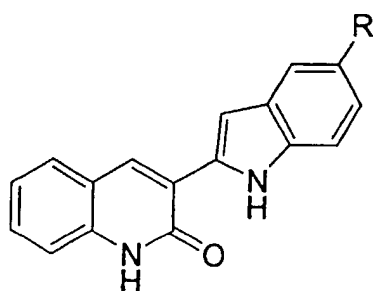
3-(5-[[[(2S,4R)-4-Methoxypyrrolidinyl]methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (3-7)

[0112] Eine Lösung von tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-[[[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy]-1H-indol-1-carboxylat (6–6, 29 mg, 0,057 mmol) wurde in einer 8:1-Mischung aus Essigsäure und Wasser (5 ml) 1,5 Stunden lang auf 90°C 1,5 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und eingeeengt, und der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um 3-(5-[[[(2S,4R)-4-Methoxypyrrolidinyl]methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (3–7) als einen gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (br. t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 (br. t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,19 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 4,39 (dd, 1H, $J = 10,2, 2,8$ Hz), 4,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, $J = 13,9, 6,9$ Hz), 3,41 (dd, 1H, $J = 12,6, 3,6$ Hz), 3,39 (s, 3H), 2,45 (br. dd, 1H, $J = 13,9, 6,5$ Hz), 2,05 (m, 1H).

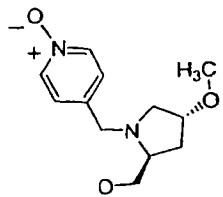
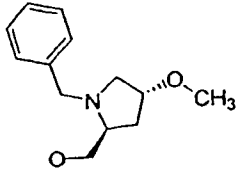
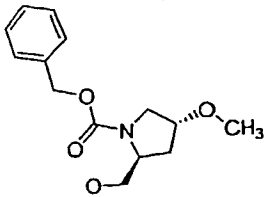
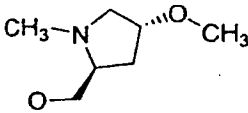
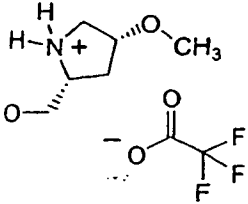
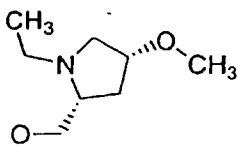
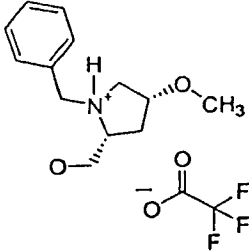
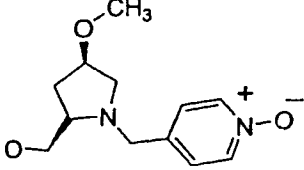
[0113] Die Verbindungen 3–8 bis 3–21 in der nachstehenden Tabelle 3 wurden durch einfache Modifizierungen der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt. Für die Beispiele 3–13 bis 3–15 wurde (2R,4R)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-hydroxy-2-pyrrolidincarbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet. Für die Beispiele 3–17 bis 3–19 wurde TBSCl anstelle von Iodmethan im ersten Schritt der in Schema 3 beschriebenen Sequenz verwendet. Für die Beispiele 3–20 und 3–21 wurde 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-piperidincarbonsäure bzw. 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3-piperidincarbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet. Ausgewählte NMR-Spektren für 3–8 und 3–9 sind wie folgt: 3–8,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,1 (s, 1H), 9,27 (br. s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,96 (br. s, 1H), 6,87 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4,25 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 4,05 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,58 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,36–3,22 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 1H). 3–9, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,42–7,32 (m, 4H), 7,24 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4,13 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 4,04 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,54 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3,20 (s, 3H), 3,20–3,13 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

TABELLE 3

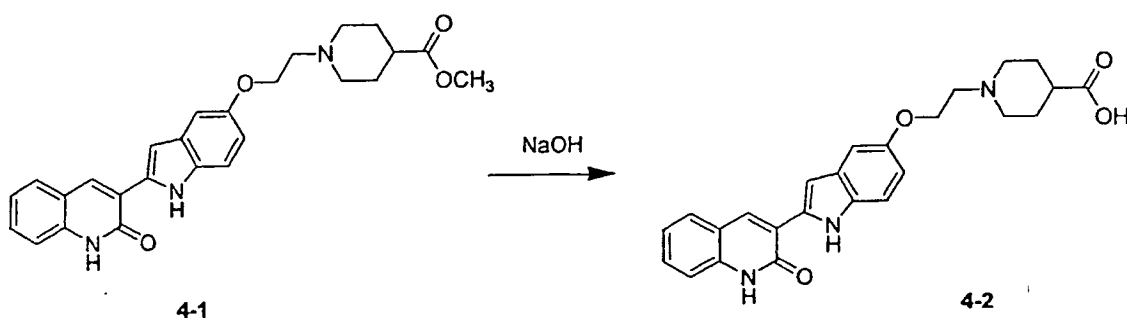


Verbindung Nr.	Verbindung	R
3-8	3-[5-[[[(2S,4R)-4-Methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]pyrrolidinyl]methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

3-9	3-[5-((2S,4R)-4-Methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl]pyrrolidinyl)methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
3-10	3-(5-([(2S,4R)-1-Benzyl-4-methoxypyrrolidinyl)methoxy]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-11	Benzyl-(2S,4R)-4-methoxy-2-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)methyl)-1-pyrrolidincarboxylat	
3-12	3-(5-([(2R,4R)-4-Methoxy-1-methylpyrrolidinyl)methoxy]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-13	(2R,4R)-4-Methoxy-2-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)methyl)pyrrolidiniumtrifluoracetat	
3-14	3-(5-([(2R,4R)-1-Ethyl-4-methoxypyrrolidinyl)methoxy]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-15	(2R,4R)-1-Benzyl-4-methoxy-2-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)methyl)pyrrolidiniumtrifluoracetat	
3-16	3-[5-((2R,4R)-4-Methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl]pyrrolidinyl)methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	

3-17	3-(5-(((2S,4R)-4-Hydroxypyrrolidinyl)methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon	
3-18	3-[5-(((2S,4R)-4-Hydroxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl]pyrrolidinyl)methoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon	
3-19	Benzyl(2R,4R)-4-hydroxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)-1-pyrrolidincarboxylat	
3-20	3-({[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)piperidiniumtrifluoracetat	
3-21	4-({[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)piperidiniumtrifluoracetat	

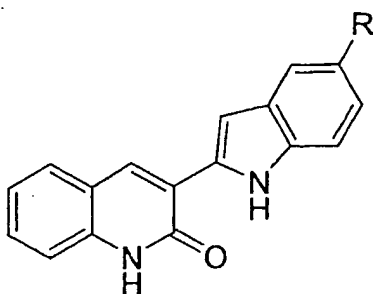
SCHEMA 4



MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

[0116] Die Verbindungen 4-3 bis 4-16 in der nachstehenden Tabelle 4 wurden durch einfache Modifizierungen der oben beschriebenen Hydrolysebedingungen hergestellt. Die entsprechenden Ester-Vorläufer wurden durch Alkylierungschemie analog der in den Schemata 1 und 3 beschriebenen Verfahren hergestellt. Ausgewählte NMR-Spektren für 4-3 und 4-4 sind wie folgt: 4-3, ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,18 (br. s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,74 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,62 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,45 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, J = 5 Hz). 4-4, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,1 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 4,02 (m, 2H), 3,15-2,75 (m, 4H), 2,4-1,5 (m, 9H).

TABELLE 4

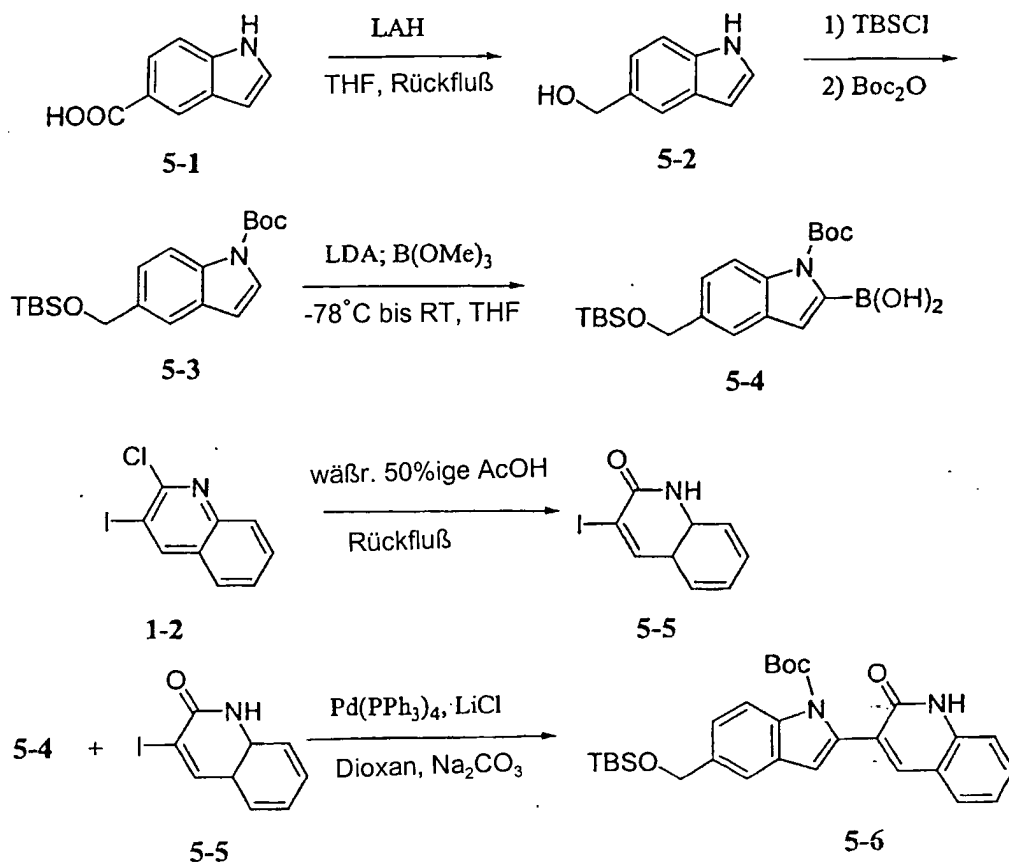


Verbindung Nr.	Verbindung	R
4-3	N-(2-Methoxyethyl)-N-(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy)ethyl)-beta-alanin	

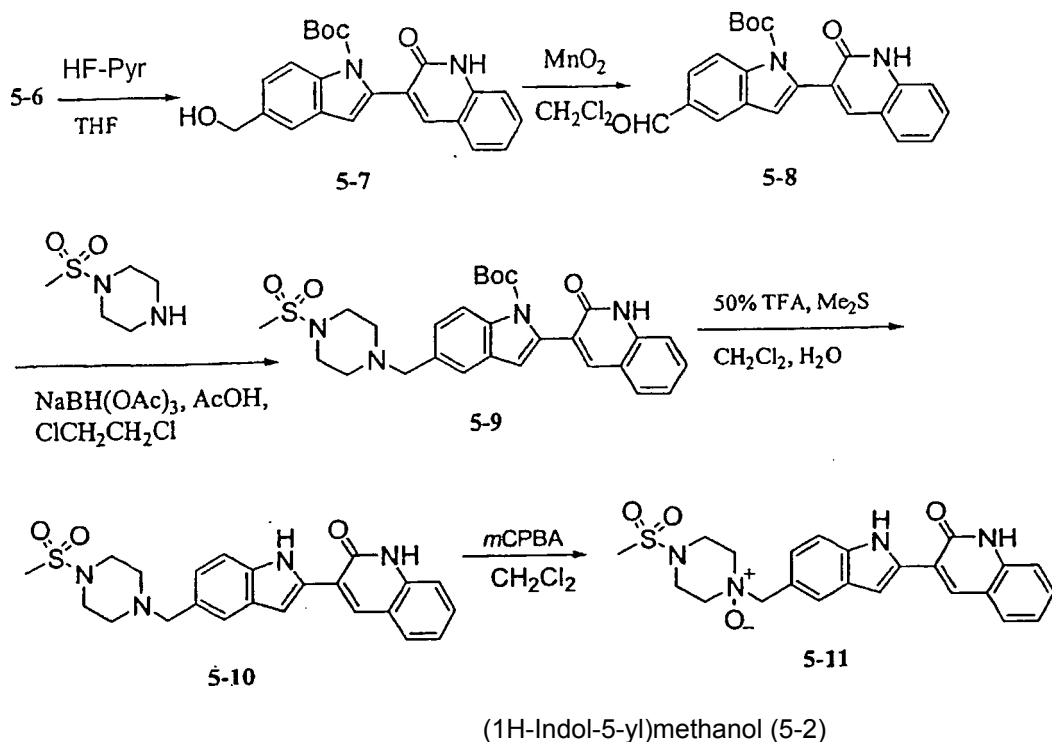
4-4	1-(3-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)propyl)-4-piperidincarbonsäure	
4-5	3-[(2S,4R)-4-Methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)-methyl]pyrrolidiny]propansäure	
4-6	[(2S,4R)-4-Methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)methyl]pyrrolidiny]-essigsäure	
4-7	4-[(2S,4R)-4-Methoxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)-methyl]pyrrolidiny]butansäure	
4-8	1-(3-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)propyl)-3-piperidincarbonsäure	
4-9	[(2-Methoxyethyl)(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)-ethyl)amino]essigsäure	
4-10	4-[(2-Methoxyethyl)(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)-ethyl)amino]butansäure	
4-11	1-(2-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)ethyl)-3-piperidincarbonsäure	
4-12	1-(3-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy)propyl)-2-piperidincarbonsäure	

4-13	1-(2-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy)ethyl)-4-piperidincarbonsäure	
4-14	2-Carboxy-N-(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy)-ethyl)ethanaminiumtrifluoracetat	
4-15	N-(2-Carboxyethyl)-N-(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy)-ethyl)cyclopropanaminiumtrifluoracetat	
4-16	N-Cyclobutyl-N-(2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy)ethyl)-beta-alanin	

SCHEMA 5



SCHEMA 5 (Forts.)



[0117] Zu einer mechanisch gerührten Lösung von 1H-Indol-5-carbonsäure (5-1, 20,01 g, 124 mmol) in THF (500 ml) wurde bei Umgebungstemperatur langsam eine Lösung von 1M LAH in Toluol (186 ml, 186 mmol, 1,5 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang zum Rückfluß erhitzt, mit Eis gequencht, zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt verfestigte sich beim Stehen unter dem verminderten Druck. Der rohe Feststoff wurde in Hexanen (200 ml) und Ethylacetat (10 ml) suspendiert, über Nacht gerührt, durch Filtration gesammelt und an Luft getrocknet, um das erwünschte Produkt als einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (br. s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,68 (s, 1H).

5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxymethyl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-3)

[0118] Eine gerührte Lösung von (1H-Indol-5-yl)-methanol (5-2, 16,5 g, 112,1 mmol) in Dichlormethan (300 ml) wurde der Reihe nach bei Umgebungstemperatur mit Diisopropylethylamin (39 ml, 224,2 mmol, 2 Äquiv.), tert.-Butyldimethylsilylchlorid (18,6 g, 123,3 mmol, 1,1 Äquiv.) und 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (1,37 g, 11,2 mmol, 0,1 Äquiv.) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei RT gerührt, im Vakuum eingeeengt, zwischen Ethylacetat und 0,5N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4), im Vakuum eingeeengt, um den rohen Silylether als einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. Das Rohprodukt und Di-tert.-butyldicarbonat (26,9, 123,3 mmol) wurden in Dichlormethan (300 ml) gelöst und bei Umgebungstemperatur in Gegenwart von 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (1,37 g, 11,2 mmol) 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, zwischen Ethylacetat und 0,5N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt, um das rohe Öl zu ergeben. Die Chromatographie (SiO_2 , 10% Ethylacetat in Hexanen) ergab 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxymethyl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-3) als einen weißen Feststoff; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,72 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxymethyl)indol-1-tert.-butyloxycarbonylindol-2-boronsäure (5-4)

[0119] Zu einer gerührten Lösung von 5-(tert.-Butyldimethylsilanyloxymethyl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-3, 38,6 g, 106,7 mmol) in Tetrahydrofuran (400 ml) wurde langsam bei -78°C eine Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran (2M, 80,1 ml, 160,1 mmol, 1,5 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei derselben Temperatur 1 Stunde lang gerührt, mit Trimethylborat behandelt, auf Umgebungstemperatur erwärmt und zwischen Ethylacetat und 0,5N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit

Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt, um den rohen Feststoff zu ergeben. Das Verreiben des Rohprodukts mit Hexanen, gefolgt von der Filtration und der Lufttrocknung, ergab die erwünschte Boronsäure (5-4) als ein weißes Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,10 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 1,74 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

3-Iod-1H-chinolin-2-on (5-5)

[0120] Das 2-Chlor-3-iodchinolin (1-2, 30,0 g) wurde in einen 250 ml Kolben eingewogen und in 50%iger wäßriger Essigsäure (125 ml) suspendiert. Die Mischung wurde auf 100°C erhitzt, und man ließ sie 16 Stunden lang refluxieren, bis die rohe Reaktionsmischung gemäß DC-Analyse fertig war. Man ließ die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen, gefolgt von der Verdünnung mit 200 ml Wasser. Die resultierende Suspension des erwünschten Produkts wurde durch Vakuumfiltration isoliert, gefolgt von Waschen mit Wasser (50 ml). Das Wasser und Spuren von Essigsäure wurden unter Vakuum 5 Stunden lang entfernt, um das erwünschte Chinolinon als ein gelbbraunes Pulver (5-5) zu ergeben; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12,13 (br. s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,54 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (m, 1H).

5-Hydroxymethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)indol-1-carbonsäure-terf.-butylester (5-7)

[0121] Eine gerührte Mischung aus dem Iodchinolinon (5-5, 10 g, 36,9 mmol, 1 Äquiv.), der Boronsäure (5-4, 7,5 g, 18,45 mmol, 0,5 Äquiv.), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (1,71 g, 1,48 mmol, 0,04 Äquiv.) und Lithiumchlorid (4,69 g, 110,7 mmol, 3 Äquiv.) in Dioxan/2M wäßrigem Na_2CO_3 wurde entgast und auf 80°C erwärmt, bis die Boronsäure nicht mehr durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden kann. Zusätzliche Boronsäure (jeweils 0,2 Äquiv.) wurde zu der Reaktionsmischung hinzugegeben, bis das gesamte Iodchinolinon (5-5) vollständig verbraucht war (insgesamt wurden 1,5 Äquivalente der Boronsäure 5-4 benötigt). Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Öl (5-6) wurde in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst, in die PEG-Flasche überführt, bei 0°C mit HF-Pyridin (15 ml) behandelt und 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der rohe Feststoff wurde mit Ethylacetat und Hexanen verrieben, durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet, um das erwünschte Produkt (5-7) als einen hellgelben Feststoff zu ergeben; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,52 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,77 (s, 1H), 5,21 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,60 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 1,35 (s, 9H).

5-Formyl-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-8)

[0122] Das voraktivierte MnO_2 (34,5 g, 15 Äquiv.) und der Alkohol (5-7, 10,32 g, 1,0 Äquiv.) wurden in einen 1-Liter-Kolben eingewogen und in trockenem Dichlormethan (500 ml) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 45°C erwärmt und war nach 1 Stunde gemäß Dünnschichtchromatographie fertig. Man ließ die Mischung auf Umgebungstemperatur abkühlen und entfernte das/die Manganoxid(e) durch Vakuumfiltration. Das resultierende Kissen aus Oxiden auf dem Filter wurde mit heißem THF verrieben und das Lösungsmittel unter Vakuum durchfiltriert, um jegliches Produkt von den Oxiden zu entfernen. Das resultierende Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, um den rohen Aldehyd als einen gelben Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde mit Methanol (10 ml) und Ethylacetat (15 ml) verrieben, gefolgt von Vakuumfiltration, um das Rohprodukt zu isolieren. Der hellgelbe Aldehyd wurde unter Vakuum getrocknet (5-8); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,15 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,55 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (m, 1H), 7,01 (s, 1H).

5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-9)

[0123] Zu einer gerührten Lösung des Aldehyds (5-8, 2,01 g, 5,15 mmol, 1 Äquiv.) und N-Methansulfonylpiperazinessigsäuresalz (4,62 g, 20,60 mmol, 4 Äquiv.) in Dichlorethan (400 ml) wurde bei Umgebungstemperatur Essigsäure (1,2 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid behandelt und 3 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 76% Umwandlung gestoppt und mit MgSO_4 und weiteren 1 g des Hydrids behandelt. Nach weiterem 1stündigem Rühren war die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische

Schicht wurde erneut mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und anschließend mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der rohe Feststoff wurde in Dimethylformamid gelöst und mit der Aktivkohle behandelt. Die Filtratlösung (Celite) wurde zu einem Sirup eingeeengt, der rasch mit Methanol (100 ml) verrieben wurde. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, erneut in Dimethylformamid gelöst, zu einem Sirup eingeeengt, mit Methanol (100 ml) verrieben, durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, um 5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-9) als ein weißes Pulver zu ergeben; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,53 (dt, 1H, $J = 8,0$, 1,5 Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 8,5$, 1,5 Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,76 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

3-[5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (5-10)

[0124] Eine Mischung aus 5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (5-9, 1,02 g, 1,863 mmol), Dimethylsulfid (1,2 ml), Wasser (0,6 ml) und TFA (40 ml) in Dichlormethan (40 ml) wurde 1,5 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der resultierende rohe Feststoff wurde durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um das Trifluoressigsäuresalz von 5-10 zu ergeben. Alle Fraktionen, die das erwünschte Produkt enthielten, wurden zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem NaHCO_3 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt, um 3-[5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (5-10) als einen hellgelben Feststoff zu ergeben; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,47–7,46 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,29 (br. s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,57 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (m, 4H).

3-[5-(4-Methansulfonyl-1-oxypiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on (5-11)

[0125] Eine Lösung von 5-10 (50 g, 0,11 mmol, 1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (125 ml) wurde bei Umgebungstemperatur mit mCPBA (70%, 35 mg, 0,143 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang gerührt, im Vakuum eingeeengt. Der resultierende rohe Feststoff wurde durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1 % TFA) gereinigt, um das Trifluoressigsäuresalz von 5-11 zu ergeben; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (br. s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 11,7$ Hz), 3,73 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz), 3,61 (d, 2H, $J = 12,5$ Hz), 3,34 (t, 2H, $J = 11,9$ Hz), 3,04 (s, 3H).

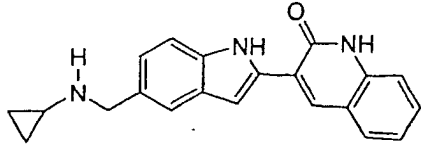
[0126] Die Verbindungen 5-12 bis 5-65 in der nachstehenden Tabelle 5 (außer 5-15, 5-16, 5-18, 5-29, 5-30 und 5-31) wurden durch einfache Modifizierungen der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt. Ausgewählte Spektren sind wie folgt: 5-14, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (dt, 1H, $J = 8,5$, 1,0 Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0$, 1,0 Hz), 3,55 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,97 (s, 3H); 5-20, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (dt, 1H, $J = 8,5$, 1,0 Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0$, 1,0 Hz), 3,61 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,54–2,50 (m, 6H); 5-23, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (br. s, 1H), 11,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (dt, 1H, $J = 8,5$, 1,0 Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0$, 1,0 Hz), 3,48 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,52 (s, 1H), 2,30 (m, 4H); 5-37, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (br. s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (dt, 1H, $J = 8,5$, 1,0 Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,0$, 1,0 Hz), 4,51 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,06 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,55 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,36 (m, 4H).

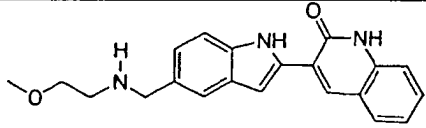
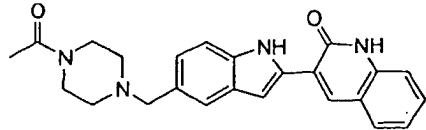
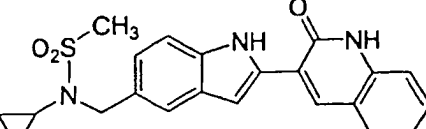
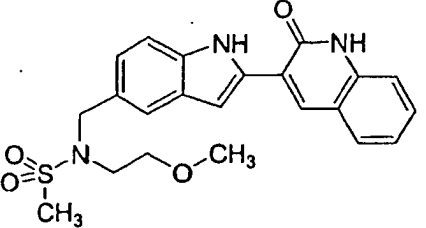
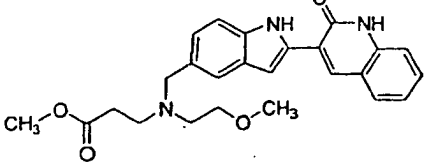
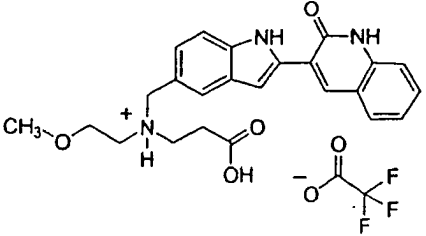
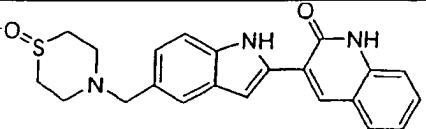
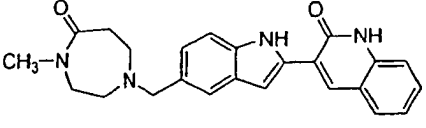
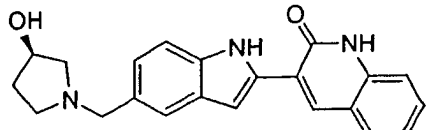
[0127] Die Sulfonamide (5-15 und 5-16) wurden aus den entsprechenden sekundären Aminen hergestellt (durch Behandeln von 5-12 bzw. 5-13 mit Methansulfonylchlorid und Diisopropylethylamin in Dichlormethan bei Umgebungstemperatur).

[0128] Die Carbonsäuren (5-18, 5-29, 5-30 und 5-31) wurden aus den Stamm-Estern (5-17, 5-26, 5-27 bzw. 28) durch Hydrolyse (NaOH/EtOH bei 90°C) synthetisiert. Der Ausgangs-Ester (5-28, 57 mg, 0,124 mmol) wurde in EtOH (1 ml) und 1N NaOH (1 ml) gelöst. Die Mischung wurde auf 90°C erwärmt. Die Reaktion

wurde durch LC/MS verfolgt. Das Ausgangsmaterial war nach 7stündigem Rühren vollständig in Produkt umgewandelt worden. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in Trifluoressigsäure gelöst. Die überschüssige Trifluoressigsäure wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und das Material zentrifugiert. Das Wasser wurde abdekantiert und der Feststoff durch HPLC auf Reinheit geprüft. Das Produkt (5–31) wurde als ein gelber Feststoff isoliert; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DM-SO-d_6): δ 12,06 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60–7,52 (m, 3H), 4,3 (br. s, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,12 (br. s, 3H).

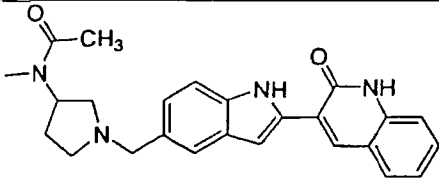
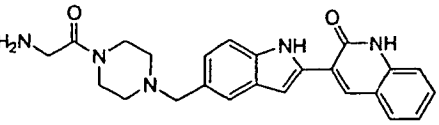
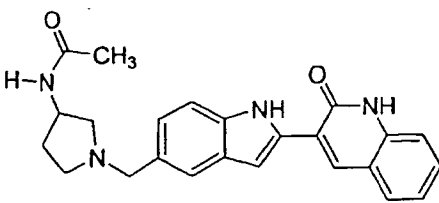
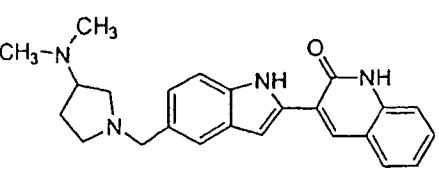
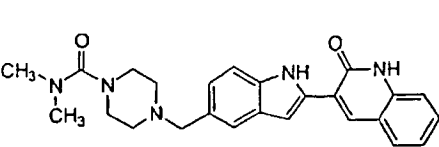
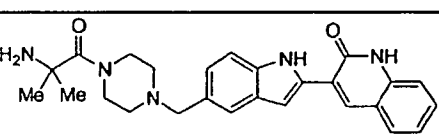
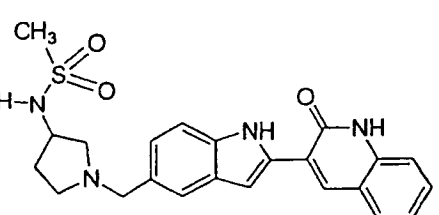
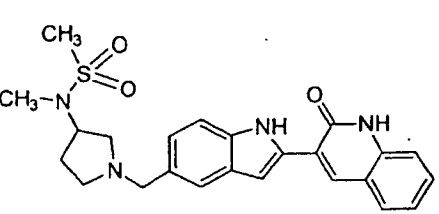
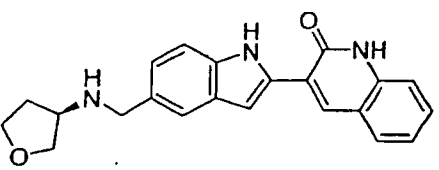
TABELLE 5

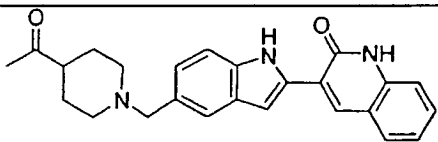
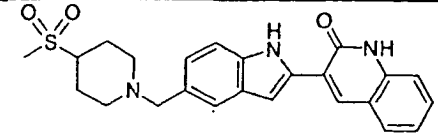
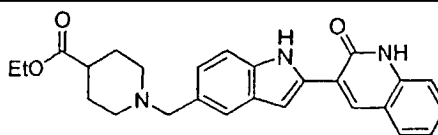
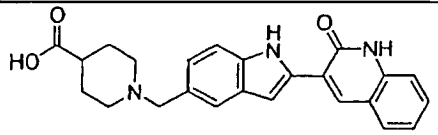
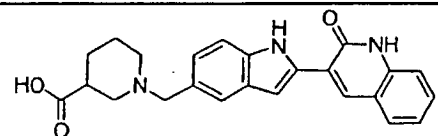
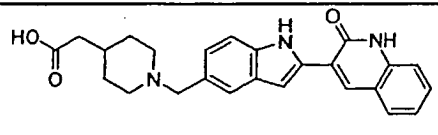
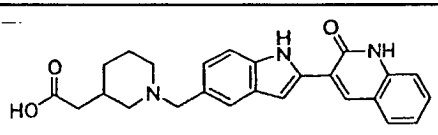
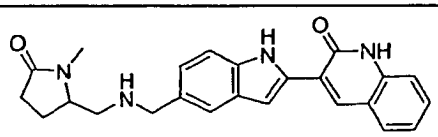
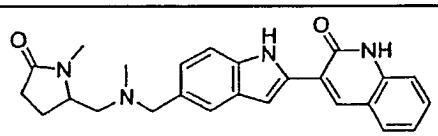
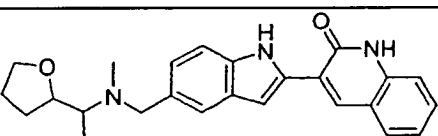
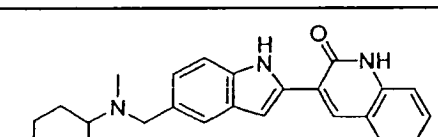
Verbindung Nr.	Struktur	Verbindungsname
5-12		3-(5-Cyclopropylaminomethyl-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on

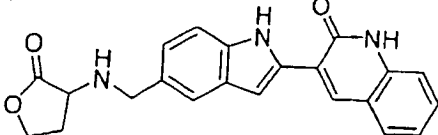
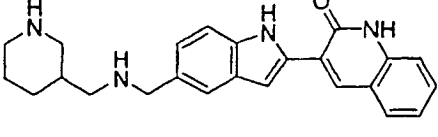
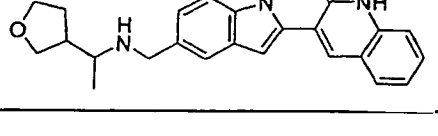
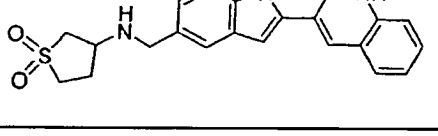
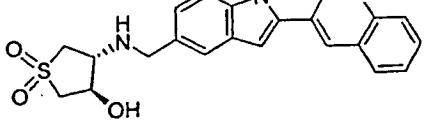
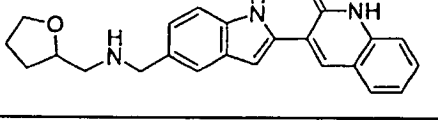
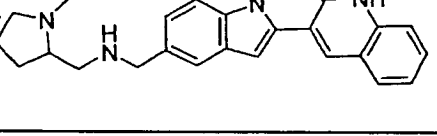
5-13		3-{5-[(2-Methoxyethylamino)methyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-14		3-[5-(4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-15		N-Cyclopropyl-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]methanesulfonamid
5-16		N-(2-Methoxyethyl)-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-methanesulfonamid
5-17		3-{(2-Methoxyethyl)-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amino}propionsäuremethylester
5-18		(2-Carboxyethyl)(2-methoxyethyl)-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]ammoniumtrifluoracetat
5-19		3-[5-(1-Oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-20		3-[5-(4-Methyl-5-oxo[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-21		3-[5-(3(R)-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on

5-22		3-[5-(1,1-Dioxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-23		3-(5-Piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on
5-24		3-[5-(3,5-Dimethylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-25		3-{5-[4-(2-Methansulfonyl)ethyl]piperazin-1-ylmethyl}-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-26		3-{4-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl}-propionsäureethylester
5-27		2-Methyl-3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl}propionsäuremethylester
5-28		3-{4-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl}buttersäuremethylester
5-29		4-(2-Carboxyethyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-ium-2,2,2-trifluoracetat
5-30		4-(2-Carboxypropyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-ium-2,2,2-trifluoracetat

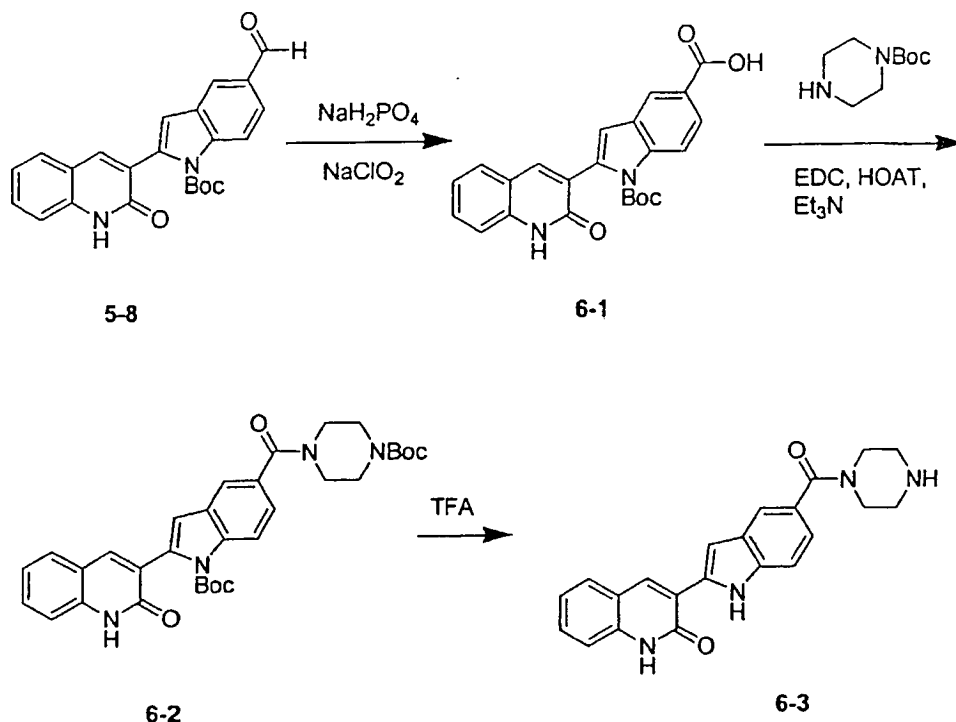
5-31		4-(2-Carboxy-1-methylethyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-ium-2,2,2-trifluoracetat
5-32		3-[5-(4-Acetyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-33		3-(5-[1,4]-Diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)-1H-chinolin-2-on
5-34		3-[5-(4-Methansulfonyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-35		3-Oxo-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-ium-2,2,2-trifluoracetat
5-36		3-[5-(3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-37		3-[5-[4-(2-Hydroxyethanoyl)piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-38		3-[5-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropyl)piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on

5-39		N-Methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid
5-40		3-(5-{[4-(Aminoacetyl)-1-piperazinyl]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-41		N-{1-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid
5-42		3-[5-(3-Dimethylaminopyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on
5-43		4-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]piperazin-1-carbonsäure-dimethylamid
5-44		3-{5-[4-(2-Amino-2-methylpropanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-2-yl}-1H-chinolin-2-on
5-45		N-{1-[2-(2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]pyrrolidin-3-yl}-methansulfanamid
5-46		N-Methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]pyrrolidin-3-yl}methansulfonamid
5-47		3-(5-[[[3R]-Tetrahydro-3-furanyl]amino]methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon

5-48		3-(5-([4-Acetyl-1-piperidinyl]methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-49		3-(5-([4-(Methylsulfonyl)-1-piperidinyl]methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-50		Ethyl-1-([(2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]methyl)-4-piperidincarboxylat
5-51		1-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]methyl)-4-piperidincarbonsäure
5-52		1-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]methyl)-3-piperidincarbonsäure
5-53		(1-([2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]methyl)-4-piperidinylessigsäure
5-54		(1-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]methyl)-3-piperidinylessigsäure
5-55		3-[5-([(1-Methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]methyl)amino]methyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon
5-56		3-[5-([Methyl[(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]methyl)amino]methyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon
5-57		3-(5-([Methyl(1-tetrahydro-2-furanyl)ethyl]amino]methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon
5-58		3-(5-([Methyl(4-piperidinyl)amino]methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon

5-59		3-(5-({[2-Oxotetrahydro-3-furanyl]-amino}methyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon
5-60		3-(5-({[(3-Piperidinylmethyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon
5-61		3-(5-({[(1-Tetrahydro-3-furanyl-ethyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon
5-62		3-(5-({[(1,1-Dioxidotetrahydro-3-thienyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon
5-63		3-(5-({[(3R,4R)-4-Hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)quinolinon
5-64		3-(5-({[(Tetrahydro-2-furanyl-methyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon
5-65		3-(5-({[(1-Methyl-2-pyrrolidiny]-methyl)amino]methyl}-1H-indol-2-yl)-2(1H)-quinolinon

SCHEMA 6



2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-carbonsäure (6-1)

[0129] Eine Lösung von 2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-carbaldehyd (5-8, 500 mg, 1,29 mmol, 1 Äquiv.) in einer 4:1-Mischung aus THF und t-BuOH wurde mit 2-Methylbuten (8 ml), einer wäßrigen Lösung von Mononatriumphosphat (0,14M, 355,2 mg, 2,57 mmol, 2,00 Äquiv.) und Natriumchlorit (232,8 mg, 2,57 mmol, 2,00 Äquiv.) behandelt. Zusätzliches festes Mononatriumphosphat (380 mg, 2,76 mmol, 2,14 Äquiv.) und Natriumchlorit (300 mg, 3,32 mmol, 2,57 Äquiv.) wurden in 2 gleichen Teilen innerhalb von 2,5 Stunden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in EtOAc (60 ml) gelöst, dann zweimal mit einer 25:1-Mischung aus wäßriger 10%iger Natriumhydrogensulfatlösung und 10%iger Kaliumhydrogensulfatlösung (2 × 50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und mit einem Niederschlag in der wäßrigen Schicht vereint, dies wurde filtriert und getrocknet, um 2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-carbonsäure (6-1) als einen nicht ganz weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 7,8), 7,36 (d, 1H, J = 7,8), 7,24 (t, 1H, J = 7,8), 1,36 (s, 9H).

tert.-Butyl-5-([4-tert.-butoxycarbonyl]-1-piperazinyl)carbonyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1 H-indol-1-carboxylat (6-2)

[0130] Eine Lösung von 2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-carbonsäure (6-1, 130 mg, 0,321 mmol, 1 Äquiv.), tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat (71,8 mg, 0,39 mmol, 1,20 Äquiv.), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (73 mg, 0,39 mmol, 1,20 Äquiv.), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (52,5 mg, 0,39 mmol, 1,20 Äquiv.) und Triethylamin (112 µl, 0,80 mmol, 2,50 Äquiv.) in DMF (5 ml) wurde 20 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde zwischen EtOAc (3 × 100 ml) und Wasser (120 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, dann eingeeengt, um das tert.-Butyl-5-([4-(tert.-butoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (6-2) zu ergeben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,73 (s, 1H), 3,55–3,35 (br. m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

3-[5-(1-Piperazinylcarbonyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (6-3)

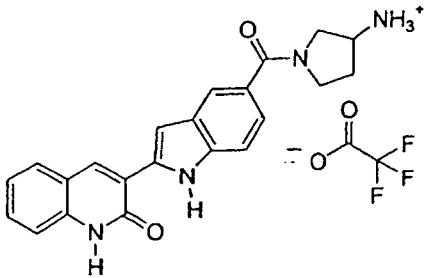
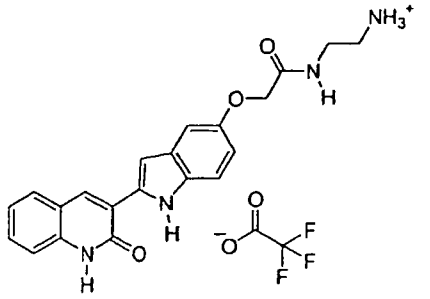
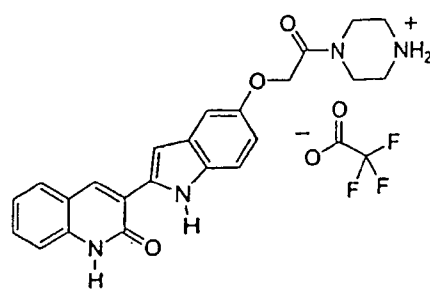
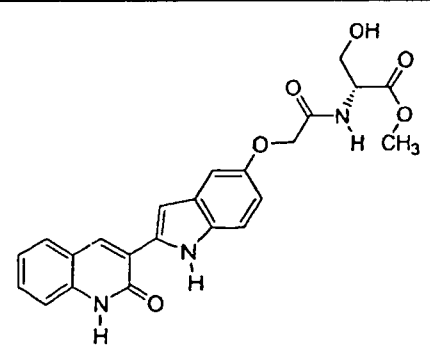
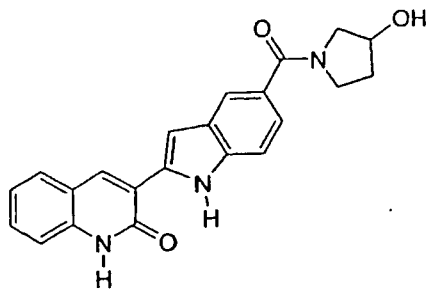
[0131] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-([4-(tert.-butoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (6-2, 213 mg, 0,373 mmol, 1 Äquiv.) in einer 1:1-Mischung aus CH₂Cl₂ und Trifluoressigsäure (40 ml) wurde mit 3 Tropfen DMSO und H₂O behandelt. Und die resultierende Mischung 45 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand durch azeotrope Ent-

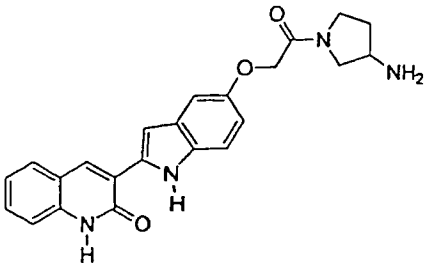
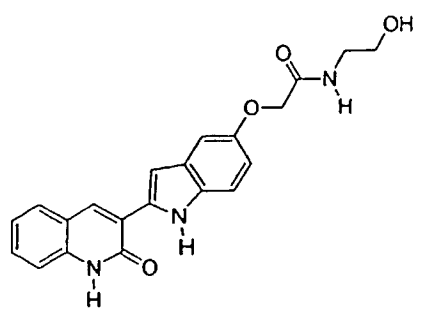
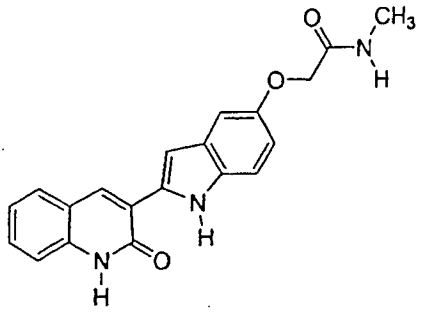
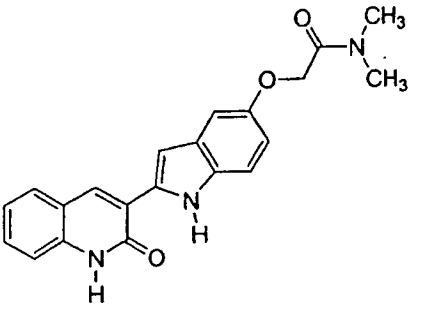
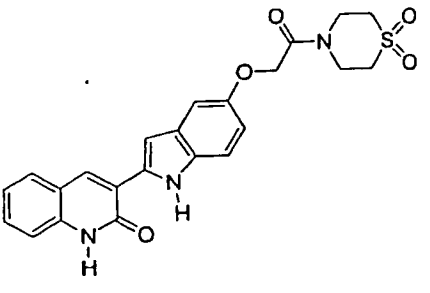
fernung von Wasser unter Verwendung einer 90:10-Mischung aus Toluol und Methanol (100 ml) getrocknet. Anschließend wurde sie durch Umkehrphasenchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um 3-[5-(1-Piperazinylcarbonyl)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon (6–3) als ein TFA-Salz (brauner Feststoff) zu ergeben. ^1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,25 (m, 2H), 3,86-3,15 (br. m, 8H).

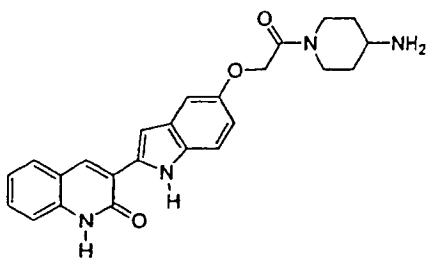
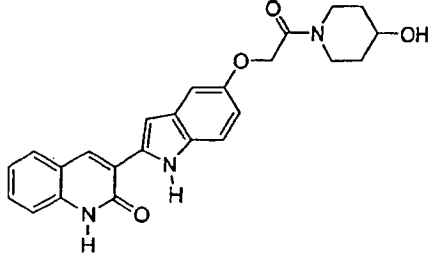
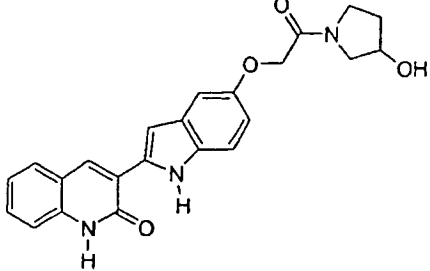
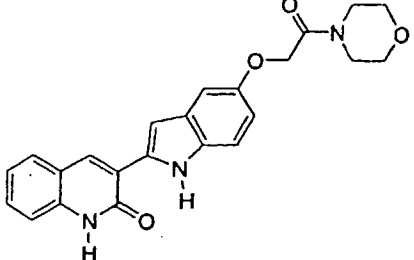
[0132] Die Verbindungen 6–4 bis 6–22 in der nachstehenden Tabelle 6 wurden durch einfache Modifizierung der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt. Ausgewählte Spektren sind wie folgt: 6–4, ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 3,53 (br. m, 4H), 2,33 (br. m, 4H), 2,21 (s, 3H). 6–5, ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (br. t, 1H, $J = 6$ Hz), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 3,17 (br. t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,07 (br. d, 2H, $J = 12,9$ Hz), 2,59 (m, 2H), 1,71 (br. m, 3H), 1,17 (m, 2H).

TABELLE 6

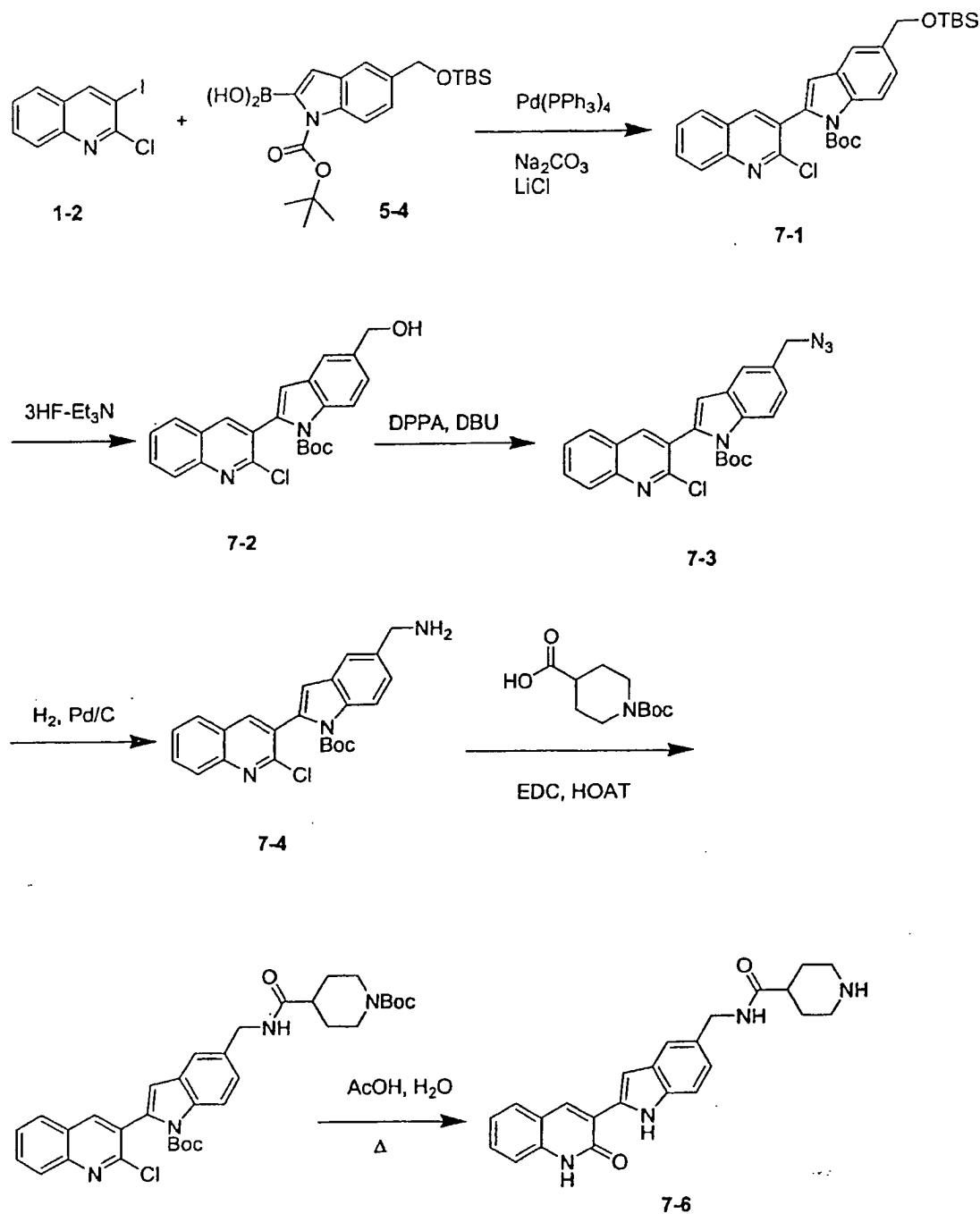
Verbindung Nr.	Struktur	Verbindungsname
6-4		3-{5-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
6-5		2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)N-(4-piperidinylmethyl)-1H-indol-5-carboxamid
6-6		N-[3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-carboxamid
6-7		1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]carbonyl]-4-piperidinaminiumtrifluoracetat
6-8		1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]carbonyl]piperazin-4-iumtrifluoracetat

6-9		1-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]carbonyl)-3-pyrrolidinaminium-trifluoracetat
6-10		2-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]oxy)acetyl)amino]-ethanaminiumtrifluoracetat
6-11		1-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]oxy)acetyl)piperazin-4-iumtrifluoracetat
6-12		Methyl-(2R)-3-Hydroxy-2-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolyl)-1H-indol-5-yl]oxy)-acetyl)amino]propanoat
6-13		3-[5-[(3-Hydroxy-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon

6-14		3-{5-[2-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinon
6-15		N-(2-Hydroxyethyl)-2-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy]-acetamid
6-16		N-Methyl-2-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy]-acetamid
6-17		N,N-Dimethyl-2-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]oxy]-acetamid
6-18		3-{5-[2-(1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinon

6-19		3-{5-[2-(4-Amino-1-piperidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinone
6-20		3-{5-[2-(4-Hydroxy-1-piperidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinone
6-21		3-{5-[2-(3-Hydroxy-1-pyrrolidiny)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinone
6-22		3-{5-[2-(4-Morpholinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-quinolinone

SCHEMA7



tert.-Butyl-5-((tert.-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat 7-1

[0133] 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-((tert.-Butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-1H-indol-2-ylboronsäure (**5-4**, 5,60 g, 13,8 mmol, 2,00 Äquiv.) wurde in 4 gleichen Teilen innerhalb von 8 Stunden zu einer desoxygenierten Lösung von 2-Chlor-3-iodchinolin (**1-2**, 2,00 g, 6,91 mmol, 1 Äquiv.), Lithiumchlorid (0,878 g, 20,7 mmol, 3,00 Äquiv.), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,400 g, 0,346 mmol, 0,0500 Äquiv.) und wäßriger Natriumcarbonatlösung (2M, 10,4 ml, 20,7 mmol, 3,00 Äquiv.) in Dioxan (50 ml) bei 80°C zugegeben, und die resultierende Mischung wurde weitere 12 Stunden lang erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, dann zwischen Salzlösung und Ethylacetat (2 x 200 ml) abgekühlt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (anfänglich 100% Hexan, allmählich übergehend auf 50% EtOAc in Hexan) gereinigt, um tert.-Butyl-5-((tert.-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (**7-1**) als ein farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 (br. t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (br. t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,65 (s,

1H), 4,87 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-carboxylat (7-2)

[0134] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-({tert.-butyl(dimethyl)silyloxy}methyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-1, 2,50 g, 4,78 mmol, 1 Äquiv.) und Triethylamintrihydrofluorid (3,89 ml, 23,9 mmol, 5,00 Äquiv.) in Acetonitril (100 ml) wurde 3 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat (2 × 100 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-carboxylat (7-2) als einen gelbbraunen Schaum zu ergeben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,78 (br. t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,62 (br. t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,66 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 1,81 (br. s, 1H), 1,27 (s, 9H).

tert.-Butyl-5-(azidomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-3)

[0135] 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,400 ml, 2,69 mmol, 1,10 Äquiv.) wurde tropfenweise innerhalb von 2 Minuten zu einer Lösung von tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinoliny)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-carboxylat (7-2, 1,00 g, 2,45 mmol, 1 Äquiv.) und Diphenylphosphorylazid (0,580 ml, 2,69 mmol, 1,10 Äquiv.) in THF (20 ml) bei 0°C zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 23°C erwärmt und 20 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat (2 × 75 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (100% Hexan, allmählich übergehend auf 50% EtOH in Hexan) gereinigt, um tert.-Butyl-5-(azidomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-3) als ein farbloses Öl zu ergeben. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (br. t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,62 (br. t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 6,68 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).

tert.-Butyl-5-(aminomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-4)

[0136] Eine Mischung aus tert.-Butyl-5-(azidomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-3, 730 mg, 1,68 mmol) in EtOAc (50 ml) und 10% Pd/C (146 mg) wurde unter einem Wasserstoffballon bei 23°C 2 Stunden lang gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit EtOAc (50 ml) gewaschen. Das vereinte Filtrat wurde eingeeengt, um tert.-Butyl-5-(aminomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-4) als einen weißen Schaum zu ergeben. ¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6,64 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).

tert.-Butyl-5-(((1-(tert.-butoxycarbonyl)-4-piperidiny)carbonyl)amino)methyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-5)

[0137] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-(aminomethyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-4, 204 mg, 0,5 mmol, 1 Äquiv.), HOAT (68 mg, 0,5 mmol, 1 Äquiv.), Triethylamin (101 mg, 1,0 mmol, 2 Äquiv.), EDC (144 mg, 0,75 mmol, 1,5 Äquiv.) und 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure (126 mg, 0,55 mmol, 1,1 Äquiv.) in DMF (5 ml) wurde unter Umgebungsbedingungen 18 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter wässriger NaHCO₃ Lösung aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, um tert.-Butyl-5-(((1-(tert.-butoxycarbonyl)-4-piperidiny)carbonyl)amino)methyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-5) als einen weißen Schaum zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6,61 (s, 1H), 4,48 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,12 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

N-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl]-4-piperidincarboxamid (7-6)

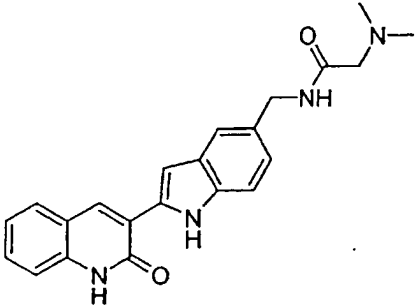
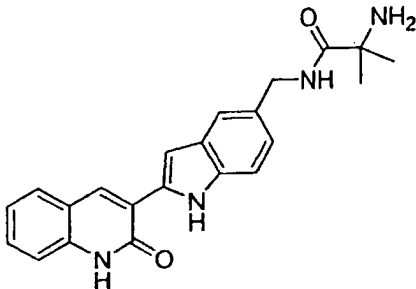
[0138] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-(((1-(tert.-butoxycarbonyl)-4-piperidiny)carbonyl)amino)methyl)-2-(2-chlor-3-chinoliny)-1H-indol-1-carboxylat (7-5, 310 mg, 0,5 mmol) in 50%iger wässriger Essigsäure (20 ml) wurde 18 Stunden lang auf 100°C erwärmt. Die Reaktion wurde eingeeengt und der Rückstand in einer 1:1-Mischung aus Methanol und wässriger 1N NaOH-Lösung gelöst. Diese Lösung wurde 2 Stunden lang unter Umgebungsbedingungen gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand durch Umkehr-

phasen-Flüssigchromatographie (H₂O/CH₃CN-Gradient mit 0,1 % TFA) gereinigt, um das Trifluoressigsäuresalz von N-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl]-4-piperidincarboxamid (7-6) als einen gelben Feststoff zu ergeben.

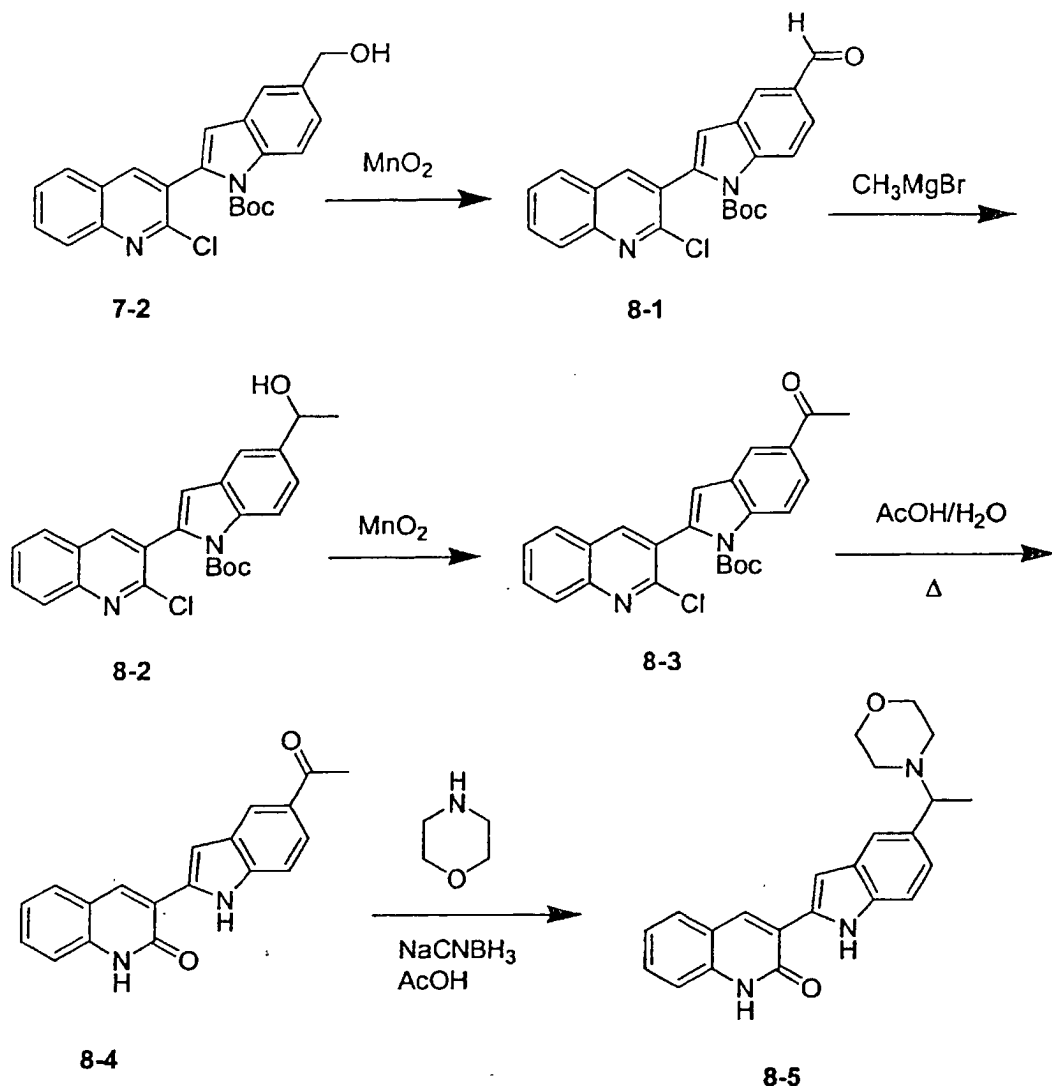
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,53 (br. s, 2H), 8,41 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 5 Hz), 3,32 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

[0139] Die Verbindungen 7-7 und 7-8 in der nachstehenden Tabelle 7 wurden durch einfache Modifizierung der oben beschriebenen Vorschriften hergestellt.

TABELLE 7

Verbindung Nr.	Struktur	Verbindungsname
7-7		2-(Dimethylamino)-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl]acetamid
7-8		2-Amino-2-methyl-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl]propanamid

SCHEMA 8



tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-carboxylat (8-1)

[0140] Eine Mischung aus tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-carboxylat (7-2, 800 mg, 1,96 mmol, 1 Äquiv.) und MnO_2 (850 mg, 9,8 mmol, 5,00 Äquiv.) in Dichlormethan (100 ml) wurde 1,5 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Zusätzliches MnO_2 (700 mg, 8,05 mmol, 4,10 Äquiv.) wurde zugegeben und das Erhitzen 1 Stunde lang fortgesetzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen. Das vereinte Filtrat wurde eingeeengt, um tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-carboxylat (8-1) als einen weißen Schaum zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,7$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,81 (br. t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,64 (br. t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,80 (s, 1H), 1,27 (s, 9H).

tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-2)

[0141] Eine Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF (3M, 0,85 ml, 2,56 mmol, 1,3 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 2-(2-Chlor-3-chinolinyl)-5-formyl-1H-indol-1-carboxylat (8-1, 800 mg, 2,0 mmol, 1 Äquiv.) in THF (25 ml) bei 0°C zugegeben und die resultierende Mischung 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen pH-7-Phosphatpufferlösung und Ethylacetat (2×100 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (100% Hexan, allmählich übergehend auf 70% EtOAc in Hexan) gereinigt, um tert.-Butyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-2) als einen weißen Schaum zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,78 (br. t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,64 (s, 1H), 7,61 (br. t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,5$ Hz), 6,66 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,58 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,27 (s, 9H).

tert.-Butyl-5-acetyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-3)

[0142] Eine Mischung aus 2-(2-Chlor-3-chinolinyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-2, 840 mg, 1,99 mmol, 1 Äquiv.) und MnO_2 (863 mg, 9,93 mmol, 5,00 Äquiv.) in Dichlormethan (30 ml) wurde 1 Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Zusätzliches MnO_2 (500 mg, 5,75 mmol, 2,89 Äquiv.) wurde zugegeben und das Erhitzen 1 Stunde lang fortgesetzt. Der Katalysator wurde filtriert und mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen. Das vereinte Filtrat wurde eingeeengt, um tert.-Butyl-5-acetyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-3) als einen weißen Schaum zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,04 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,80 (br. t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,63 (br. t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,76 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

3-(5-Acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (8-4)

[0143] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-acetyl-2-(2-chlor-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (8-3, 400 mg, 0,95 mmol) wurde in einer 3:1-Mischung aus Essigsäure und Wasser 20 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, dann zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylether (50 ml) mit Hilfe von Ultraschall suspendiert, dann filtriert und luftgetrocknet, um 3-(5-Acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (8-4) als einen gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 2,62 (s, 3H).

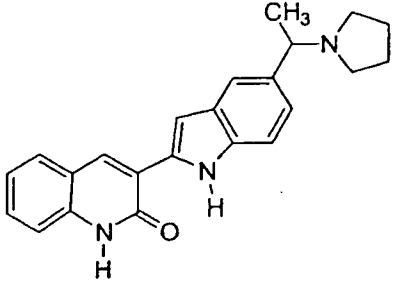
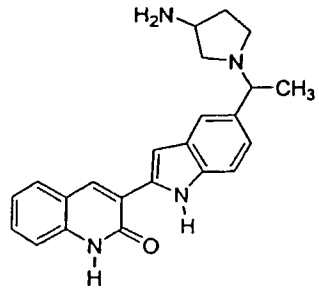
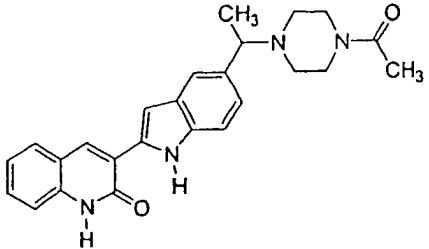
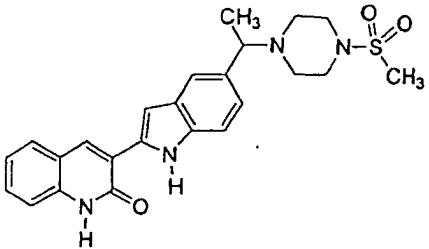
3-{5-[1-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon (8-5)

[0144] Eine Mischung aus 3-(5-Acetyl-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (8-4, 50,0 mg, 0,165 mmol, 1 Äquiv.), Morpholin (0,070 ml, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.), Essigsäure (0,050 ml, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.), Natriumcyanoborhydrid (52 mg, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.) und aktivierten pulverförmigen 3-Angström-Molekularsieben in wasserfreiem 20%igem Dioxan in Methanol (15 ml) wurde 8 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Zusätzliches Morpholin (0,070 ml, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.), Essigsäure (0,050 ml, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.) und Natriumcyanoborhydrid (52 mg, 0,83 mmol, 5,0 Äquiv.) wurde zugegeben und dies wurde alle 8–12 Stunden im Verlauf von zwei Tagen wiederholt (3mal). Die Reaktionsmischung wurde zwischen einer 1:1-Mischung aus gesättigter Natriumcarbonatlösung und Salzlösung und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1 % TFA) gereinigt, um 3-{5-[1-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon (8-5) als einen gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11,15 (s, 1H), 9,28 (br. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (s, 1H), 7,54 (br. t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,04 (s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,41 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 2,56 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

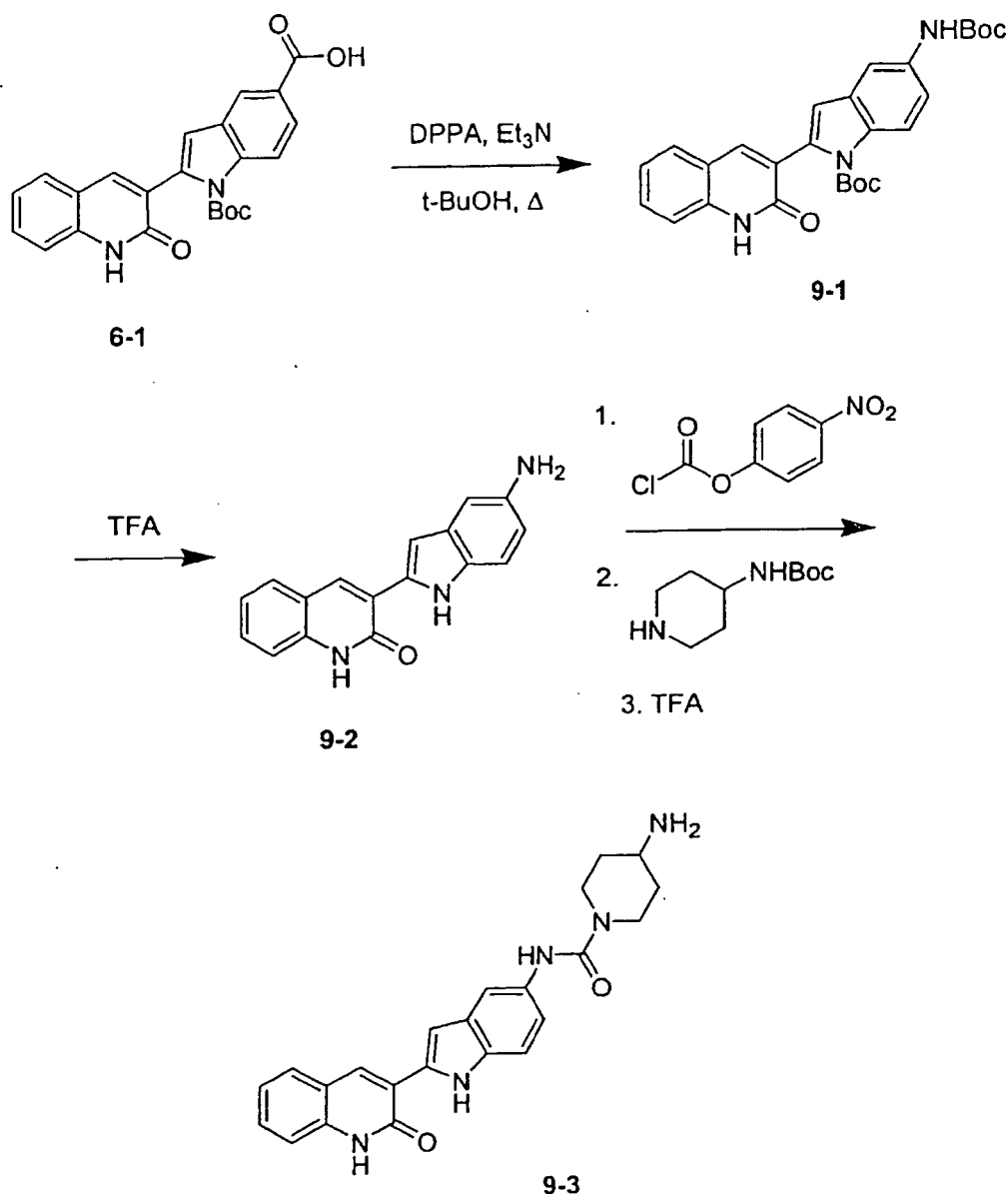
[0145] Die Verbindungen 8-6 bis 8-9 in der nachstehenden Tabelle 8 wurden durch geringe Modifizierungen der in Schema 8 gezeigten Vorschriften hergestellt. Ausgewählte Spektren sind wie folgt: 8-6,

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11,13 (s, 1H), 9,76 (br. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 3,34 (br. m, 1H), 2,64 (br. m, 2H), 2,45 (br. m, 2H), 1,79 (br. m, 3H), 1,50 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). 8-8, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11,17 (s, 1H), 9,74 (br. s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,53 (s, 1H), 7,52 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 3,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,49 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,43 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

TABELLE 8

Verbindung Nr.	Struktur	Verbindungsname
8-6		3-{5-[1-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-7		3-{5-[1-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-8		3-{5-[1-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon
8-9		3-{5-[1-(4-(Methylsulfonyl)-1-piperazinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl}-2(1H)-chinolinon

SCHEMA 9



tert.-Butyl-5-[(tert.-butoxycarbonyl)aminolcarbonyl]-2-(oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-1-carboxylat (9-1)

[0146] Eine Lösung von 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-carbonsäure (6-1, 0,200 mg, 0,49 mmol, 1 Äquiv.), Diphenylphosphorylazid (128 µl, 0,59 mmol, 1,2 Äquiv.) und Triethylamin (89 µl, 0,64 mmol, 1,3 Äquiv.) in t-BuOH (30 ml) wurde 2 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Kupfer(I)chlorid (4,9 mg, 0,05 mmol, 0,1 Äquiv.) wurde zugegeben und die resultierende Mischung 24 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (75 ml) und EtOAc (3 × 60 ml) aufgetrennt. Die vereinten organischen Schichten wurden einmal mit Wasser (150 ml), dann mit Salzlösung (150 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie (H₂O/CH₃CN-Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um tert.-Butyl-5-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-1-carboxylat (9-1) zu ergeben. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 9,37 (br. s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

3-(5-Amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon 9-2)

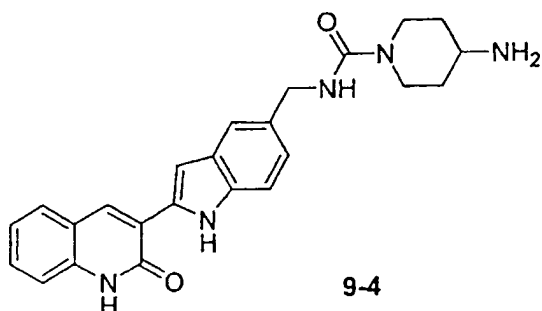
[0147] Eine Lösung von tert.-Butyl-5-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]carbonyl]-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-1-carboxylat (9-1, 340 mg) in einer 1:1-Mischung aus CH₂Cl₂ und TFA (30 ml) wurde mit jeweils 3 Tropfen von DMSO und H₂O behandelt und die resultierende Mischung 45 Minuten lang zum Rückfluß

erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand durch Umkehrphasen-Flüssigchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um 3-(5-Amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (9-2) als einen gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

4-Amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-1-piperidincarboxamid (9-3)

[0148] 4-Nitrophenylchlorformiat (70 mg, 0,35 mmol, 1,5 Äquiv.) und Pyridin (0,030 ml, 0,35 mmol, 1,5 Äquiv.) wurden der Reihe nach zu einer Lösung von 3-(5-Amino-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon (9-2, 64 mg, 0,23 mmol, 1 Äquiv.) in Dioxan (20 ml) zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde lang auf 60°C erwärmt. tert.-Butyl-4-piperidinylcarbamate (100 mg, 0,50 mmol, 2,2 Äquiv.) wurde zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde lang auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Lösung des Rückstandes in einer 1:1-Mischung aus CH_2Cl_2 und TFA (15 ml) wurde mit 2 Tropfen DMSO und 2 Tropfen H_2O behandelt. Die resultierende Mischung wurde 45 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt, dann eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkehrphasenchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -Gradient mit 0,1% TFA) gereinigt, um 4-Amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]-1-piperidincarboxamid (9-3) als ein TFA-Salz zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J = 2,0, 1,9$ Hz), 4,29 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,37 (m, 1H), 2,99 (t, 2H, $J = 5,98$ Hz), 2,05 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz), 1,60 (qd, 2H, $J = 4,4, 1,5$ Hz).

[0149] 4-Amino-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl]-1-piperidincarboxamid (9-4) wurde hergestellt, ausgehend von Verbindung 7-4, wobei die oben beschriebene Vorschrift angewandt wurde.



[0150] 9-4, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,79 (br. s, 2H), 7,72 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,43 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,06 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 4,04 (d, 2H, $J = 13$ Hz), 3,20 (br. s, 1H), 2,76 (t, 2H, $J = 12$ Hz), 1,83 (d, 2H, $J = 13$ Hz), 1,36 (m, 2H).

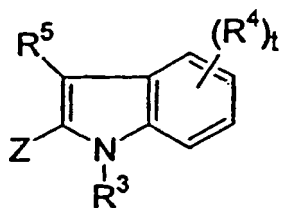
[0151] Die Verbindungen 9-5 und 9-6 in der nachstehenden Tabelle 9 wurden durch einfache Modifizierung der oben für Verbindung 9-3 beschriebenen Vorschriften hergestellt.

TABELLE 9

Verbindung Nr.	Struktur	Verbindungsname
9-5		N-([2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl)-1-piperazincarboxamid
9-6		4-Methyl-N-([2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-indol-5-yl]methyl)-1-piperazincarboxamid

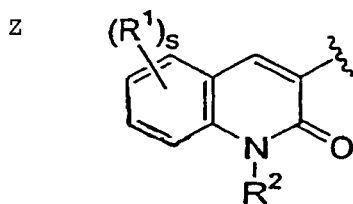
Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer davon, wobei



ist,

a 0 oder 1 ist,
b 0 oder 1 ist,
m 0, 1 oder 2 ist,
s 1 oder 2 ist,
t 1, 2 oder 3 ist,
R¹ und R⁵ unabhängig ausgewählt sind aus:

- 1) H,
- 2) (C=O)_aO_bC₁-C₁₀-Alkyl,
- 3) (C=O)_aO_b-Aryl,
- 4) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀-Alkenyl,
- 5) (C=O)_aO_bC₂-C₁₀-Alkinyll,
- 6) CO₂H,
- 7) Halogen,
- 8) OH,

9) $O_bC_1-C_6$ -Perfluoralkyl,

10) $(C=O)_aNR^7R^8$,

11) CN,

12) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -Cyclalkyl und

13) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 , R^2 und R^3 unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) $(C=O)O_aC_1-C_6$ -Alkyl,

3) $(C=O)O_a$ -Aryl,

4) C_1-C_6 -Alkyl,

5) SO_2R^a und

6) Aryl,

R^4 ausgewählt ist aus:

1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ -Alkyl,

2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,

3) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ -Alkenyl,

4) $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$ -Alkynyl,

5) CO_2H ,

6) Halogen,

7) OH,

8) $O_bC_1-C_6$ -Perfluoralkyl,

9) $(C=O)_aNR^7R^8$,

10) CN,

11) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -Cyclalkyl und

12) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^6 ist

1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ -Alkyl,

2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,

3) C_2-C_{10} -Alkenyl,

4) C_2-C_{10} -Alkynyl,

5) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

6) CO_2H ,

7) Halogen,

8) CN,

9) OH,

10) $O_bC_1-C_6$ -Perfluoralkyl,

11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,

12) Oxo,

13) CHO,

14) $(N=O)R^7R^8$ oder

15) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ -Cyclalkyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Heterocyclyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^{6a} ausgewählt ist aus

1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ Alkyl, wobei r und s unabhängig 0 oder 1 sind,

2) $O_r(C_1-C_3)$ Perfluoralkyl, wobei r 0 oder 1 ist,

3) (C_0-C_6) Alkylen-S $(O)_mR^a$, wobei m 0, 1 oder 2 ist,

4) Oxo,

5) OH,

6) Halogen,

7) CN,

8) (C_2-C_{10}) Alkenyl,

9) (C_2-C_{10}) Alkynyl,

10) (C_3-C_6) Cycloalkyl,

11) (C_0-C_6) Alkylenaryl,

12) (C_0-C_6) Alkylenheterocyclyl,

13) (C_0-C_6) Alkylen- $N(R^b)_2$,

14) $C(O)R^a$,

15) (C_0-C_6) Alkylen- CO_2R^a ,

16) $C(O)H$ und

17) (C_0-C_6) Alkylen- CO_2H ,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus R^b , OH, (C_1-C_6) Alkoxy, Halogen, CO_2H , CN, $O(C=O)C_1-C_6$ -Alkyl, Oxo und $N(R^b)_2$,

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ -Alkyl,

3) $(C=O)O_bC_3-C_8$ -Cycloalkyl,

4) $(C=O)O_b$ -Aryl,

5) $(C=O)O_b$ -Heterocyclyl,

6) C_1-C_{10} -Alkyl,

7) Aryl,

8) C_2-C_{10} -Alkenyl,

9) C_2-C_{10} -Alkynyl,

10) Heterocyclyl,

11) C_3-C_8 -Cycloalkyl,

12) SO_2R^a und

13) $(C=O)NR^b_2$,

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^7 und R^8 mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefaßt sein können, um einen monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus mit 5–7 Elementen in jedem Ring und gegebenenfalls mit einem oder zwei zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, zusätzlich zum Stickstoff, zu bilden, wobei der monocyclische oder bicyclische Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^a (C_1-C_6) Alkyl, (C_3-C_6) Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl ist und

R^b H, (C_1-C_6) Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C_3-C_6) Cycloalkyl, $(C=O)OC_1-C_6$ -Alkyl, $(C=O)C_1-C_6$ -Alkyl oder $S(O)_2R^a$ ist.

2. Die Verbindung nach Anspruch 1, wobei

s 1 ist,

t 1 oder 2 ist,

R^1 und R^5 unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,

3) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,

4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkenyl,

5) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkynyl,

6) CO_2H ,

7) Halogen,

8) OH,

9) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,

10) $(C=O)_aNR^7R^8$

11) CN,

12) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cyclalkyl und

13) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^4 ausgewählt ist aus:

1) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,

2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,

3) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkenyl,

4) $(C=O)_aO_bC_2-C_6$ -Alkynyl,

5) CO_2H ,

6) Halogen,

7) OH,

8) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,

10) CN,

11) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cyclalkyl und

12) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^6 ,

R^6 ist.

1) $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ -Alkyl,

2) $(C=O)_aO_b$ -Aryl,

3) C_2-C_6 -Alkenyl,

4) C_2-C_6 -Alkynyl,

5) $(C=O)_aO_b$ -Heterocyclyl,

6) CO_2H ,

7) Halogen,

8) CN,

9) OH,

10) $O_bC_1-C_3$ -Perfluoralkyl,

11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,

12) Oxo,

13) CHO,

14) $(N=O)R^7R^8$ oder

15) $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ -Cyclalkyl,

wobei das Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Heterocyclyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,

R^{6a} ausgewählt ist aus

1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)Alkyl$, wobei r und s unabhängig 0 oder 1 sind,

2) $O_r(C_1-C_3)Perfluoralkyl$, wobei r 0 oder 1 ist,

3) $(C_0-C_6)Alkyl-S(O)_mR^a$, wobei m 0, 1 oder 2 ist,

4) Oxo,

5) OH,

6) Halogen,

7) CN,

8) $(C_2-C_6)Alkenyl$,

9) $(C_2-C_6)Alkynyl$,

10) $(C_3-C_6)Cycloalkyl$,

11) $(C_0-C_6)Alkylenaryl$,

12) $(C_0-C_6)Alkylenheterocyclyl$,

13) $(C_0-C_6)Alkyl-N(R^b)_2$,

14) $C(O)R^a$,

15) $(C_0-C_6)Alkyl-CO_2R^a$,

16) $C(O)H$ und

17) $(C_0-C_6)Alkyl-CO_2H$,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sind mit bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus R^b , OH, $(C_1-C_6)Alkoxy$, Halogen, CO_2H , CN, $O(C=O)C_1-C_6$ -Alkyl, Oxo und $N(R^b)_2$, und

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus:

1) H,

2) $(C=O)O_bC_1-C_6$ -Alkyl,

3) $(C=O)O_bC_3-C_6$ -Cycloalkyl,

4) $(C=O)O_b$ -Aryl,

5) $(C=O)O_b$ -Heterocyclyl,

6) C_1-C_6 -Alkyl,

7) Aryl,

8) C_2-C_6 -Alkenyl,

9) C_2-C_6 -Alkynyl,

10) Heterocyclyl,

11) C_3-C_8 -Cycloalkyl,

12) SO_2R^a und

13) $(C=O)NR^b$,

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls substituiert sind mit einem

oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} , oder

R^7 und R^8 mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefaßt sein können, um einen monocyclischen oder bicyclischen Heterocyclus mit 5–7 Elementen in jedem Ring und gegebenenfalls mit einem oder zwei zusätzlichen Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, zusätzlich zum Stickstoff, zu bilden, wobei der monocyclische oder bicyclische Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} .

3. Die Verbindung nach Anspruch 2, wobei R^2 , R^3 und R^5 H sind.

4. Die Verbindung nach Anspruch 3, wobei t 1 ist, s 1 ist und R^1 H ist.

5. Die Verbindung nach Anspruch 4, wobei R^4 ausgewählt ist aus:

- 1) OC_1-C_6 -Alkylen- NR^7R^8 ,
- 2) $(C=O)_aC_0-C_6$ -Alkylen-Q, wobei Q H, OH, CO_2H oder OC_1-C_6 -Alkyl ist,
- 3) OC_0-C_6 -Alkylenheterocyclyl, gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei Substituenten, ausgewählt aus R^{6a} ,
- 4) C_0-C_6 -Alkylen- NR^7R^8 ,
- 5) $(C=O)NR^7R^8$ und
- 6) OC_1-C_3 -Alkylen $(C=O)NR^7R^8$.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

- 3-[5-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy]-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
- 3-(5-[2-[(2-Methoxyethyl)amino]ethoxy]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
- 3-[5-(2-[(2-Methoxyethyl)[(2-methoxy-5-pyrimidinyl)methyl]amino]ethoxy)-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 3-(5-[(2S,4R)-4-Methoxypyrrolidinyl]methoxy)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
- 3-[5-[(2S,4R)-4-Methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]pyrrolidinyl]-methoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 1-(2-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy]ethyl)-4-piperidincarbonsäureethylester,
- 1-(2-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy]ethyl)-4-piperidincarbonsäure,
- 3-[(2S,4R)-4-Methoxy-2-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidinyl]propansäure,
- 3-[5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
- 3-[5-(4-Methansulfonyl-1-oxypiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
- 3-[5-(4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on,
- N-Cyclopropyl-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-methansulfonamid,
- 3-(5-(1-Piperazinylcarbonyl)-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
- 3-[5-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]carbonyl]-4-piperidinaminiumtrifluoracetat,
- 1-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy]acetyl]-piperazin-4-iumtrifluoracetat,
- 3-[5-[2-(1,1-Dioxido-4-thiomorpholinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- N-[[2-(2-Oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]methyl]-4-piperidincarboxamid,
- 3-[5-[1-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 3-[5-[1-(1-Pyrrolidinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 3-[5-[1-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]-2(1H)-chinolinon,
- 3-(5-[1-[4-(Methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1H-indol-2-yl)-2(1H)-chinolinon,
- 4-Amino-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]-1-piperidincarboxamid und
- 4-Amino-N-[[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-1H-indol-5-yl]methyl]-1-piperidincarboxamid, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Stereoisomer davon.

7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

8. 3-[5-(4-Methansulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-chinolin-2-on oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

9. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Krebs.

10. Die wie in Anspruch 9 beanspruchte Verwendung, wobei der Krebs ausgewählt ist aus Hirn-, Harn- und Geschlechtsorgan-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkrebs.

11. Die wie in Anspruch 9 beanspruchte Verwendung, wobei der Krebs ausgewählt ist aus histiozytärem Lymphom, Lungenadenokarzinom, kleinzelligen Lungenkrebsen, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastomen und Brustkarzinom.

12. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Erkrankung, bei der Angiogenese impliziert ist.

13. Die wie in Anspruch 12 beanspruchte Verwendung, wobei die Erkrankung eine Augenerkrankung ist.

14. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Netzhautvaskularisierung.

15. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von diabetischer Retinopathie.

16. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von altersbezogener Makuladegeneration.

17. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Entzündungserkrankungen.

18. Die wie in Anspruch 17 beanspruchte Verwendung, wobei die Entzündungserkrankung ausgewählt ist aus rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Kontaktdermatitis und verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen.

19. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer tyrosinkinase-abhängigen Erkrankung oder eines tyrosinkinase-abhängigen Zustandes.

20. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von mit den Knochen verbundenen Pathologien, ausgewählt aus Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis.

21. Die Zusammensetzung nach Anspruch 8, die ferner eine zweite Verbindung enthält, ausgewählt aus:

- 1) einem Östrogenrezeptormodulator,
- 2) einem Androgenrezeptormodulator,
- 3) einem Retinoidrezeptormodulator,
- 4) einem zytotoxischen Mittel,
- 5) einem antiproliferativen Mittel,
- 6) einem Prenylproteintransferaseinhibitor,
- 7) einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
- 8) einem HIV-Proteaseinhibitor,
- 9) einem Reversetranskriptaseinhibitor und
- 10) einem weiteren Angiogeneseinhibitor.

22. Die Zusammensetzung nach Anspruch 21, wobei die zweite Verbindung ein weiterer Angiogeneseinhibitor ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Tyrosinkinaseinhibitor, einem Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktors, einem Inhibitor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors, einem Inhibitor des Thrombozyten-Wachstumsfaktors, einem MMP-Inhibitor, einem Integrin-Blocker, Interferon- α , Interleukin-12, Pento-sanpolysulfat, einem Cyclooxygenaseinhibitor, Carboxyamidotriazol, Combretastatin A-4, Squalamin, 6-O-Chloracetylcarbonyl)fumagillol, Thalidomid, Angiostatin, Troponin-1 und einem VEGF-Antikörper.

23. Die Zusammensetzung nach Anspruch 21, wobei die zweite Verbindung ein Östrogenrezeptormodulator ist, ausgewählt aus Tamoxifen und Raloxifen.

24. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs in Verbindung mit einer Strahlungstherapie.

25. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Krebs in Kombination mit einer Verbindung, ausgewählt aus:

- 1) einem Östrogenrezeptormodulator,

- 2) einem Androgenrezeptormodulator,
- 3) einem Retinoidrezeptormodulator,
- 4) einem zytotoxischen Mittel,
- 5) einem antiproliferativen Mittel,
- 6) einem Prenylproteintransferaseinhibitor,
- 7) einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
- 8) einem HIV-Proteaseinhibitor,
- 9) einem Reversetranskriptaseinhibitor und
- 10) einem weiteren Angiogeneseinhibitor.

26. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs in Kombination mit einer Strahlungstherapie und einer Verbindung, ausgewählt aus:

- 1) einem Östrogenrezeptormodulator,
- 2) einem Androgenrezeptormodulator,
- 3) einem Retinoidrezeptormodulator,
- 4) einem zytotoxischen Mittel,
- 5) einem antiproliferativen Mittel,
- 6) einem Prenylproteintransferaseinhibitor,
- 7) einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
- 8) einem HIV-Proteaseinhibitor,
- 9) einem Reversetranskriptaseinhibitor und
- 10) einem weiteren Angiogeneseinhibitor.

27. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 und Paclitaxel oder Trastuzumab zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Krebs.

28. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 und eines GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Krebs.

29. Die wie in Anspruch 28 beanspruchte Verwendung, wobei der GPIIb/IIIa-Antagonist Tirofiban ist.

30. Die Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Verringerung oder Prävention einer Gewebeschädigung nach einem zerebralen ischämischen Ereignis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen