



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 01 323 T2 2004.05.27

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 268 487 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 01 323.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/10124

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 920 873.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/072758

(86) PCT-Anmeldetag: 28.03.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.10.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.01.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.11.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.05.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 498/04

C07D 513/04, A61K 31/436, A61P 13/12,
A61P 19/10, A61P 37/06, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

536919 28.03.2000 US

(73) Patentinhaber:

Wyeth, Madison, N.J., US

(74) Vertreter:

Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

TSOU, Hwei-Ru, New City, US;
OVERBEEK-KLUMPERS, Geraldine, Elsebe,
NL-7691 BK Bergentheim, NL; WISSNER, Allan,
Ardsley, US

(54) Bezeichnung: TRICYCLISCHE PROTEINKINASEHEMMER

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 eingeleitet, 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

1. Bereich der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft bestimmte substituierte, fusionierte, tricyclische Verbindungen, welche Chinolinonitrilringe enthalten, als auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung hemmen die Wirkung bestimmter Wachstumsfaktorrezeptorprotein-Tyrosinkinasen (PTK) und anderer Proteinkinasen und hemmen dadurch unnormales Wachstum bestimmter Zelltypen. Die Verbindungen dieser Erfindung sind somit brauchbar für die Behandlung von bestimmten Krankheiten, die das Ergebnis von Deregulierung dieser PTKs sind. Die Verbindungen dieser Erfindung sind Antikrebsmittel und sind zur Behandlung von Krebs in Säugern brauchbar. Zusätzlich sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Behandlung oder Hemmung von polyzystischer Nierenerkrankung und Dickdarmpolypen in Säugern brauchbar. Diese Erfindung betrifft ebenfalls die Herstellung besagter substituierter, fusionierter, tricyclischer Verbindungen, ihre Verwendung zur Behandlung von Krebs und polyzystischer Nierenerkrankung und die pharmazeutischen Präparate, welche sie enthalten.

2. Beschreibung des Stands der Technik

[0002] Protein-Tyrosinkinasen sind eine Klasse von Enzymen, die den Transfer einer Phosphatgruppe von ATP zu einem Tyrosinrest katalysieren, der sich an einem Proteinsubstrat befindet. Protein-Tyrosinkinasen spielen deutlich eine Rolle beim normalen Zellwachstum. Viele der Wachstumsfaktorrezeptorproteine funktionieren als Tyrosinkinasen und durch diesen Prozess bewirken sie Signalisation. Die Interaktion von Wachstumsfaktoren mit diesen Rezeptoren ist ein notwendiges Ereignis bei der normalen Regulation von Zellwachstum. Jedoch können unter bestimmten Bedingungen, als Folge von entweder Mutation oder Überexpression, diese Rezeptoren dereguliert werden; die Folge davon ist unkontrollierte Zellproliferation, welche zu Tumowachstum führen kann und letztendlich zu der Krankheit, die als Krebs bekannt ist [Wilks A.F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) und Parsons, J.T.; Parsons, S.J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Unter den Wachstumsfaktorrezeptorkinasen und ihren Proto-Onkogenen, die identifiziert worden sind, und welche Ziele der Verbindungen dieser Erfindung sind, befinden sich die epidermale Wachstumsfaktorrezeptorkinase (EGF-R-Kinase, das Proteinprodukt des erbB-Onkogens) und das Produkt, welches durch das erbB-2 (auch als das neu oder HER2 bezeichnet) Onkogen produziert wird. Da das Phosphorylierungsereignis ein notwendiges Signal dafür ist, dass Zellteilung stattfindet, und da überexprimierte oder mutierte Kinasen mit Krebs in Verbindung gebracht worden sind, wird ein Hemmer dieses Ereignisses, ein Proteintyrosinkinase-Hemmer, therapeutischen Wert für die Behandlung von Krebs und anderen Erkrankungen haben, welche durch unkontrolliertes oder unnormales Zellwachstum gekennzeichnet sind. Zum Beispiel ist Überexpression des Rezeptorkinaseprodukts des erbB-2 Onkogens mit menschlichen Brust- und Eierstockkrebsen in Verbindung gebracht worden [Slamon, D.J. et al., *Science*, 244, 707 (1989) und *Science*, 235, 1146 (1987)]. Deregulierung von EGF-R-Kinase ist mit epidermoiden Tumoren [Reiss, M., et al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], Brusttumoren [Macias, A., et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] und Tumoren, welche andere Hauptorgane einbeziehen [Gullick, W.J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)] in Verbindung gebracht worden. Aufgrund der Wichtigkeit der Rolle, welche durch deregulierte Rezeptorkinasen bei der Pathogenese von Krebs gespielt wird, haben sich viele kürzliche Studien mit der Entwicklung von speziellen PTK-Hemmern als potentielle therapeutische Antikrebsmittel beschäftigt [einige kürzliche Übersichten: Garcia-Echeverria, C., et al., *Med Res. Rev.* 20, 28–57 (2000) und Bridges, A. J. *Current Medicinal Chemistry*, 6, 825–843 (1999)]. Die Verbindungen dieser Erfindung hemmen die Kinasewirksamkeit von EGF-R und sind daher brauchbar beim Behandeln bestimmter Krankheitszustände wie Krebs, welche zumindest teilweise eine Folge von Deregulierung dieses Rezeptors sind. Die Verbindungen dieser Erfindung sind ebenfalls zur Behandlung und Verhinderung von bestimmten Vor-Krebs Bedingungen, wie dem Wachstum von Dickdarmpolypen brauchbar, die zumindest teilweise Folge von Deregulierung dieses Rezeptors sind.

[0003] Es ist ebenfalls bekannt, dass Deregulierung von EGF-Rezeptoren ein Faktor beim Wachstum von epithelialen Zysten in der als polyzystische Nierenerkrankung beschriebenen Erkrankung ist [Du J., Wilson P.D., *Amer. J. Physiol.*, 269(2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J., et al., *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V.H., et al., *Developmental Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D., et al., *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. Die Verbindungen dieser Erfindung, welche die katalytische Funktion der EGF-Rezeptoren hemmen, sind demzufolge für die Behandlung dieser Erkrankung brauchbar.

[0004] Der mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK) Signalweg ist ein Haupt-Signalweg bei der zellulären Signaltransduktionskaskade von Wachstumsfaktoren zum Zellkern. Der Signalweg bezieht Kinasen auf zwei Levels ein: MAP-Kinase-Kinasen (MAPKK) und ihre Substrate MAP-Kinasen (MAPK). Es gibt unterschiedliche Isoformen der MAP-Kinasefamilie. [zur Übersicht siehe Seger, R.; Krebs, E.G., *FASEB*, 9, 726 (1995)]. Die Verbindungen dieser Erfindung können die Wirkung von zwei dieser Kinasen hemmen: MEK, einer MAP-Kina-

se-Kinase und seinem Substrat ERK, einer MAP-Kinase. MEK wird durch Phosphorylierung an zwei Serinresten durch Kinasen oberhalb davon, wie Mitgliedern der raf-Familie aktiviert. Wenn aktiviert, katalysiert MEK Phosphorylierung an einem Threonin und einem Tyrosinrest von ERK. Die aktivierte ERK phosphoryliert und aktiviert dann Transkriptionsfaktoren in dem Nukleus, wie fos und jun, oder andere zelluläre Ziele mit PXT/SP-Sequenzen. Von ERK, einer p42 MAPK ist gefunden worden, dass sie für Zellproliferation und Differenzierung essentiell ist. Von Überexpression und/oder Überaktivierung von MEK oder ERK ist gefunden worden, dass sie in Verbindung mit verschiedenen menschlichen Krebsen steht [zum Beispiel Sivaraman, V.S., Wang, H.-Y.; Nuovo, G.J.; Malbon C. C., *J. Clin. Invest.* 99, 1478 (1997)]. Es ist gezeigt worden, dass Hemmung von MEK Aktivierung von ERK und nachfolgend Aktivierung von ERK-Substraten in Zellen verhindert, was Hemmung von Zellwachstumsstimulation und Umkehrung des Phenotyps von ras-transformierten Zellen ergibt [Dudley, D.T.; Pang L.; Decker, S. J.; Bridges, A. J.; Saltiel, A. R., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92, 7686, (1995)]. Da wie unten gezeigt die Verbindungen dieser Erfindung die gekoppelte Wirkung von MEK und ERK hemmen können, sind sie für die Behandlung von Erkrankungen wie Krebs brauchbar, welche durch unkontrollierte Zellproliferation gekennzeichnet sind und welche zumindest teilweise vom MAPK-Signalweg abhängen.

[0005] Mitglieder der Kinasen raf-Familie phosphorylieren Serinresto an MEK. Es gibt drei Serin/Threonin-Kinasenmitglieder der raf-Familie, welche als a-raf, b-raf und c-raf bekannt sind. Während Mutationen der raf-Genen in humanen Krebsen selten sind, wird craf durch das ras-Onkogen aktiviert, welches in einer großen Anzahl an humanen Krebsen mutiert ist. Daher kann Hemmung der Kinaseaktivität von c-raf einen Weg vorsehen, ras-vermitteltes Tumorwachstum zu verhindern [Campbell, S.L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)].

[0006] c-Met, eine Rezeptor-Tyrosinkinase und sein Ligand, Streufaktor (SF), sind in epithelialer Zellproliferation und Motilität einbezogen und c-Met wird in einer Vielfalt an neoplastischen Geweben überexprimiert. Gleichzeitige Expression von HGF (Hepatozyten-Wachstumsfaktor) und c-Met in einer Nicht-Tumor murinen Zelllinie, ergibt Transformation und Metastase in vivo [Übersicht: Jeffers, M., et al., *J. of Molecular Medicine* 74, 505 (1996)]. Kaji et al berichteten, dass Antisense-Oligonucleotide, welche das Startcodon von c-Met binden, deutlich verringerte Zellzahlen von Magenkarzinom-Zelllinien ergeben [Kaji, M., et al., *Cancer Gene Therapy*, 3, 393 (1996)]. Die Verbindungen dieser Erfindung können c-Met Kinase hemmen und sind demzufolge brauchbar zur Behandlung dieser Erkrankung.

[0007] Epitheliale Zellkinase (ECK) ist eine Rezeptorprotein-Tyrosinkinase (RPTK), welches zur EPH (Erythropoietin produzierenden Hepatom) Familie gehört. Obwohl ursprünglich als epitheliale Abstammungsspezifische Tyrosinkinase identifiziert, ist nachfolgend von ECK gezeigt worden, dass sie an vaskulären endothelialen Zellen, Glattmuskelzellen und Fibroblasten exprimiert wurde. ECK ist ein Transmembran-Glycoprotein vom Typ 1 mit der extrazellulären Ligand-Bindungsdomäne, welche aus einer Cystein-reichen Region besteht, gefolgt von drei Fibronectin-Wiederholungen vom Typ III. Die intrazelluläre Domäne von ECK besitzt eine Tyrosinkinase-katalytische Domäne, die eine Signaltransduktionskaskade initiiert, welche die ECK-Funktion reflektiert. ECK bindet und wird nachfolgend durch seinen Gegenrezeptor, Ligand für Eph-bezogene Kinase (LERK)-1 aktiviert, was ein Immediate-Early-Response Genprodukt ist, welches leicht auf eine Abstammungs-unbeschränkte Weise mit proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 oder TNF hervorruft. Von löslicher LERK-1 ist gezeigt worden, dass sie Angiogenese teilweise durch Stimulieren von ECK in einem Mausmodell von Cornea-Angiogenese stimuliert. Unähnlich ihrer normalen Gegenstücke exprimieren Tumorzellen verschiedener Abstammungen wesentlich LERK-1 und diese Expression kann durch Hypoxie und proinflammatorische Zytokine weiter hochreguliert werden. Viele dieser Tumorzellen exprimieren ebenfalls ECK auf höheren Levels als ihre normalen Gegenstücke und erzeugen dadurch eine Möglichkeit für autokrine Stimulation durch ECK:LERK-1 Interaktion. Die erhöhte Expression von sowohl ECK, als auch LERK-1 ist mit der Transformation von Melanomen aus der nichtinvasiven horizontalen Wachstumsphase in sehr invasive, vertikal wachsende, metastatische Melanome korreliert worden. Es wird angenommen, dass ECK:LERK-1 Interaktion zusammen Tumorwachstum durch seine Tumorwachstum fördernden und angiogenen Wirkungen fördert. So kann die Hemmung von ECK-Tyrosinkinase-Wirksamkeit vermittelnder Signalisierungskaskade, welche durch ihre Bindung und Querverbindung an LERK-1 hervorgerufen wird, bei Krebs, Entzündungserkrankungen und hyperproliferativen Störungen zuträglich sein.

[0008] Die Src-Familie von cytoplasmatischen Proteintyrosinkinasen besteht aus mindestens acht Mitgliedern (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck und Blk), die an einer Vielfalt von Signalwegen beteiligt sind [Schwartzberg, PL., *Oncogene*, 17, 1463–1468, (1998)]. Das prototypische Mitglied dieser Tyrosinkinasefamilie ist p60^{src} (Src). Src ist an Proliferation und Migrationsresponses in vielen Zelltypen beteiligt. In begrenzten Studien ist von der Src-Aktivität gezeigt worden, dass sie in Brust-, Dickdarm (~90%), Bauchspeichel- (>90%) und Leber- (>90%) Tumoren erhöht ist. Stark erhöhte Src-Aktivität wird ebenfalls mit Metastasen (>90%) und schlechter Prognose in Verbindung gebracht. Antisense Src-Massage verhindert Wachstum von Dickdarmtumorzellen in nackten Mäusen [Staley et al., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 269–74, (1997)], was andeutet, dass Src-Hemmer-Tumorwachstum verlangsamen sollten. Zusätzlich zu seiner Rolle bei der Zellproliferation wirkt Src ebenfalls in Stress-Response-Signalwegen, einschließlich Hypoxie-Response, und Untersuchungen mit nackten Mäusen

mit Dickdarmtumorzellen, welche Src-Message exprimieren, haben Vaskularisation reduziert [Ellis et al., J. Biol. Chem., 273, 1052-7 (1998)], was andeutet, dass Src-Hemmer antiangiogen, als auch antiproliferativ wären. [0009] Das Wachstum der meisten festen Tumore hängt von der Angiogenese einbeziehenden Aktivierung, Proliferation und Migration von vaskulären endothelialen Zellen und ihrer nachfolgenden Differentiation in Kapillarröhren ab. Angiogenisierung von Tumoren ermöglicht ihnen Zugang zu aus Blut hergeleittem Sauerstoff und Nährstoffen und versieht sie ebenfalls mit angemessener Perfusion. Somit ist Hemmen von Angiogenese eine wichtige therapeutische Strategie nicht nur bei Krebs, sondern bei einer Anzahl an chronischen Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, diabetischer Retinopathie, altersbezogener Makuladegeneration und so weiter. Tumorzellen erzeugen eine Anzahl an angiogenen Molekülen. Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) ist solch ein angiogener Faktor. VEGF, ein homodimeres Disulfid-verbundenes Mitglied der PDGF-Familie ist ein endothiales Zellspezifisches Mitogen und von ihm ist bekannt, dass es starke Erhöhung der vaskulären endothelialen Durchlässigkeit in den betroffenen Geweben verursacht. VEGF ist ebenfalls ein Seneszenz verhindernder Überlebensfaktor für endothiale Zellen. Fast alle nukleierten Gewebe im Körper besitzen die Fähigkeit, VEGF in Response auf verschiedene Stimulanzien, einschließlich Hypoxie, Glucose-deprivation, fortgeschrittenen Glykationsprodukten, Entzündungszytokinen usw. zu exprimieren. Die wachstumsfördernden angiogenen Wirkungen von VEGF werden hauptsächlich durch seinen signalisierenden Rezeptor „Kinase Insert Domain Containing Receptor“ (KDR) vermittelt. Die Expression von KDR ist an den meisten endothelialen Zellen niedrig; jedoch ergibt die Aktivierung mit angiogenen Wirkstoffen eine signifikante Hochregulation von KDR an endothelialen Zellen. Die meisten angiogenisierten Blutgefäße exprimieren hohe Grade an KDR. Bindung von VEGF verursacht Dimerisation von KDR, was seine Autophosphorylierung und Initiierung von signalisierender Kaskade ergibt. Die Tyrosinkinaseaktivität von KDR ist zur Vermittlung seiner funktionalen Wirkungen als Rezeptor für VEGF wesentlich. Hemmung von KDR-vermittelten funktionalen Wirkungen durch Hemmung der katalytischen Wirksamkeit von KDR's wird als wichtige therapeutische Strategie bei der Behandlung von angiogenisierten Erkrankungszuständen einschließlich Krebs angesehen. Normale Angiogenese ist in vielen physiologischen Zuständen erforderlich wie Wundheilung, weiblicher Fortpflanzung und fötaler Entwicklung.

[0010] Abnorme und pathologische Angiogenesen sind mit neoplastischen Erkrankungen in Verbindung gebracht worden, einschließlich Wachstum von festem Tumor, Metastasen und Kaposi-Sarkom; verschiedenen Augenerkrankungen einschließlich diabetischer Retinopathie und Makuladegeneration; Entzündungszuständen einschließlich Rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis; Hauterkrankungen einschließlich Psoriasis, Ekzem und Sklerodermie; als auch Geschwür-Kolitis und Kindheits-Hämangioma [Toi, M. et al., Breast Cancer Res. And Treat., 36, 192-204 (1995); Folkman, J., Nature Medicine, 1, 27-31 (1995); Jackson, J.R. et al., FASEB J., 11, 457-465 (1997)]. Von Hemmung von VEGF-Funktion ist gezeigt worden, dass es Erkrankungsfortschreiten in Tumoren [Borgstrom, P. et al., Cancer Res., 56, 4032-4039 (1996); Kim, J.K. et al., Nature, 362, 841-844 (1993)] und retinale Neovaskularisation [Aiello, L.P. et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 10457-10461 (1995)], als auch vaskuläre Dysfunktion, vermittelt durch Glukose in Diabetesmodellen [Tilton, R.G. et al., J. Clin. Invest., 99, 2192-2202 (1997)] hemmt.

[0011] Einige 3-Cyano-chinolinderivate sind Hemmer von Tyrosinkinasen und werden in WO-98/43960 (US-6002008) beschrieben. Das Patent US-5780482 und Anmeldung WO-95/00511 beschreiben einige kondensierte 4-Aminopyridinverbindungen, die antirheumatische Wirksamkeit haben und eine Cyanogruppe an der 3-Position enthalten können. Ein 3-Cyano-chinolin mit einem 4-(2-Methylanilino)-Substituenten mit gastrischer (H+/K+)-ATPase-Hemmer Wirksamkeit bei hohen Konzentrationen ist beschrieben worden [Ife, R.J., et al., J. Med. Chem., 35 (18), 3413 (1992)].

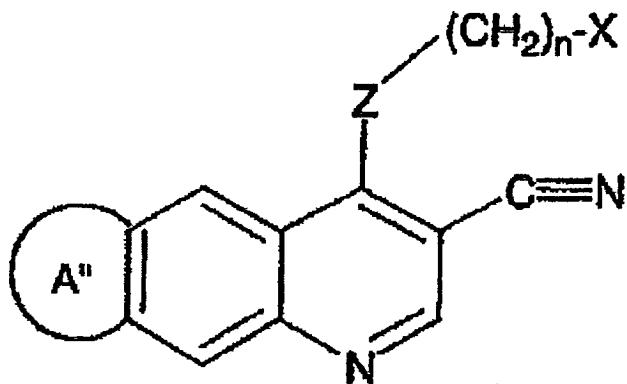
[0012] Von Chinolinen, die den 3-Cyano-Substituenten nicht haben, ist berichtet worden, und sind, anders als die Verbindungen dieser Erfindung, an der 4-Position nicht substituiert, aber von ihnen ist berichtet worden, dass sie Hemmer für Proteintyrosinkinasen sind [Gazit A., et al., J. Med. Chem. 39(11), 2170 (1996)]. Eine Reihe von Chinolinen, die einen 3-Pyridylsubstituenten und keinen Substituenten an der 4-Position haben, ist als Hemmer von Plättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor-Rezeptorkinase beschrieben worden [Dolle, R., et al., J. Med. Chem., 372, 2627 (1994) und Maguire, M.P., et al., J. Med. Chem., 372, 129 (1994)]. Die Patentanmeldung WO-96/09294 beschreibt Hemmer von Proteintyrosinkinasen, die 4-Anilinchinoline mit einer großen Vielfalt an Substituenten an Positionen 5-8 einschließen, aber welche auch ein Wasserstoffatom an Position 3 haben müssen. Ein internationales Patent WO-98/13350 beschreibt 3-Fluorochinolin und Chinolintyrosinkinasehemmer. Das US-Patent 5480883 beschreibt Chinolinderivate, die Hemmer von Proteintyrosinkinasen sind, aber diese Derivate haben keine 3-Cyanogruppe.

[0013] von bestimmten tricyclischen Verbindungen wird in Anmeldungen WO-92/02508, EP-412848 und EP-456442 berichtet, wo Positionen 6 und 7 des 3-Cyanochinolins mit Alkylendioxygruppen substituiert sind, welche einen dritten Ring der Größe 5-8 bilden, jedoch sind die einzigen in dem dritten Ring vorhandenen Heteroatome zwei Sauerstoffatome; ferner werden nur tricyclische Substituenten mit Alkoxygruppen an der 4-Position als Angiotensin II Antagonisten beansprucht. Das US-Patent 6002008 beschreibt, dass angrenzende Kohlenstoffatome aus 5-8 3-Cyano-chinolinen mit Ethylendioxy, einem bivalenten Rest substituiert sind, um

tricyclische Verbindungen als Hemmer von Proteintyrosinkinasen zu bilden, jedoch sind die einzigen Heteroatome, die in dem dritten Ring vorhanden sind, zwei Sauerstoffatome.

[0014] Die Verbindungen dieser Erfindung sind bestimmte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinoline, 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinoline, 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinoline und 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinoline, welche Hemmer von Proteintyrosinkinase und als antineoplastische Wirkstoffe brauchbar sind.

[0015] Zusammenfassung der Erfindung Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen vorgesehen, dargestellt durch die Formel (I):



(I)

worin:

Z für -NH-, -O-, -S(O)_a- oder -NR- steht;

R Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt;

X Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, welches gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem oder mehreren Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomgruppen; oder

X Pyridinyl, Pyrimidinyl oder einen Arylring darstellt, wobei das Pyridinyl, Pyrimidinyl oder der Arylring gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein können mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder x ein bicyclisches Aryl- oder bicyclisches Heteroaryl-Ringsystem mit 8 bis 12 Atomen darstellt, wo der bicyclische Heteroarylring 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus N, O und S; worin der bicyclische Aryl- oder bicyclische Heteroarylring gegebenenfalls mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert sein kann mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder

x den Rest E-T-L darstellt;

E Pyridinyl, Pyrimidinyl oder einen Arylring darstellt, wobei das Pyridinyl, Pyrimidinyl oder der Arylring gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein können mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino;

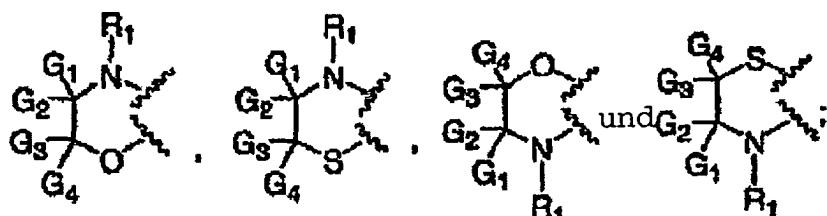
[0016] T an E an einem Kohlenstoff substituiert ist und für

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_m-$, $\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_a-$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}$

steht;

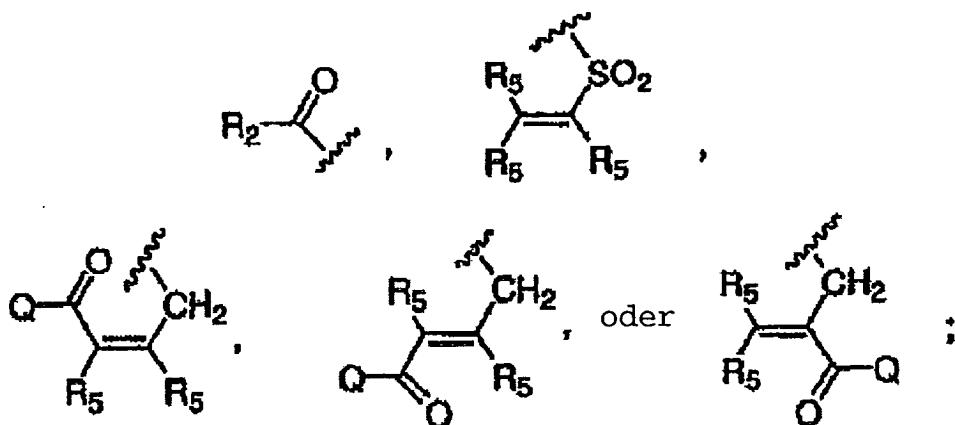
L einen Arylring darstellt, der gegebenenfalls mono-, dioder trisubstituiert ist mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder

L einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring darstellt, wo der Heteroarylring 1 bis 3 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus N, O und S; wobei der Heteroarylring gegebenenfalls mono- oder disubstituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; A" eine Komponente darstellt, ausgewählt aus der Gruppe:



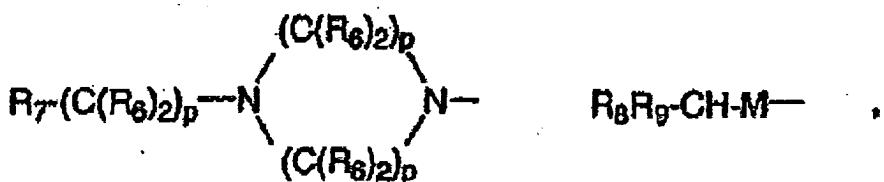
G₁, G₂, G₃ und G₄ unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl mit 1

bis 6 Kohlenstoffatomen;
 R_1 für -H; R_{11} -CH₂-; -R₁₂,



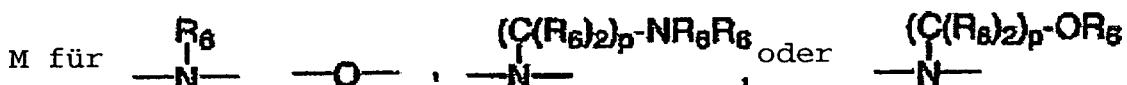
steht;

R_{11} für -H, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Aryl oder $R_{13}-(C(R_6)_2)_k-$ steht;
 R_{13} für

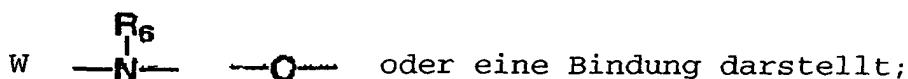


steht;

R_7 , für -H, -NR₆R₆, -OR₆, -J, -N(R₆)₃⁺ oder -NR₆(OR₆) steht;

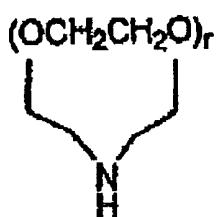


steht;



oder eine Bindung darstellt;

Het einen heterocyclischen Rest darstellt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-S-oxid, Thiomorpholin-S,S-dioxid, Piperidin, Pyrrolidin, Aziridin, Pyridin, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Thiazol, Thiazolidin, Tetrazol, Piperazin, Furan, Thiophen, Tetrahydro-drothiophen, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,3-Dioxolan, Tetrahydropyran und



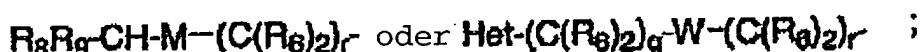
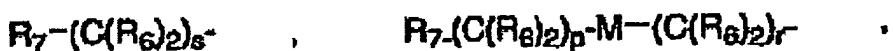
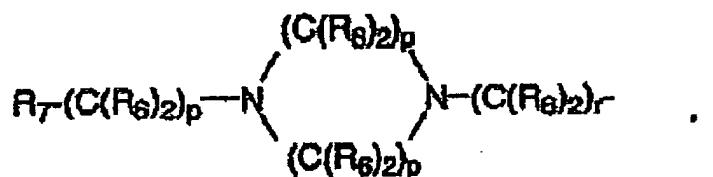
gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an Kohlenstoff durch -R₆, Hydroxy, -N(R₆)₂, -OR₆, -(C(R₆)₂)₆OR₆ oder (C(R₆)₂)₅N(R₆)₂; oder gegebenenfalls monosubstituiert an Stickstoff mit -Rs; und gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an einem gesättigten Kohlenstoff mit bivalenten Resten -O- oder -O-(C(R₆)₂)₅O-;

R₆ unabhängig ausgewählt wird aus -H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Al-

kyllthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxyl, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R_{12} Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt;

R_5 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Carboalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen,



darstellt;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ oder $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ darstellen;

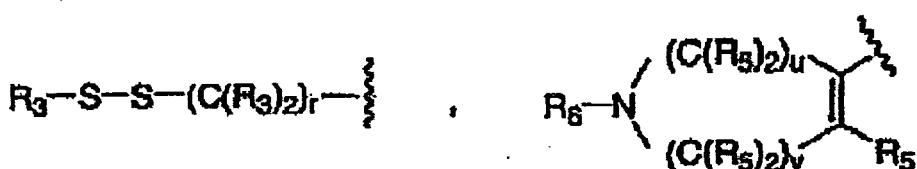
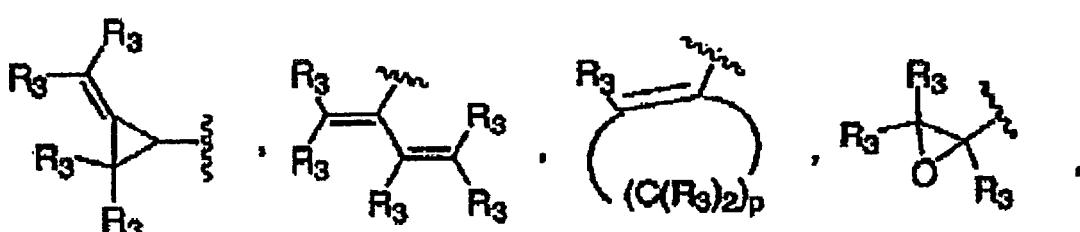
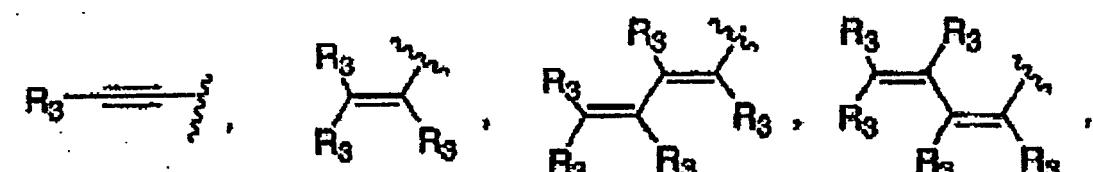
J unabhängig $-H$, $-F$ oder $-J'$ darstellt;

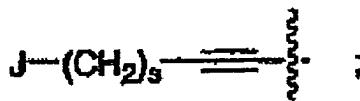
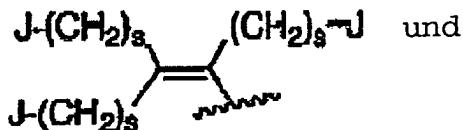
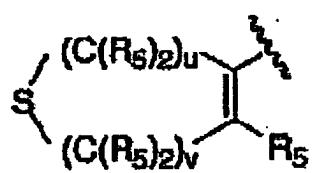
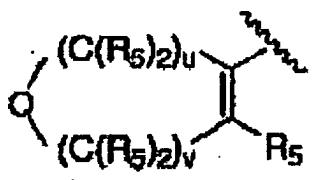
J' unabhängig Chlor, Brom, Iod, Tosylat (p-Toluolsulfonat) oder Mesylat (Methansulfonat) darstellt;

Q für Q' , Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Wasserstoff steht;

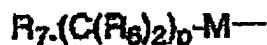
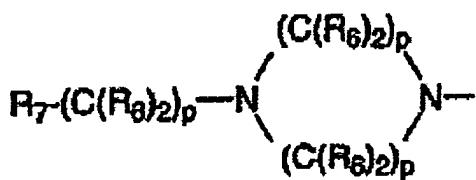
Q' für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht;

R_2 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus





R_3 unabhängig ausgewählt wird aus -H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Carboalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und $R_{3a}-(C(R_6)_2)_s-$;
 R_{3a} für



steht;

a 0 bis 2 ist;

k 1, 3 bis 5 ist;

n 0 bis 1 ist;

m 0 bis 3 ist;

p 2 bis 4 ist;

q 0 bis 4 ist;

r 1 bis 4 ist;

s 1 bis 6 ist;

0 bis 4 ist und v 0 bis 4 ist, wobei die Summe von u+v 2 bis 4 ist;

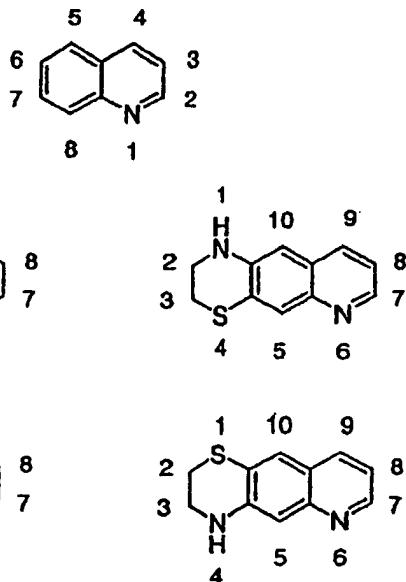
unter der Bedingung, dass:

- wenn $-R_6$ für Alkenyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, besagtes Alkenyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen durch ein gesättigtes Kohlenstoffatom an ein Stickstoff oder Sauerstoffatom gebunden ist;
- wenn R_3 an Schwefel gebunden ist, R_3 nicht für -H, Carboxy, Carboalkoxy oder Carboalkyl steht;
- wenn M für -0- steht und R, für $-OR_6$ steht, dann p 1 bis 4 ist;
- wenn M für -0- steht, dann k 1 bis 5 ist;
- wenn W für -0- steht, dann k 1 bis 5 ist;
- wenn R, für $-OR_6$ steht, dann k 1 bis 5 ist;
- wenn W keine durch ein Stickstoffatom gebundene Bindung mit Het darstellt, q 2 bis 4 ist und wenn W eine Bindung darstellt, q 0 ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0017] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind jene, welche von solchen organischen und anorganischen Säuren abgeleitet werden, wie: Essig-, Milch-, Zitronen-, Wein-, Bernstein-, Malein-, Ma-Ion-, Glucon-, Salz-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Methansulfon- und ähnlichen bekannten annehmbaren Säuren.

[0018] In dieser Patentanmeldung werden das Chinolin und tricyclische Ringsysteme wie in den Formeln un-

ten angezeigt nummeriert:



[0019] Bevorzugte bicyclische Aryl oder bicyclische Heteroarylringe schließen ein: Naphthalin, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin, Indan, 1-Oxo-indan, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, Naphthyridin, Benzofuran, 3-Oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran, Benzothiaphen, 1,1-Dioxo-benzothiaphen, Indol, 2,3-Dihydroindol, 1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, Benzotriazol, 1H-Indazol, Indolin, Benzopyrazol, 1,3-Benzodioxol, Benzoazoxazol, Purin, Phthalimid, Cumarin, Chromon, Chinolin, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Benzimidazol, Chinazolin, Pyrido[2,3-b]pyridin, Pyrido-[3,4-b]pyrazin, Pyrido[3,2-c]pyridazin, Pyrido[3,4-b]pyridin, 1H-Pyrazol[3,4-d]pyrimidin, 1,4-Benzodioxan, Pteridin, 2(1H)-Chinolon, 1(2H)-Isochinolon, 2-oxo-2,3-dihydro-benzthiazol, 1,2-Methylendioxybenzol, 2-Oxindol, 1,4-Benzisoxazin, Benzothiazol, Chinoxalin, Chinolin-N-oxid, Isochinolin-N-oxid, Chinoxalin-N-oxid, Chinazolin-N-oxid, Benzoxazin, Phthalazin, 1,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalazin, 2-oxo-1,2-dihydro-chinolin, 2,4-Dioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin, 2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin oder Cinnolin.

[0020] Wenn L für einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring steht, schließen bevorzugte Heteroarylringe Pyridin, Pyrimidin, Imidazol, Thiazol, Thiazolidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Oxazol oder 1,2,4-Triazol ein.

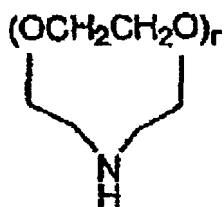
[0021] Jeder oder beide Ringe der bicyclischen Aryl- oder bicyclischen Heteroarylgruppe können vollständig ungesättigt, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein. Ein Oxo-Substituent an der bicyclischen Aryl- oder bicyclischen Heteroaryl-Komponente bedeutet, dass eines der Kohlenstoffatome mit einer Carbonylgruppe substituiert ist. Ein Thio-Substituent an der bicyclischen Aryl- oder bicyclischen Heteroaryl-Komponente bedeutet, dass eines der Kohlenstoffatome mit einer Thiocarbonylgruppe substituiert ist. Wenn eine Verbindung dieser Erfindung eine Komponente enthält, welche einen Heteroarylring enthält, enthält solch ein Heteroarylring keine O-O-, S-S- oder S-O-Bindungen in dem Ring.

[0022] Wenn L einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring darstellt, kann er vollständig ungesättigt, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein. Der Heteroarylring kann durch Kohlenstoff oder Stickstoff an T gebunden sein. Ein Oxo-Substituent am Heteroarylring bedeutet, dass eines der Kohlenstoffatome mit einer Carbonylgruppe substituiert ist. Ein Thio-Substituent am Heteroarylring bedeutet, dass eines der Kohlenstoffatome mit einer Thiocarbonylgruppe substituiert ist.

[0023] Der Alkylteil vom Alkyl, Alkoxy, Alkanoyloxy, Alkoxyethyl, Alkanoyloxyethyl, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamido, Carboalkoxy, Carboalkyl, Carboxyalkyl, Carboalkoxyalkyl, Alkanoylamino, N-Alkylcarbamoyl und N,N-Dialkylcarbamoyl, N-Alkanoylaminooxy, N,N-Dialkylaminoalkoxy schließt sowohl geradkettige, als auch verzweigte Kohlenstoffketten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ein. Der Alkenylteil von den Alkenyl-, Alkenoyloxyethyl-, Alkenyloxy-, Alkenylsulfonamido-Substituenten schließt sowohl geradkettige, als auch verzweigte Kohlenstoffketten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ein und eine oder mehrere Stellen von Nicht-Sättigung und alle möglichen konfigurativen Isomeren. Der Alkinylteil von den Alkinyl-, Alkinoyloxyethyl-, Alkinylsulfonamido-, Alkinyloxy-Substituenten schließt sowohl geradkettige, als auch verzweigte Kohlenstoffketten mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen ein und eine oder mehrere Stellen von Nicht-Sättigung. Carboxy wird definiert als ein $-CO_2H$ -Rest. Carboalkoxy mit 2-7 Kohlenstoffatomen wird definiert als ein $-CO_2R''$ -Rest, worin R'' einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt. Carboxyalkyl wird definiert als ein HO_2C-R''' -Rest, worin R''' einen zweiwertigen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt. Carboalkoxyalkyl wird definiert als ein $R''O_2C-R'''$ -Rest, worin R''' einen zweiwertigen Alkylrest darstellt und worin R'' und R''' zusammen 2-7 Kohlenstoffatome haben. Carboalkyl wird definiert als ein $-COR''$ -Rest, worin R'' einen Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellt.

tomen darstellt. Alkanoyloxy wird definiert als ein $-OCOR'$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. Alkanoyloxymethyl wird definiert als $R'CO_2CH_2$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. Alkoxymethyl wird definiert als $R'OCH_2$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. Alkylsulfinyl wird definiert als $R'SO$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. Alkylsulfonyl wird definiert als $R'SO_2$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. Alkylsulfonamido, Alkenylsulfonamido, Alkinylsulfonamido werden definiert als $R'SO_2NH$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 2–6 Kohlenstoffatomen oder einen Alkinylrest mit 2–6 Kohlenstoffatomen darstellt. N-Alkyl-carbamoyl wird definiert als $R'NHCO$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt. N,N-Dialkylcarbamoyl wird definiert als $R'R'NCO$ -Rest, worin R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt, R' einen Alkylrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellt und R' und R' gleich oder unterschiedlich sein können. Wenn X substituiert ist, wird es bevorzugt, dass es mono-, di- oder trisubstituiert ist, wobei mono- und disubstituiert am meisten bevorzugt wird. Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist, dass G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für Wasserstoff stehen. Es wird ebenfalls bevorzugt, dass x einen Phenylring darstellt, Z für $-NH-$ steht und $n=0$.

[0024] Het steht für einen heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-S-Oxid, Thiomorpholin-S,S-Dioxid, Piperidin, Pyrrolidin, Aziridin, Pyridin, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Thiazol, Thiazolidin, Tetrazol, Piperazin, Furan, Thiophen, Tetrahydrothiophen, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,3-Dioxolan, Tetrahydropyran und



welches gegebenenfalls mono- oder disubstituiert sein kann an Kohlenstoff durch $-R_6$, gegebenenfalls mono-substituiert an Stickstoff mit R_6 , gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an Kohlenstoff mit Hydroxy, $-N(R_6)_2$ oder $-OR_6$, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an Kohlenstoff mit $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ oder $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ und gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an einem gesättigten Kohlenstoff mit zweiwertigem $-O-$ oder $-O(C(R_6)_2)_sO-$ (Carbonyl- bzw. Ketalgruppen); in beiden Fällen, wenn Het mit $-O-($ Carbonyl) substituiert ist, kann die Carbonylgruppe hydriert werden. Het kann, wenn $q=0$, durch ein Kohlenstoffatom am heterocyclischen Ring an W gebunden sein, oder wenn Het einen Stickstoff enthaltenden Heterocyclus darstellt, welcher ebenfalls eine gesättigte Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung enthält, kann solch ein Heterocyclus durch den Stickstoff an Kohlenstoff gebunden sein, wenn W eine Bindung darstellt. Wenn $q=0$ und Het einen Stickstoff enthaltenden Heterocyclus darstellt, welcher ebenfalls eine ungesättigte Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung enthält, kann dieses Stickstoffatom des Heterocyclus an Kohlenstoff gebunden sein, wenn W eine Bindung darstellt und der sich ergebende Heterocyclus wird eine positive Ladung haben. Wenn Het mit R_6 substituiert ist, kann solch eine Substitution an einem Ringatom sein, oder im Fall eines Stickstoff enthaltenden Heterocyclus, welcher ebenfalls ein gesättigtes Kohlenstoffatomen enthält, kann solch ein Stickstoff mit R_6 substituiert sein, oder im Fall eines Stickstoff enthaltenden Heterocyclus, welcher ebenfalls ein ungesättigtes Kohlenstoff-Stickstoff enthält, kann solch ein Stickstoff mit R_6 substituiert sein, in welchem Fall der Heterocyclus eine positive Ladung tragen wird. Bevorzugte Heterocyclen schließen ein: Pyridin, 2,6-disubstituiertes Morpholin, 2,5-disubstituiertes Thiomorpholin, 2-substituiertes Imidazol, substituiertes Thiazol, Nsubstituiertes Imidazol, N-substituiertes 1,4-Piperazin, N-substituiertes Piperadin und N-substituiertes Pyrrolidin.

[0025] Aryl ist ein Phenylring, welcher gegebenenfalls mono-, dioder trisubstituiert sein kann mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxymethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino.

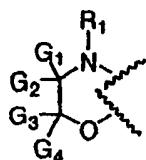
[0026] Phenyl wie hierin verwendet, betrifft einen 6-gliedrigen aromatischen Ring, gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert.

[0027] Die Verbindungen dieser Erfindung können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome ent-

halten; in solchen Fällen schließen die Verbindungen dieser Erfindung die einzelnen Diastereomere, die Racemate und die einzelnen R- und S-Enantiomere davon ein. Einige der Verbindungen dieser Erfindung können eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten; in solchen Fällen schließen die Verbindungen dieser Erfindung jede der möglichen Konfigurationsisomere, als auch Gemische dieser Isomere ein. Wenn eine Verbindung dieser Erfindung eine Komponente enthält, welche den gleichen Substituenten mehr als einmal enthält (zum Beispiel wenn R₁ für -NR₆R₆) steht, kann jeder Substituent (in diesem Beispiel R₆) gleich oder unterschiedlich sein. [0028] X steht vorzugsweise für gegebenenfalls substituiertes Aryl. n ist vorzugsweise 0. Z steht vorzugsweise für -NH-. Das Heteroatom an der 1-Position des tricyclischen Ringsystems ist vorzugsweise Stickstoff. Das Heteroatom an der 4-Position des tricyclischen Ringsystems ist vorzugsweise Sauerstoff. G₁, G₂, G₃ und G₄ stehen vorzugsweise für Wasserstoff. R₁ wird vorzugsweise ausgewählt aus H, R₂C(O)- und R₁₁-CH₂, wo R₂ und R₁₁ wie oben definiert sind.

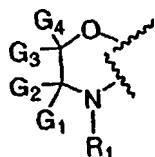
[0029] Bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung werden unten beschrieben. Außer wie unten anderweitig angezeigt, sind die Substituenten wie oben definiert.

[0030] A. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



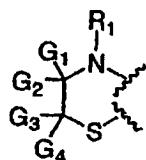
darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0031] B. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



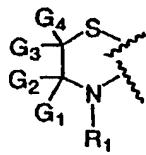
darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0032] C. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



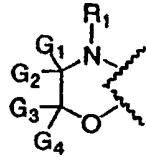
darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0033] D. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



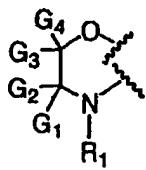
darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0034] E. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



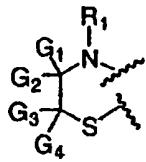
darstellt, G₁, G₂, G₃ und G₄ für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0035] F. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



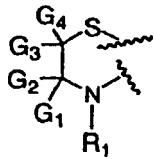
darstellt, G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0036] G. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



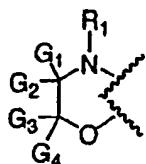
darstellt, G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0037] H. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



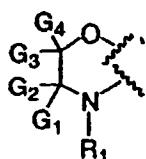
darstellt, G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0038] I. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



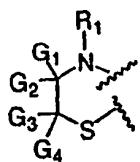
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)-$ und $R_{11}-CH_2-$; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0039] J. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, x Aryl darstellt und A" die Komponente



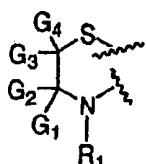
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)-$ und $R_{11}-CH_2-$; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0040] K. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



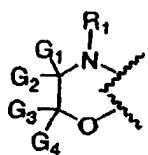
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)-$ und $R_{11}-CH_2-$; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0041] L. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



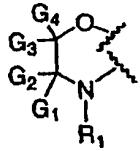
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)-$ und $R_{11}-CH_2-$; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0042] M. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



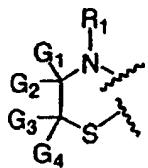
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)$ – und $R_{11}-CH_2-$; G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0043] N. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, x Aryl darstellt und A" die Komponente



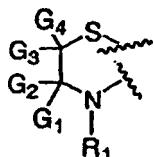
darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)$ – und $R_{11}-CH_2-$; G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0044] O. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, x Aryl darstellt und A" die Komponente



darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)$ – und $R_{11}-CH_2-$; G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0045] P. Verbindung gemäß Formel (I), worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



darstellt, R_1 ausgewählt wird aus H, $R_2C(O)$ – und $R_{11}-CH_2-$; G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0046] Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung schließen ein:

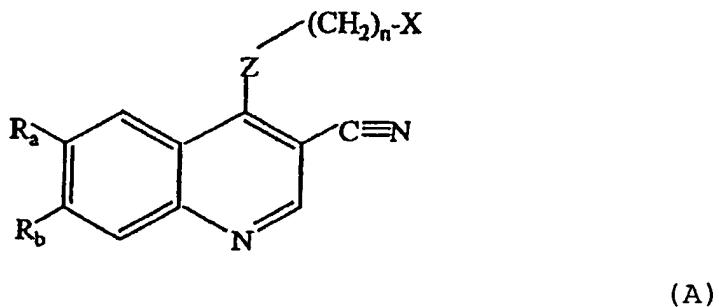
9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 1-[(2E)-4-Chlor-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 1-[(2E)-4-Brom-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)-2-butenoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butanoyl]-2,3-dihydro-1N-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 1-(4-Chlorbutyl)-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 9-(2,4-Dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril;
 4-(4-Chlorbutyl)-9-(2,4-dichloranilino)-3,4-dihydro-2H[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril; und
 9-(2,4-Dichloranilino)-4-[4-(4-ethyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0047] Die Erfindung schließt ein Verfahren für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon ein, durch:

- (a) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (I), worin A", X, n und Z wie oben definiert sind, in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, durch Zugabe einer Säure;
- (b) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (I), worin A", X, n und Z wie oben definiert sind, wo R_1 in A" Wasserstoff darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, durch bekannte Verfahren in eine Verbindung mit der Formel (I), worin A", X, n und Z wie oben definiert sind, wo R_1 in A" etwas anderes darstellt als Wasserstoff, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

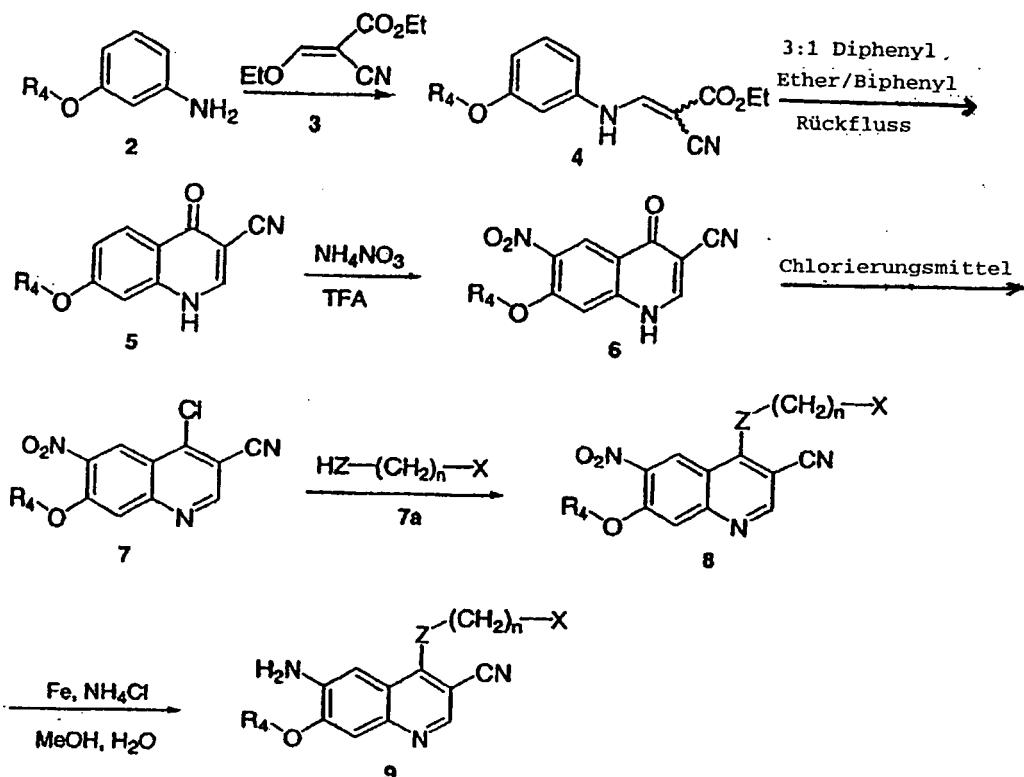
(c) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (A)



worin X, n und Z wie oben definiert sind und eines von R_a und R_b für -NH₂ steht, während das andere von R_a und R_b für -OH oder -SH steht, durch bekannte Verfahren in eine Verbindung mit der Formel (I), worin A", X, n und Z wie oben definiert sind, worin R₁ Wasserstoff darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

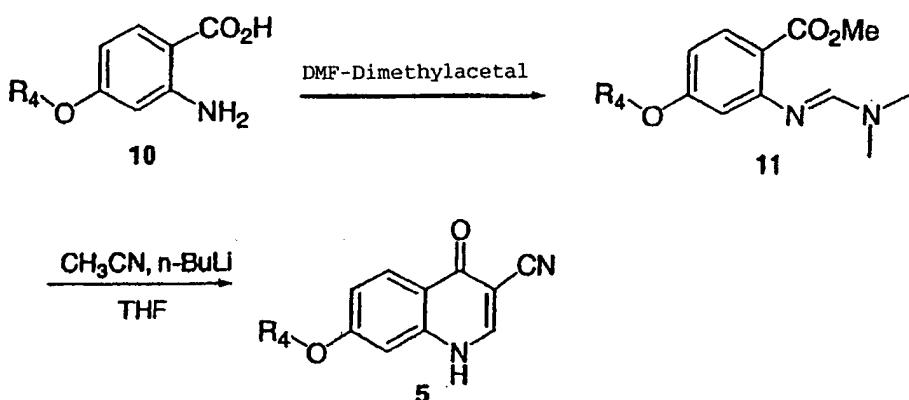
[0048] Die Verbindungen dieser Erfindung können aus im Handel erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden, oder Ausgangsmaterialien, welche unter Verwendung von Verfahren der Literatur hergestellt werden können. Spezieller wird die Herstellung von Verbindungen und Zwischenverbindungen dieser Erfindung, 4-substituierte Chinolin-3-carbonitrile **9** unten in Fließdiagramm **1** beschrieben, wo X, n und Z wie hierin vorher beschrieben sind. Die Kondensation von substituierten Anilinen **2** und 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester **3** durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmitteln ergibt Ester **4**, worin R₄ eine Methyl- oder eine Ethylgruppe darstellt. Thermische Cyclisierung von Estern **4** in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile **5**, welche auch in der 4-Hydroxy-chinolin tautomeren Form vorkommen können. Nitrierung von 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitriilen **5** in Trifluoressigsäure (TFA) mit Ammoniumnitrat bei Raumtemperatur ergibt die Nitroverbindungen **6**. Nitroverbindungen **6** werden mit Chlorierungsreagens refluxiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphoroxychlorid, Oxalychlorid, Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, um 4-Chlorverbindungen **7** vorzusehen. Kondensation von 4-Chlorverbindungen **7** mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel HZ-(CH₂)_n-X **7a**, wo Z, X und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte 6-Nitro-chinolin-3-carbonitrile **8**. Diese Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent von Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln beschleunigt werden, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden von Basen wie Trialkylaminen, Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, welches Tetrahydrofuran (THF), Natrium oder Kaliumalkoxide einschließt, in Alkohollösungsmitteln, welche Ethanol und Ähnliches einschließen. Reduktion von 4-substituierten 6-Nitro-chinolin-3-carbonitriilen **8** mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht 4-substituierte 7-Alkoxy-6-amino-chinolin-3-carbonitrile **9** vor. Alternativ können Reagenzien wie Zinnchlorid und Ähnliches verwendet werden.

Fließdiagramm 1



[0049] Die 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile **5** können auf einem alternativen Weg wie unten in Fließdiagramm **2** beschrieben hergestellt werden. Umsetzung von Anthranilinsäuren **10**, wo R_4 wie hierin vorher definiert ist, mit Dimethylformamid-Dimethylacetal (DMF-Dimethylacetal) mit oder ohne einem inerten Lösungsmittel ergibt Ester **11** als Zwischenverbindungen. Die Umsetzung der Ester **11** Zwischenverbindungen mit dem Lithiumanion von Acetonitril, hergestellt unter Verwendung einer Base, welche n-Butyllithium (n-BuLi) oder Ähnliches einschließt, in einem inerten Lösungsmittel, welches Tetrahydrofuran (THF) einschließt, ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile **5**.

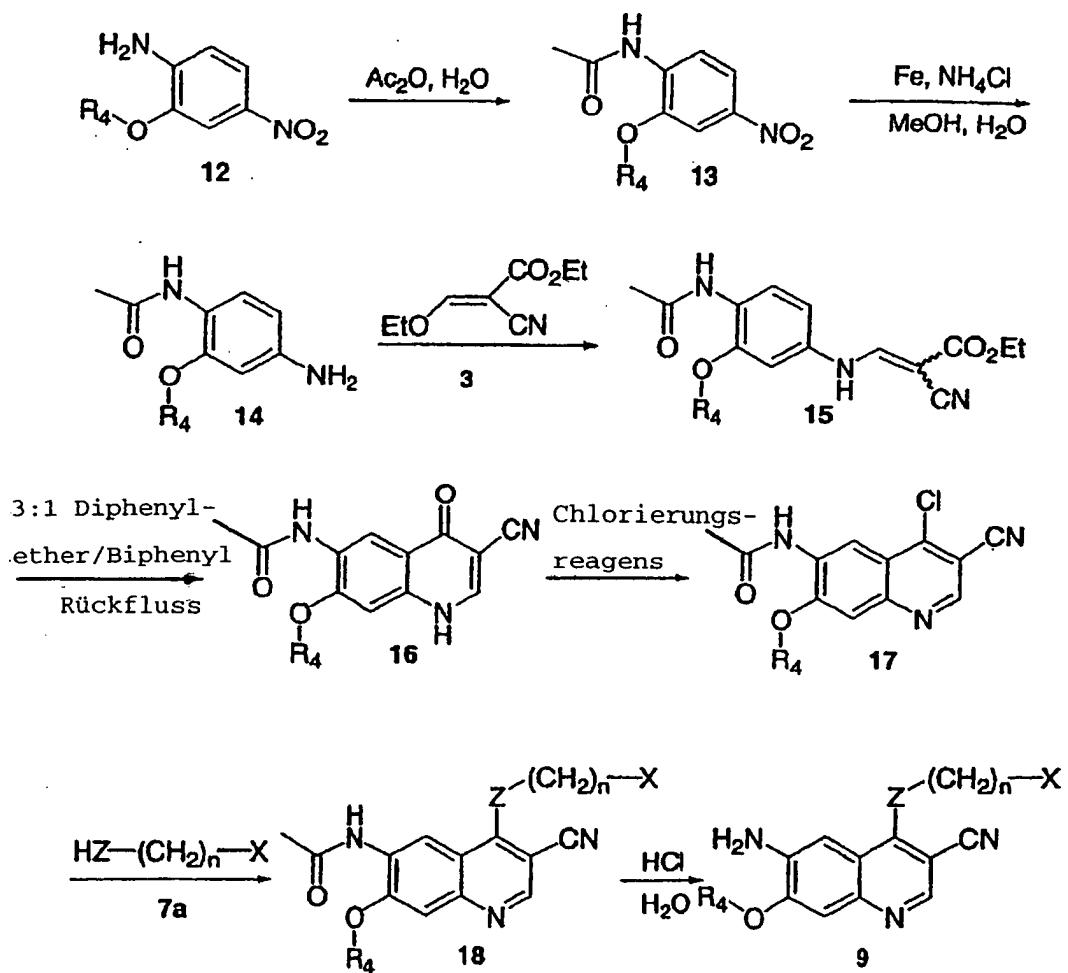
Fließdiagramm 2



[0050] Verbindungen der Formel **9**, welche wichtige Zwischenverbindungen für die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung sind, werden auf einem alternativen Weg, wie unten in Fließdiagramm **3** beschrieben hergestellt, wo R_4 , Z, n und X wie hierin vorher definiert sind. Acetylierung von Nitroanilinen **12** mit Essigsäureanhydrid (Ac_2O) und Wasser bei Raumtemperatur ergibt Nitroverbindungen **13**. Reduktion von Nitroverbindungen **13** mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht Aniline **14** vor. Die Kondensation von Anilinen **14** und 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester **3** durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmittel ergibt Ester **15**. Thermische Cyclisierung von Estern **15** in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile **16**. Chlorierung von 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrilen **16** in refluxierendem Chlorierungsreagens, ausgewählt aus Phos-

phoroxychlorid und Oxalylchlorid sieht 4-Chlor-chinoline **17** vor. Kondensation von 4-Chlor-chinolinen **17** mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel $HZ-(CH_2)_n-X$ **7a**, worin Z, X und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte 6-Acetamido-chinolin-3-carbonitrile **18**. Die Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent von Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln beschleunigt werden, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden solcher Basen wie Trialkylamine, Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, welches Tetrahydrofuran (THF), Natrium oder Kaliumalkoxide in Alkohollösungsmitteln einschlieft, welche Ethanol und Ähnliches einschließen. Hydrolyse von 4-substituierten 6-Acetamido-chinolin-3-carbonitrilen **18** in wässriger Salzsäure ergibt 4-substituierte 6-Amino-chinolin-3-carbonitrile **9**, wo R_4 , Z, n und X wie hierin vorher definiert sind.

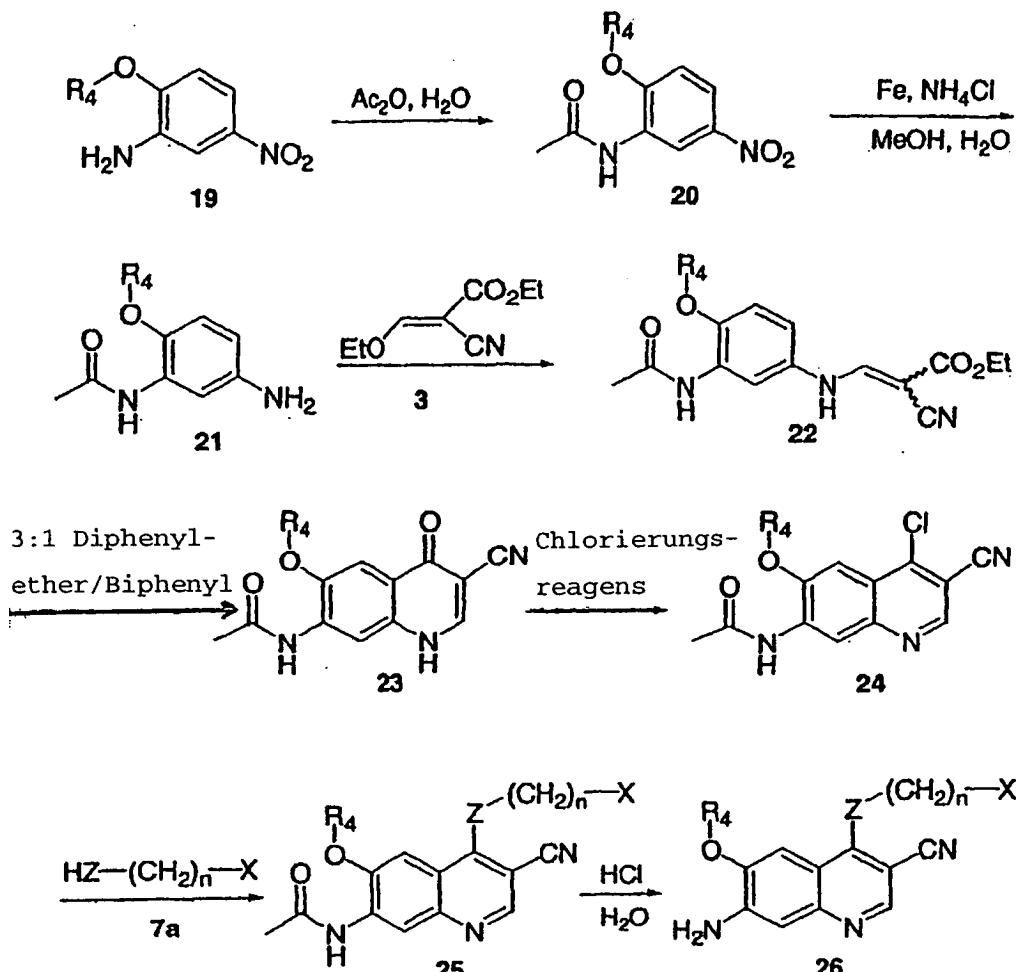
Fließdiagramm 3



[0051] Die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung, welche durch Verbindungen der Formel 26 umfasst werden, welche wichtige Zwischenverbindungen für die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung sind, wird unten in Fließdiagramm 4 beschrieben, wo Ra, Z, n und X wie hierin vorher definiert sind. Acetylierung von Nitroanilinen **19** mit Essigsäureanhydrid (Ac_2O) und Wasser bei Raumtemperatur ergibt Nitroverbindungen **20**. Reduktion von Nitroverbindungen **20** mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht Aniline **21** vor. Die Kondensation von Anilinen **21** und 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester **3** durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmittel ergibt Ester **22**. Thermische Cyclisierung von Estern **22** in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitrile **23**. Chlorierung von 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonitrilen **23** in refluxierendem Chlorierungsreagens, ausgewählt aus Phosphoroxychlorid und Oxalylchlorid, ergibt 4-Chlor-chinoline **24**. Kondensation von 4-Chlor-chinolinen **24** mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel $HZ-(CH_2)_n-X$ **7a**, worin Z, x und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte Chinolin-3-carbonitrile **25**. Diese Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent von Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln beschleunigt werden, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden solcher Basen wie Trialkylamine, Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel einschließen, welche Tetrahydrofuran (THF) und Ähnliches, Natrium oder Kalium einschließen.

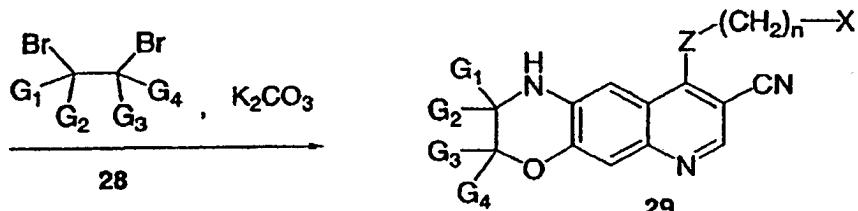
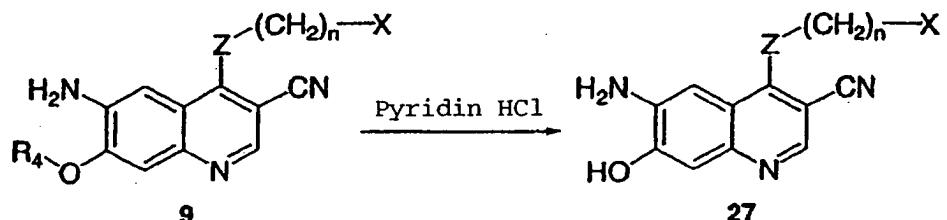
umalkoxide in Alkohollösungsmitteln einschließt, welche Ethanol und Ähnliches einschließen. Hydrolyse von 4-substituierten 7-Acetamido-chinolin-3-carbonitrilen **25** in wässriger Salzsäure ergibt 4-substituierte 7-Amino-chinolin-3-carbonitrile **26**.

Fließdiagramm 4



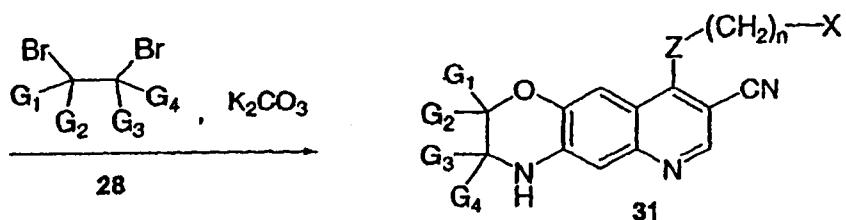
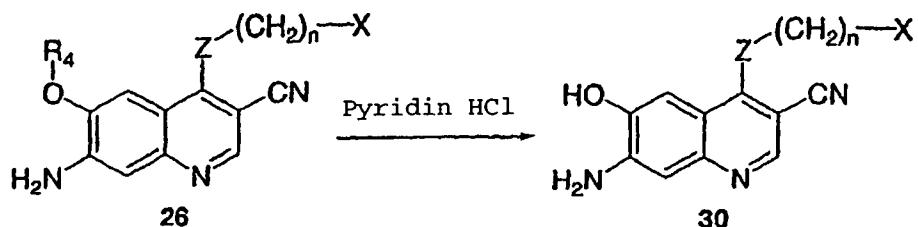
[0052] Die Herstellung von Verbindungen und Zwischenverbindungen dieser Erfindung, welche durch die Formel 29 umfasst werden, wird unten in Fließdiagramm 5 beschrieben, wo Ra , Z , n , x , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie hierin vorher definiert sind. Dealkylierung von 4-substituierten 7-Alkoxy-6-amino-chinolin-3-carbonitrilen **9** wird durch Erhitzen mit überschüssiger Menge an Pyridiniumhydrochlorid erreicht, um 4-substituierte 6-Amino-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitrile **27** zu ergeben. In jenen Fällen, wo X von 4-substituierten 7-Alkoxy-6-amino-chinolin-3-carbonitrilen **9** für ein Aryl, Heteroaryl, bicyclisches Aryl oder bicyclisches Heteroaryl steht, welches mit einer Methoxy- oder einer Ethoxygruppe substituiert ist, kann das Produkt 4-substituierte 6-Amino-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitrile **27** ein Gemisch sein, welches mono-dealkylierte und bi-dealkylierte Verbindungen enthält. Das Gemisch kann durch Säulenchromatographie getrennt werden, um das gewünschte Produkt 4-substituierte 6-Amino-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitrile **27** zu ergeben, wo nur das 7-Alkoxy von 4-substituierten 7-Alkoxy-6-amino-chinolin-3-carbonitrilen **9** dealkyliert ist. Kondensation von 4-substituierten 6-Amino-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitrilen **27** mit Dibromiden **28**, wo R_4 , Z , n , x , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie hierin vorher definiert sind, in Alkohollösungsmitteln einschließlich 2-Ethoxyethanol, in Gegenwart von Kaliumcarbonat, ergibt die tricyclischen Verbindungen 2,3-Dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile **29** dieser Erfindung.

Fließdiagramm 5

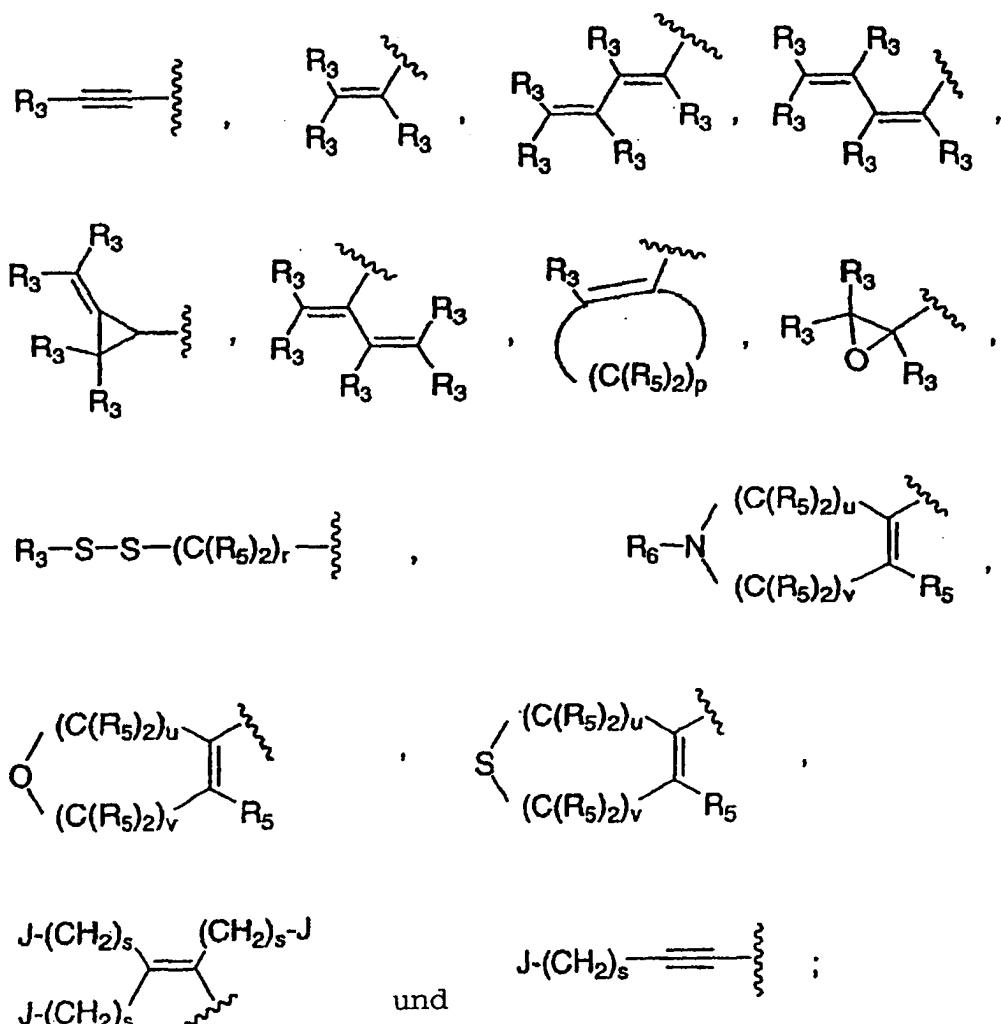


[0053] Unter Verwendung ähnlicher Verfahren, wie in Fließdiagramm 5a gezeigt, können die Zwischenverbindungen 4-substituierte 6-Alkoxy-7-amino-chinolin-3-carbonitrile **26** in 3,4-Dihydro-2H[1,4]oxazino[2,3-g]-chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung **31** umgewandelt werden.

Fließdiagramm 5a



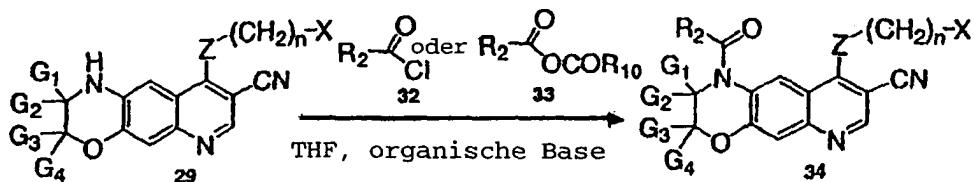
[0054] Die Herstellung der tricyclischen Verbindungen dieser Erfindung, umfasst durch 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile der Formel 34, wird unten in Fließdiagramm 6 beschrieben, wo Z, n, X, G₁, G₂, G₃ und G₄ wie hierin vorher definiert sind. Rio steht für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (vorzugsweise Isobutyl) und R₂- stellt einen Rest dar, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



worin R_6 , R_3 , R_5 , J , s , r , u und v wie hierin vorher definiert sind.

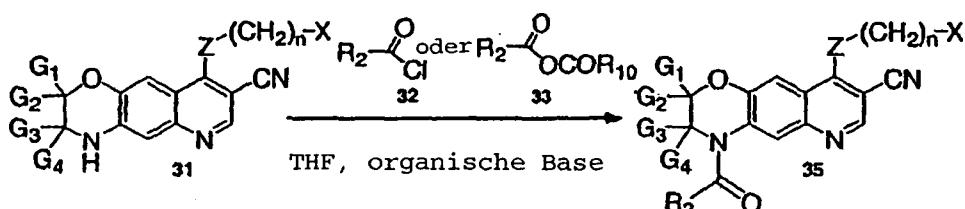
[0055] Gemäß den in Fließdiagramm 6 skizzierten Umsetzungen ergibt Acylierung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **29** mit entweder Säurechloriden der Formel 32 oder gemischten Anhydriden der Formel 33 (welche aus den entsprechenden Carbonsäuren hergestellt werden) in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart einer organischen Base, ausgewählt aus Pyridin, Triethylamin $[(C_2H_5)_3N]$, N,N-Diisopropylethylamin und N-Methylmorpholin und Ähnlichem, 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile **34**. In jenen Fällen, wo die Säurechloride **32** oder die gemischten Anhydride **33** ein asymmetrisches Kohlenstoffatom haben, können sie als das Racemat oder als das einzelne R- oder S-Enantiomer verwendet werden, wobei sich die Verbindungen dieser Erfindung in den racemischen oder R- bzw. S-optisch aktiven Formen befinden. In jenen Fällen, wo Ra primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, müssen die Aminogruppen vor Anhydrid- oder Säurechloridbildung geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf tert.-Butoxycarbonyl (BOC)- und Benzylloxycarbonyl (CBZ)-Schutzgruppen und Ähnliche. Die BOC-Schutzgruppe kann durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure (TFA) von den Endprodukten entfernt werden, während die CBZ-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. In jenen Fällen, wo Ra Hydroxylgruppen enthält, können die Hydroxylgruppen gegebenenfalls vor Behandlung mit einem Anhydrid oder Säurechlorid Schutz erfordern. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf t-Butyldimethylsilyl-, Tetrahydropyranyl- oder Benzyl-Schutzgruppen. t-Butyldimethylsilyl- und Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen können von den Endprodukten durch Behandlung mit einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure entfernt werden, während die Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. In jenen Fällen, bei Zwischenverbindungen 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **29**, wo X primäre oder sekundäre Aminogruppen oder Hydroxylgruppen enthält, kann es notwendig sein, diese Gruppen vor der Umsetzung mit Säurechloriden **32** oder gemischten Anhydriden **33** zu schützen. Die gleichen Aminoder Alkoholschutzgruppen, wie oben beschrieben, können verwendet werden und sie können wie vorher beschrieben von den Produkten entfernt werden.

Fließdiagramm 6



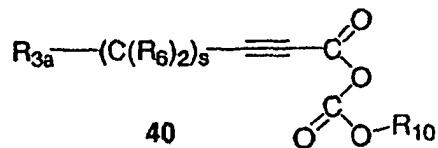
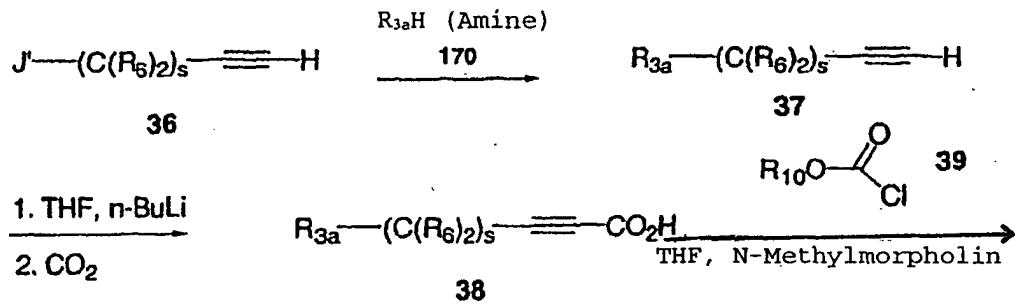
[0056] Auf ähnliche Weise können 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile der Formel 31 in 4-substituierte 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile der Formel 35 umgewandelt werden, wie in Fließdiagramm 6a gezeigt. In jenen Fällen, bei Zwischenverbindungen 3,4-Dihydro-2H-[1,4]-oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitriilen 31, wo X primäre oder sekundäre Aminogruppen oder Hydroxylgruppen enthält, kann es notwendig sein, diese Gruppen vor Umsetzung mit Säurechloriden 32 oder gemischten Anhydriiden 33 zu schützen. Die gleichen Amin- oder Al-koholschutzgruppen wie oben beschrieben können verwendet werden und sie können wie vorher beschrieben von den Produkten entfernt werden.

Fließdiagramm 6a



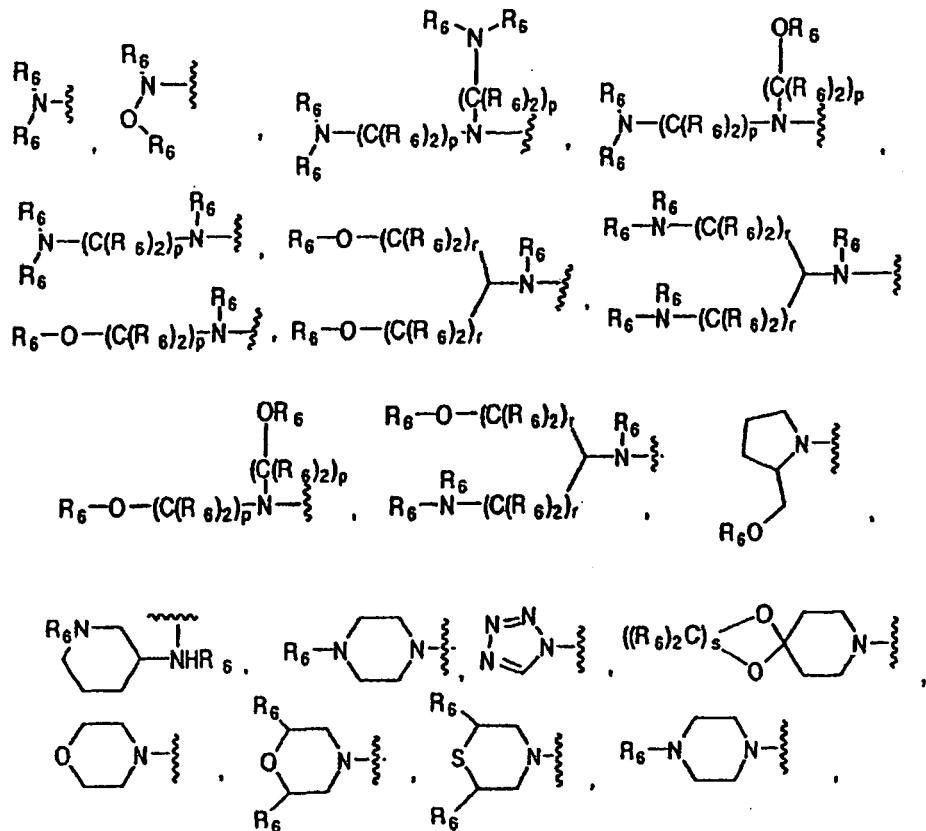
[0057] Um einige der Verbindungen dieser Erfindung herzustellen, sind bestimmte Amine und gemischte Anhydride erforderlich; diese werden wie in dem folgenden Fließdiagramm 7 unten skizziert hergestellt, worin R_{3a} , R_6 , R_{10} , J' und s wie hierin vorher definiert sind, unter der Bedingung, dass $R_{3a}H$ ein Amin darstellt. Umsetzung von Aminen 170, $R_{3a}H$ mit substituierten Alkinen 36 wird durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) oder N,N-Dimethylformamid (DMF) oder unter Verwendung von Kalium oder Cäsiumcarbonat in Aceton erreicht, um Aminoalchine 37 zu ergeben. Die Temperatur und Dauer des Erhitzens wird von der Reaktivität der Alkine 36 abhängen; längere Umsetzungszeiten und höhere Temperaturen können erforderlich sein, wenn s größer als 1 ist. Einige repräsentative R_{3a} -Komponenten von Aminen 170, $R_{3a}H$ werden unten in Liste A gezeigt, worin R_6 , p und r wie oben definiert sind. Die Amine 170, $R_{3a}H$ sind kommerziell erhältlich, in der Chemieliteratur bekannt oder können durch einfache Verfahren hergestellt werden, die nach Stand der Technik gut bekannt sind. In einigen Fällen können Amine 170, $R_{3a}H$ ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome haben; und sie können als Racemat verwendet werden, oder sie können gespalten und als einzelne R- oder S-Enantiomere verwendet werden, in welchem Fall die Verbindungen dieser Erfindung sich in den racemischen, bzw. optisch aktiven Formen befinden werden. Behandlung von Aminoalkinen 37 mit einem Alkylolithiumreagens wie n-Butyllithium (n-BuLi), gefolgt von Löschen mit einer Atmosphäre aus trockenem Kohlendioxid (CO_2), sieht Alkinsäuren der Formel 38 vor. Diese können in die gemischten Anhydride der Formel 40 unter Verwendung eines Reagenzes wie Isobutylchlorformat in einem inertnen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin umgewandelt werden. Diese Aashydride können dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung wie in den obigen Fließdiagrammen beschrieben herzustellen.

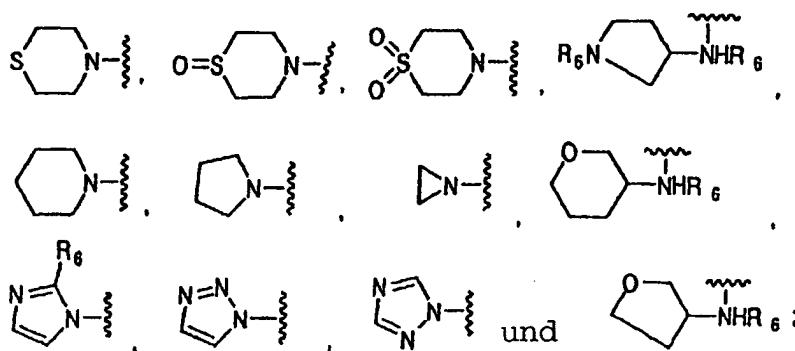
Fließdiagramm 7



[0058] R_{3a} -(repräsentative Komponenten) von Aminen **170**, $R3aH$

Liste A

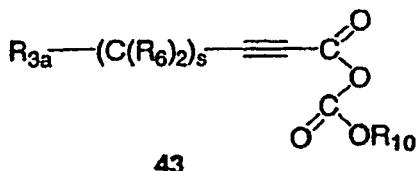
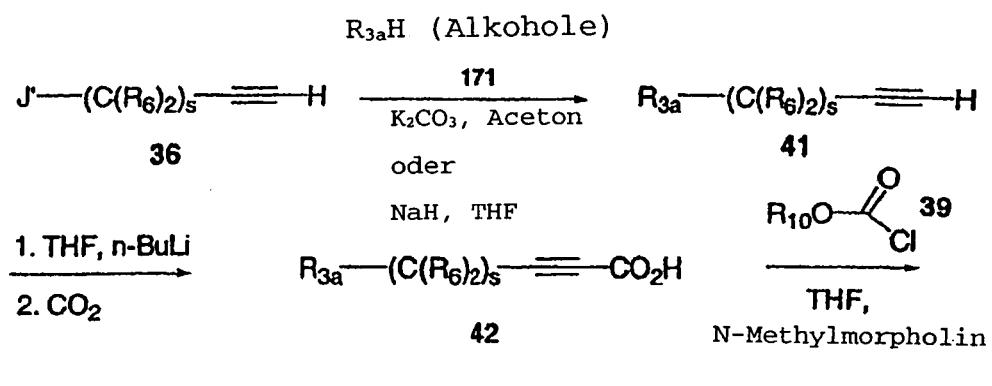




[0059] Um einige der Verbindungen dieser Erfindung herzustellen, sind bestimmte Alkohole und gemischte Anhydride erforderlich; dieser werden wie unten in Fließdiagramm 7a skizziert hergestellt, worin R_{3a} , R_6 , R_{10} , J' und s wie oben definiert sind, mit Alkoholen **171**, $R_{3a}H$. Umsetzung von Alkoholen **171**, $R_{3a}H$ mit Alkinen **36** wird unter Verwendung von Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) oder anderer nicht-nucleophiler Base wie Kalium oder Cäsiumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Aceton oder N,N-Dimethylformamid erreicht, um Alkoxyalkine **41** zu ergeben. In einigen Fällen kann der Alkohol $R_{3a}H$ auch das Lösungsmittel der Umsetzung sein. Einige repräsentative R_{3a} -Komponenten von Alkoholen **171**, $R_{3a}H$ werden unten in Liste B gezeigt, wo R_6 , P und r wie oben definiert sind. Die Alkohole **171**, $R_{3a}H$ sind im Handel erhältlich, sind in der Chemieliteratur bekannt oder können durch einfache Verfahren hergestellt werden, die nach Stand der Technik gut bekannt sind. In einigen Fällen können diese Alkohole ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome haben; sie können als Racemat verwendet werden oder sie können gespalten und als die einzelnen R- oder S-Enantiomere verwendet werden, in welchem Fall die Verbindungen dieser Erfindung die racemischen bzw. optisch aktiven Formen haben werden. Behandlung von Alkoxyalkinen **41** mit einem Alkylolithiumreagens wie n-Butyllithium (n-BuLi), gefolgt von Löschen mit einer Atmosphäre aus trockenem Kohlendioxid, sieht die Carbonsäuren der Formel **42** vor. Diese können in gemischte Anhydride der Formel **43** unter Verwendung eines Reagens wie Isobutylchlorformat in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin umgewandelt werden. Diese Anhydride können dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung wie in den obigen Fließdiagrammen beschrieben herzustellen.

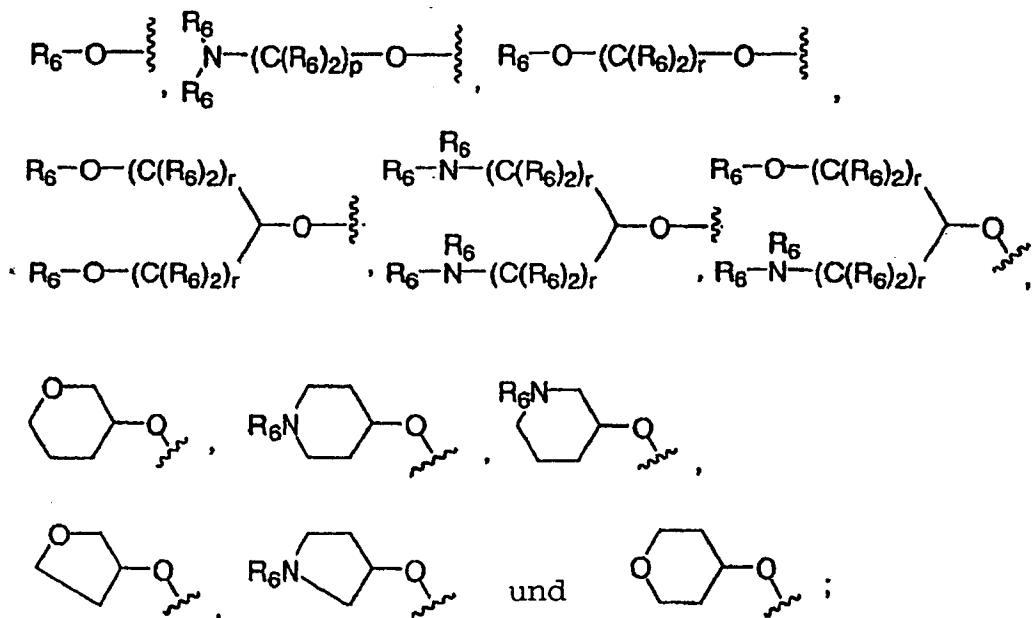
[0060]

Fließdiagramm 7a



R_{3a} -(repräsentative Komponenten) von Alkoholen **171**, R_aH

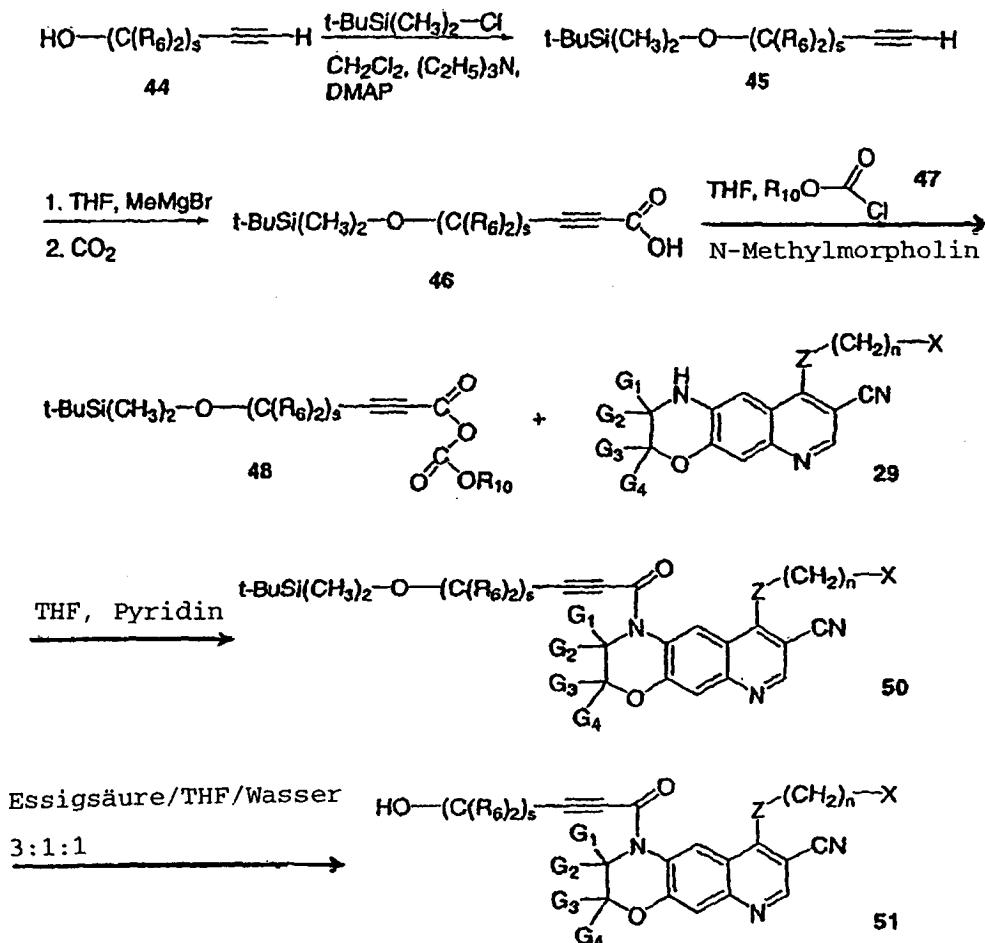
Liste B



[0061] Wie in Fließdiagramm 8 unten skizziert, worin G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_6 , R_{10} , x , Z , n und s wie oben definiert sind, können Alkohole **44** mit zum Beispiel einer t-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe durch Umsetzung mit dem jeweiligen Silylchlorid in Methylchlorid (CH_2Cl_2) in Gegenwart von Triethylamin und 4-N,N-Dimethylamino-pyridin (DMAP) geschützt werden. Die sich ergebenden geschützten Alkohole **45** können in die acetylenischen Grignard-Reagenzien umgewandelt werden, welche ihrerseits unter einer Atmosphäre aus trockenem Kohlen-dioxid gehalten werden, um die Carbonsäuren **46** zu ergeben. Wie oben beschrieben, können die Carbonsäuren **46** in die gemischten Anhydride **48** umgewandelt werden, welche bei Umsetzung mit den 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **29** die entsprechenden Amide **50** ergeben. Im Endschritt der Sequenz wird die Silylschutzgruppe durch Behandeln mit Säure in einem protischen Lösungsmittel entfernt, um 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile, dargestellt durch Formel 51 zu ergeben.

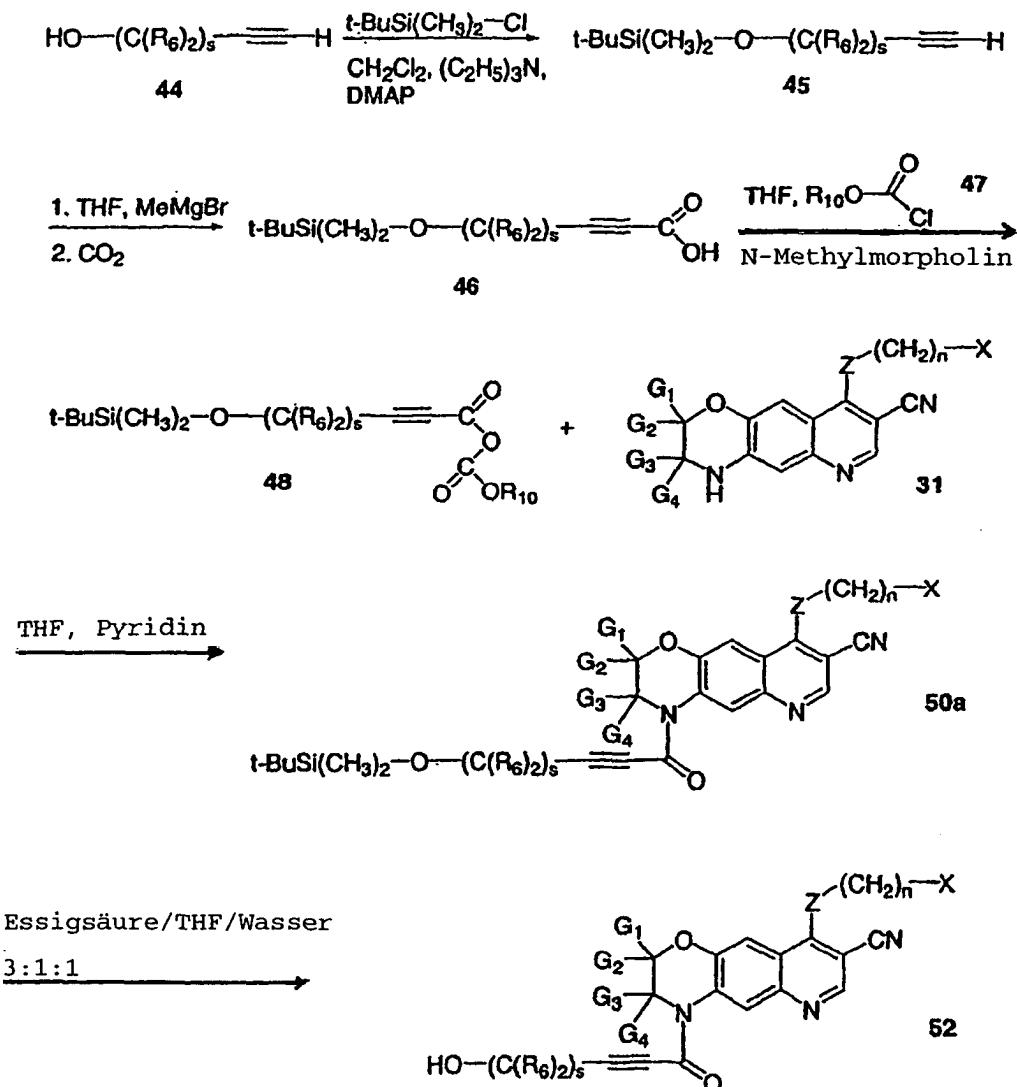
[0062]

Fließdiagramm 8



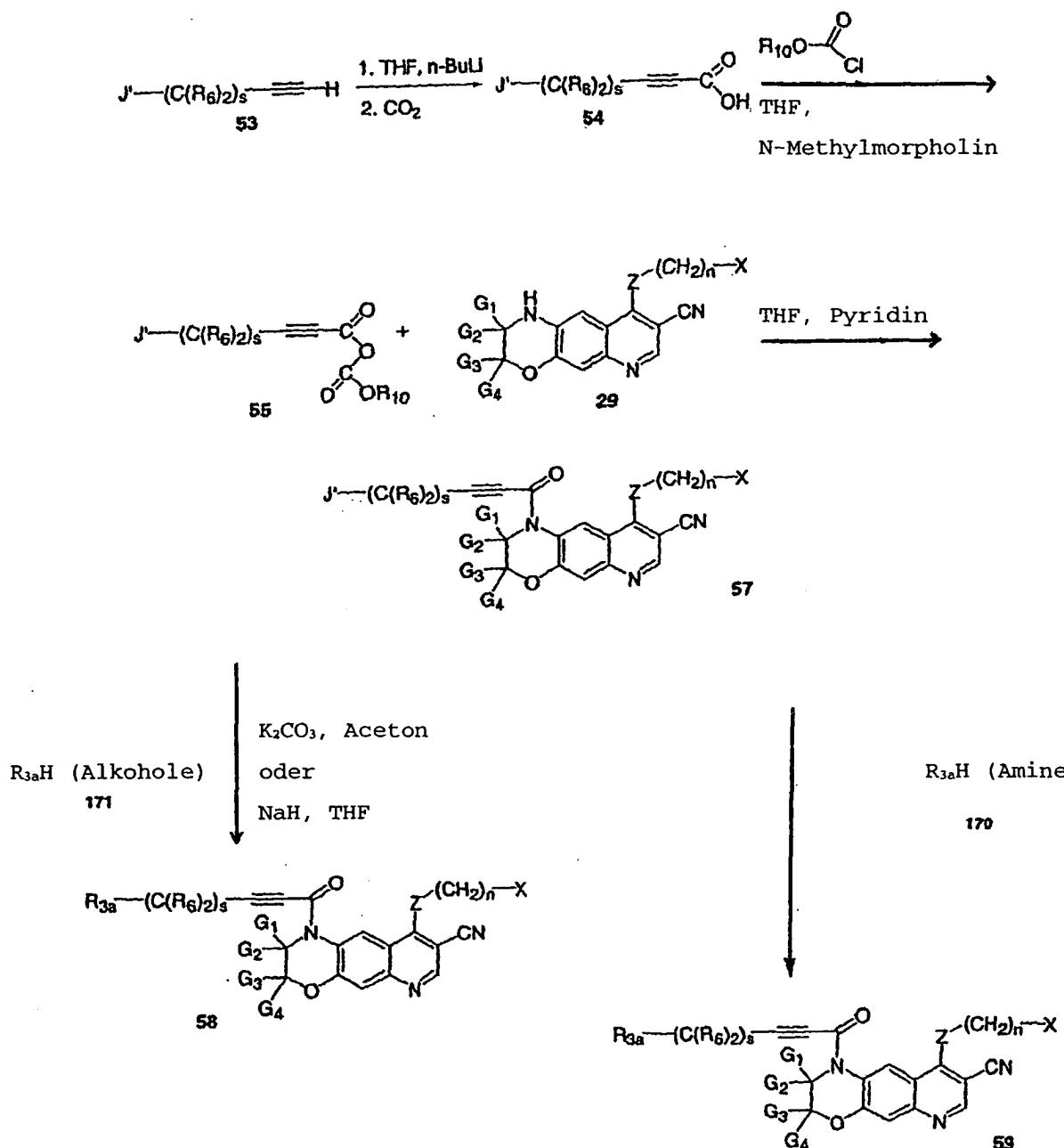
Auf gleiche Weise wie Fließdiagramm 8 können die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile **52** wie in Fließdiagramm 8a gezeigt hergestellt werden.

Fließdiagramm 8a

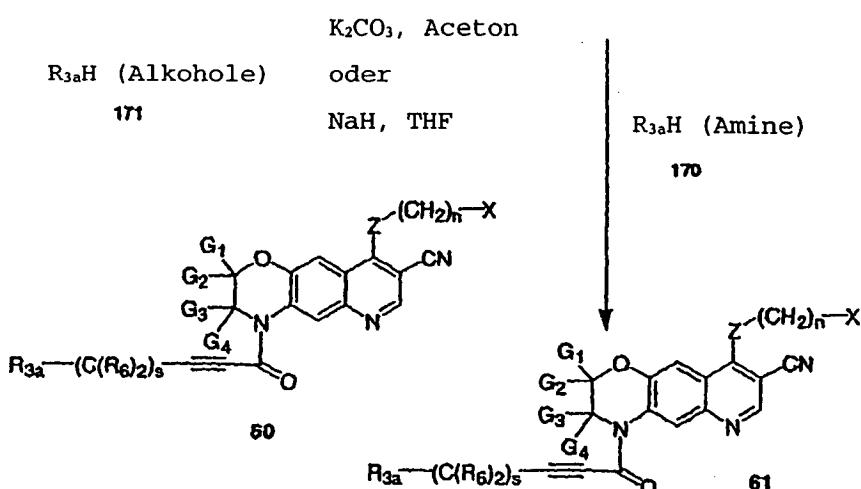
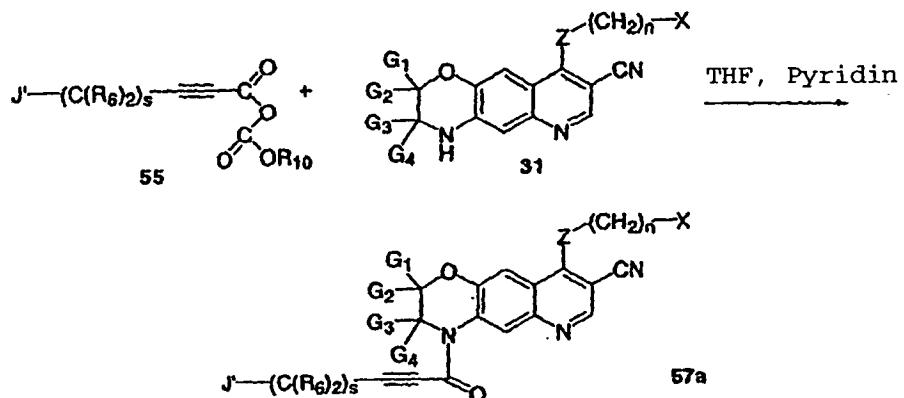
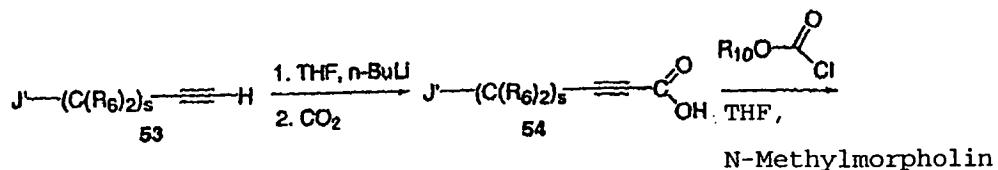


[0063] Verbindungen dieser Erfindung werden ebenfalls wie unten in Fließdiagramm 9 gezeigt hergestellt, worin R_{3a} , G_1 , G_2 , G_4 , R_6 , R_{10} , J' , X , Z , n und s wie oben definiert sind, unter der Bedingung, dass R_{3a}H ein Amin **170** oder einen Alkohol **171** darstellt. Behandlung von substituierten Alkinen **53** mit einem Alkylolithiumreagens bei niedrigen Temperaturen, gefolgt von Löschen mit einer Atmosphäre aus trockenem Kohlendioxid, sieht die Carbonsäuren der Formel 54 vor. Diese können durch Verwenden eines Reagens wie Isobutylchlorformat in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin in gemischte Anhydride der Formel 55 umgewandelt werden. Diese Anhydride können dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung durch die Umsetzung mit 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen der in den Fließdiagrammen oben beschrieben Formel 29 herzustellen. Die Umsetzung der Alkohole **171**, R_{3a}H und Amide **57** wird unter Verwendung von Natriumhydrid oder anderer nicht-nucleophiler Base in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid erreicht, um 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Ether **58**. In einigen Fällen kann der Alkohol **171**, R_{3a}H auch das Lösungsmittel der Umsetzung sein. Repräsentative R_{3a} -Komponenten von Alkoholen werden in Liste B gezeigt. Die Umsetzung von Amiden **57** mit einem Amin **170** R_{3a}H ergibt 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch Amine **59**, wird durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid oder unter Verwendung von Kalium oder Cäsiumcarbonat in Aceton erreicht. Die Temperatur und Dauer des Erhitzens wird von der Reaktivität von Amiden **57** abhängen; längere Umsetzungszeiten und höhere Temperaturen können erforderlich sein, wenn s größer als 1 ist.

Fließdiagramm 9

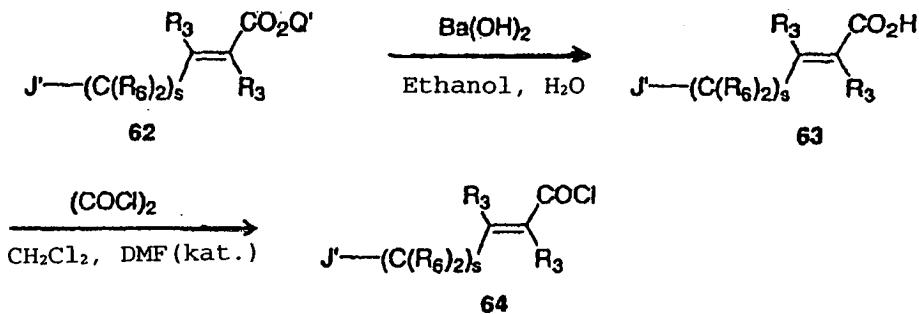


Fließdiagramm 9a

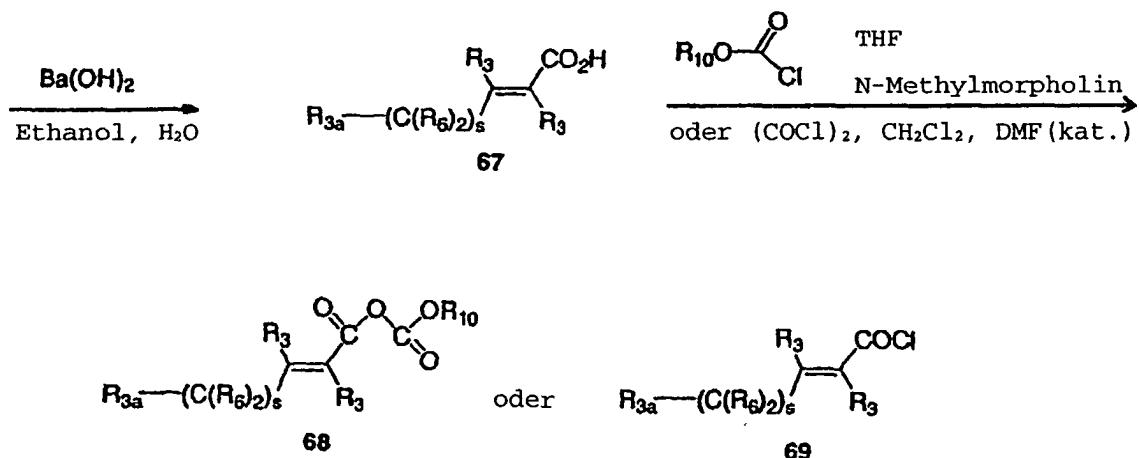
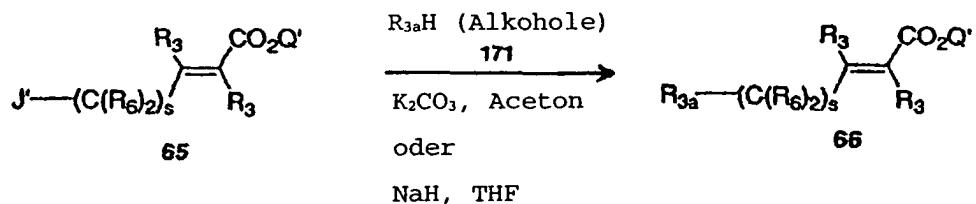


[0065] Andere Carbonsäurechloride und Anhydride, welche benötigt werden, um einige der Verbindungen dieser Erfindung herzustellen, können wie unten in Fließdiagramm 10, 10a und 10b gezeigt R_6 , R_s , R_{10} , Z , Q' , J' und s wie hergestellt werden, worin R_{3a} , oben definiert sind. Die Ester 62, 66 oder 71 können mit einer Base wie Bariumhydroxid $[\text{Ba}(\text{ON})_2]$ hydrolysiert werden, um die jeweiligen Carbonsäuren 63, 67 oder 72 zu ergeben. Diese Säuren können in die jeweiligen Carbonsäurechloride 64 oder 69 unter Verwendung von Oxalylchlorid und katalytischem N,N-Dimethylformamid in einem inerten Lösungsmittel oder entsprechend gemischten Anhydriden 68 oder 73 unter Verwendung von Isobutylchlorformat und einer organischen Base wie N-Methylmorpholin umgewandelt werden. Die Abgangsgruppe J' in Estern, dargestellt durch Formel 65 und 70, kann durch die Amine 170, R_{3a}H oder die Alkohole 171, R_{3a}H unter Verwendung von vorher beschriebenen Verfahren ersetzt werden, um Zwischenverbindungsether 66, bzw. Amine 71 zu ergeben. Repräsentative R_{3a} -Komponenten von Aminen 170 und Alkoholen 171 werden in Liste A und Liste B gezeigt, worin R_6 , p und r wie oben definiert sind. Die Carbonsäurechloride 64 und 69 und die Anhydride 68 und 73 können verwendet werden, um einige der Verbindungen dieser Erfindung durch Verwenden der hierin oben in den Fließdiagrammen skizzierten Verfahren herzustellen.

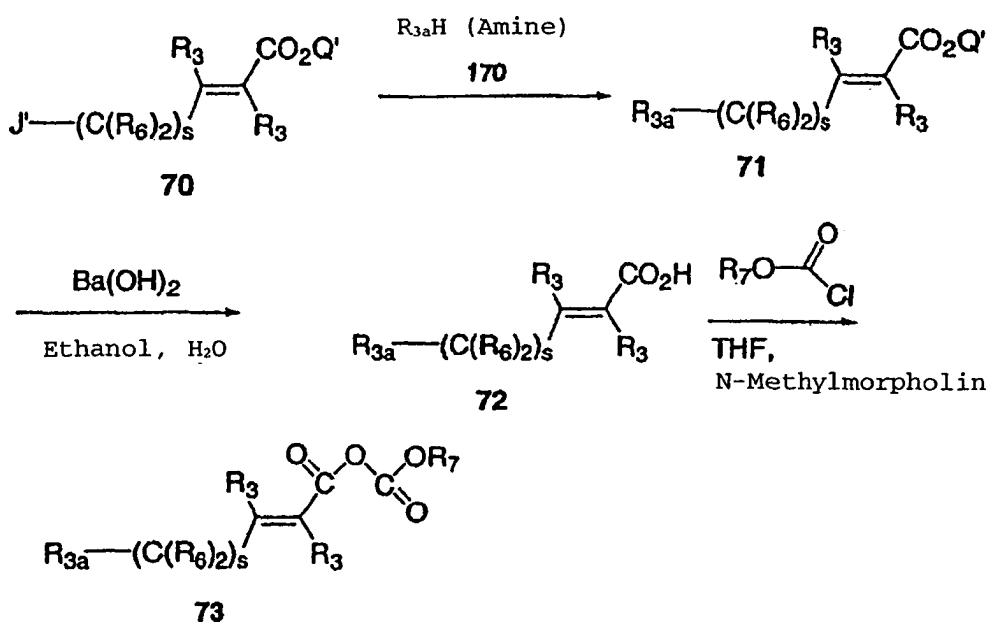
Fließdiagramm 10



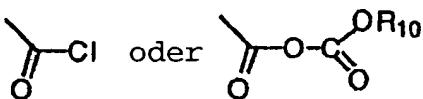
Fließdiagramm 10a



Fließdiagramm 10b

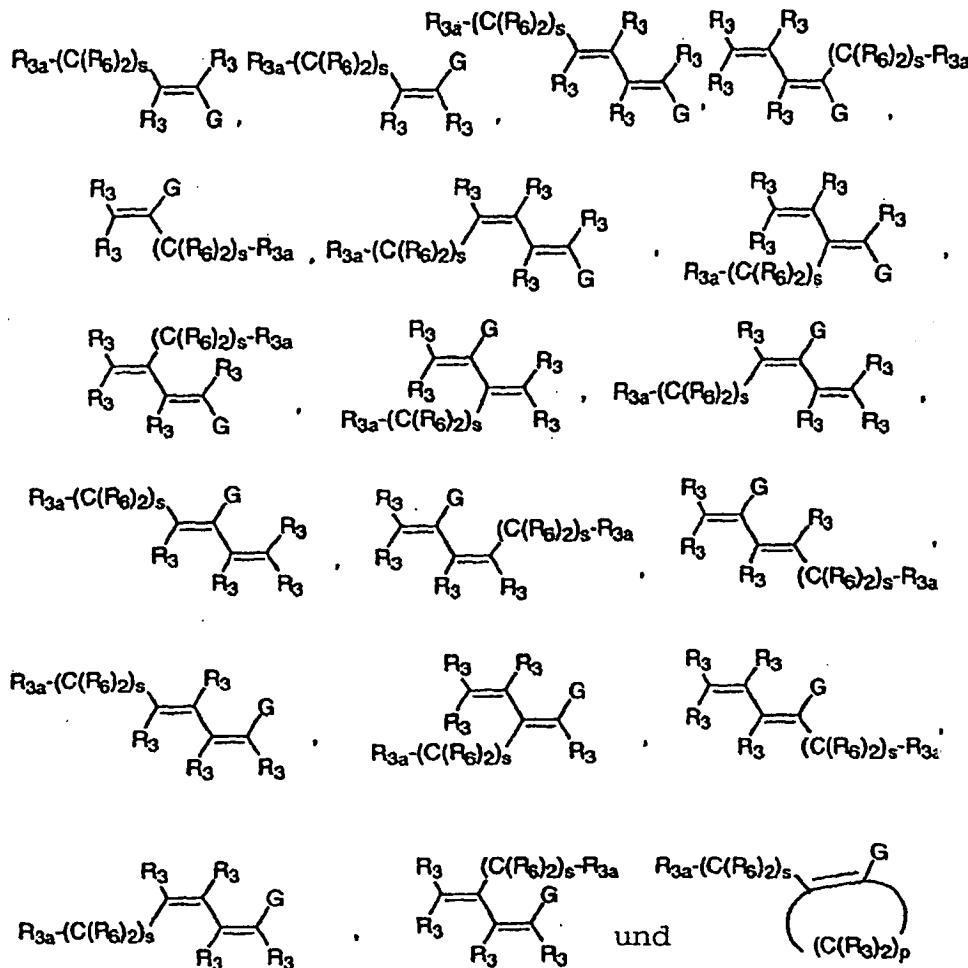


[0066] Durch Verwenden von Verfahren, welche mit jenen in Fließdiagramm 10, 10a und 10b oben skizzierten identisch sind, ist es möglich, die unten in Liste C angegebenen analogen Carbonsäurechloride und Anhydride herzustellen, worin R_{3a} , R_6 , R_3 , P und s wie vorhergehend definiert sind, unter der Bedingung, dass R_{3a} für J' , ein Amin 170 oder einen Alkohol 171 steht, worin R_{10} wie hierin vorher definiert ist und G den Rest:



darstellt. Durch Nutzen dieser Carbonsäurechloride und Anhydride durch Folgen der in den obigen Fließdiagrammen summierten Verfahren können Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden.

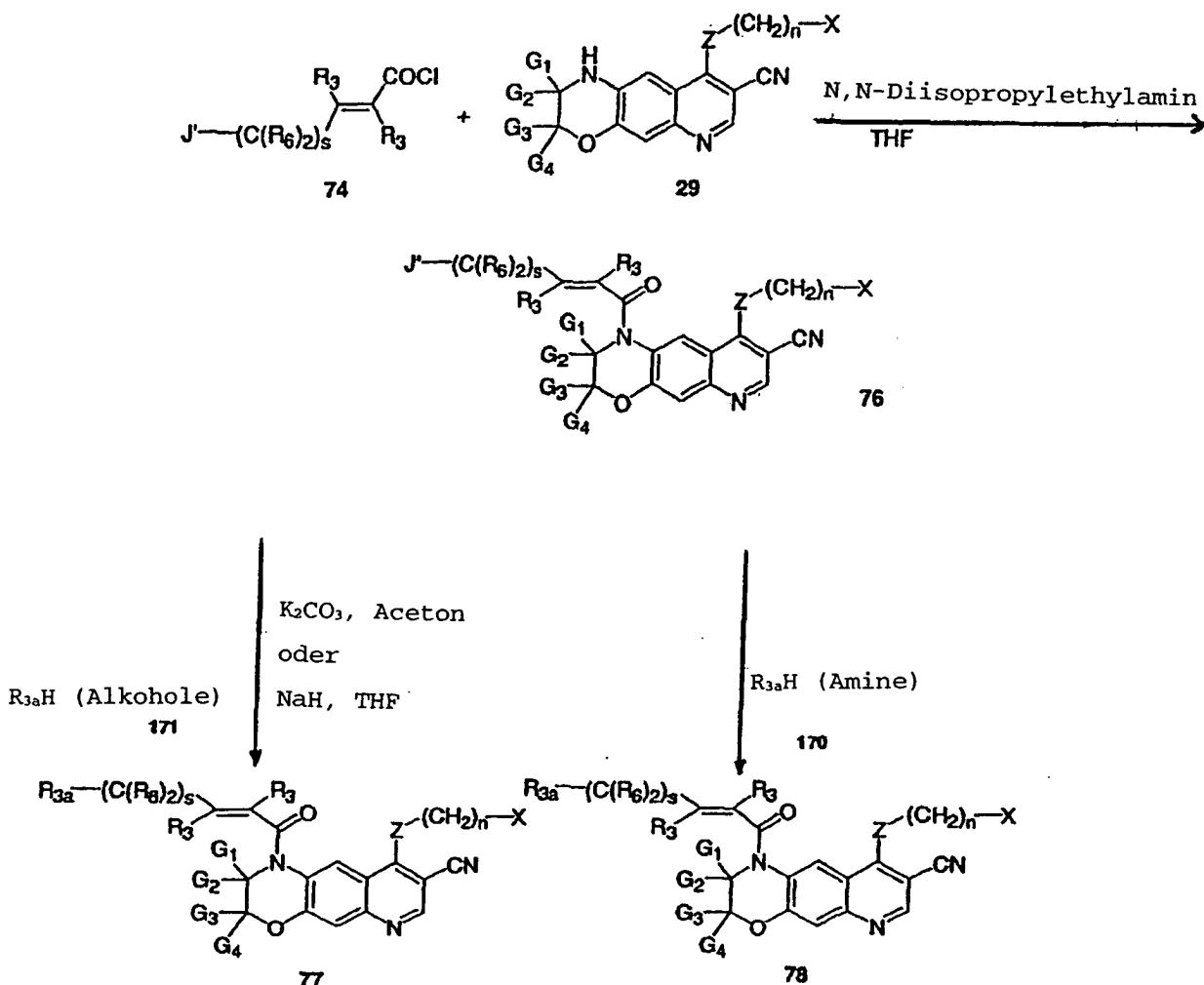
Liste C



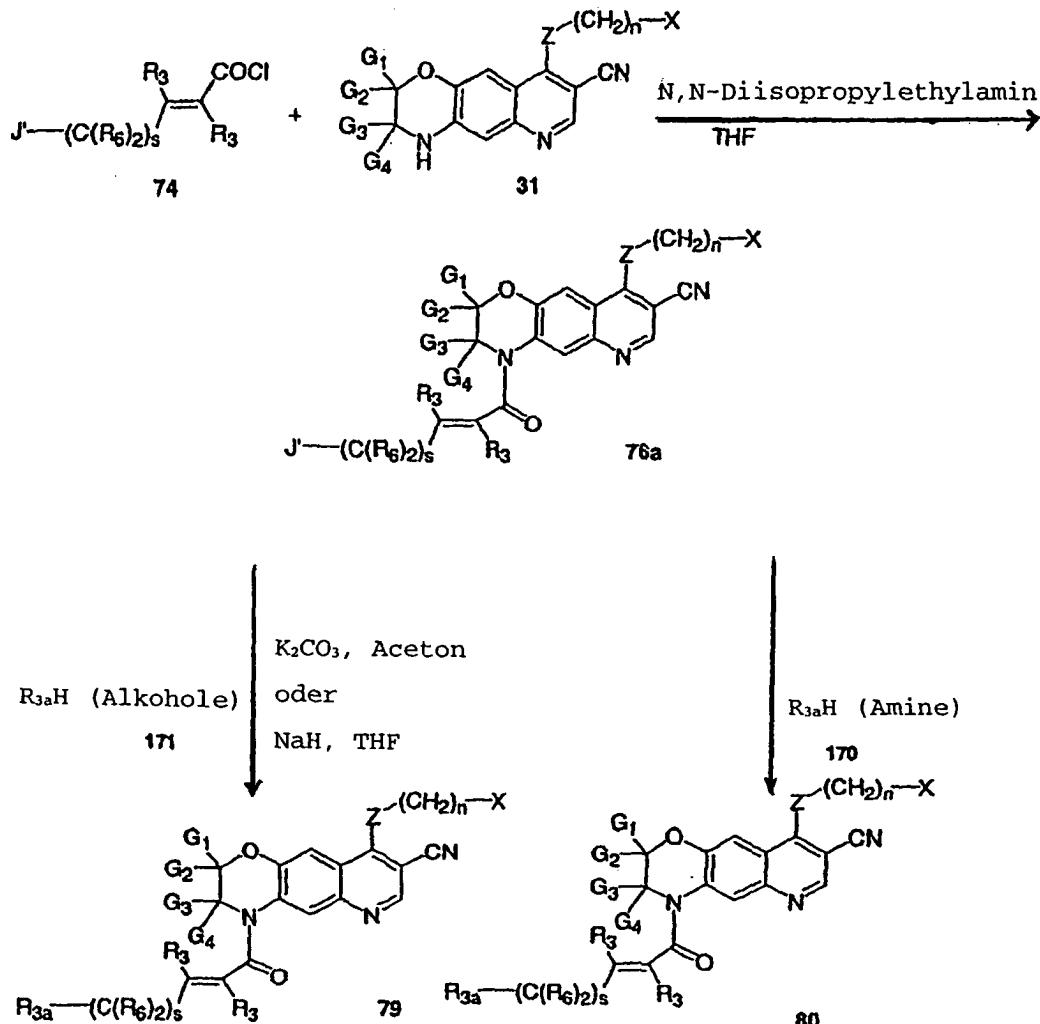
[0067] Tricyclische Verbindungen dieser Erfindung, repräsentiert durch Formeln 77–78, können wie in Fließdiagramm 11 gezeigt hergestellt werden, worin R_{3a} , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_6 , X , Z , J' , n und s wie oben definiert sind. Die Umsetzung der Carbonsäurechloride 74 und 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile 29 unter Verwendung einer organischen Base in einem inerten Lösungsmittel ergibt 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 76. Die Umsetzung der tricyclischen Verbindungen 76 mit einem Alkohol 171, $R_{3a}H$ wird unter Verwendung von Natriumhydrid oder anderer nicht-nucleophiler Base wie Kalium oder Cäsiumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Aceton oder N,N-Dimethylformamid erreicht, um 1-substituiertes 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Ether 77. In einigen Fällen kann der Alkohol 171 $R_{3a}H$ auch das Lösungsmittel der Umsetzung sein. Die Umsetzung von tricyclischen Verbindungen 76 mit einem Amin 170, $R_{3a}H$, um 1-substituiertes 2,3-Dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Amine 78, wird durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid dargestellt. Einige repräsentative R_{3a} -Komponenten von Aminen werden in Liste A oben gezeigt und einige repräsentative R_{3a} -Komponenten von Alkoholen werden in Liste B gezeigt. Die Temperatur und Dauer des Erhitzens wird von der Reaktivität der tricyclischen Verbindungen 76 abhängen; längere Umsetzungszeiten und höhere Temperaturen können erforderlich sein, wenn s

größer als 1 ist. Zusätzlich können durch Verwenden dieses Verfahrens die Carbonsäurechloride und gemischten Anhydride, aufgelistet in Liste C, verwendet werden, um die analogen Verbindungen dieser Erfindung herzustellen.

Fließdiagramm 11

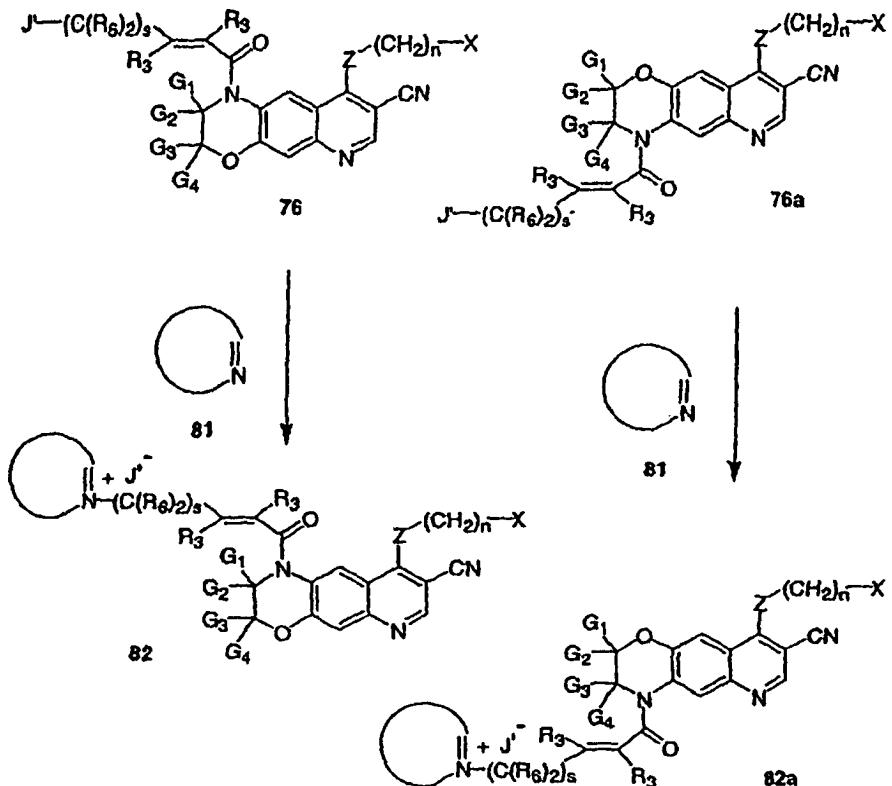


Fließdiagramm 11a



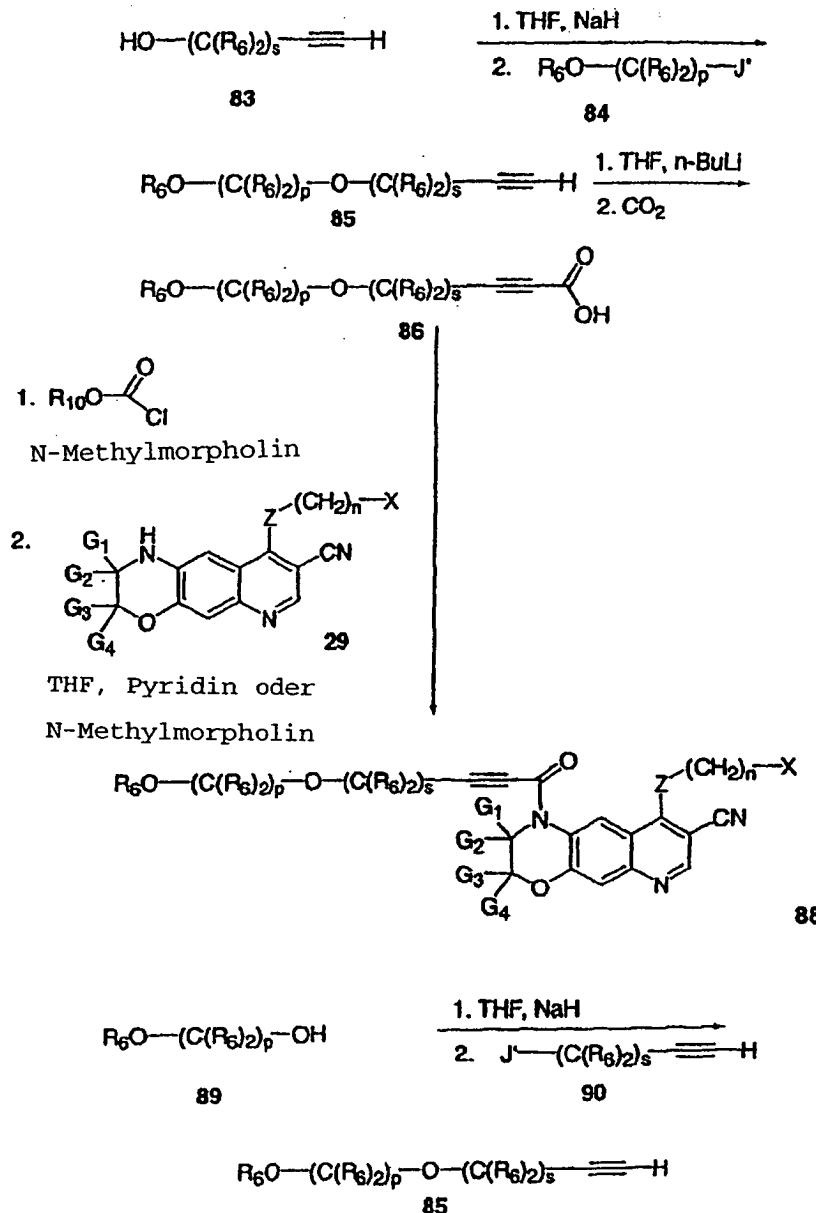
[0069] Die Umsetzung von 1-substituierten 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen 76 mit Stickstoff enthaltenden Heterocyclen, dargestellt durch Formel 81, welche ebenfalls eine ungesättigte Kohlenstoff-Stickstoff Bindung enthält, wird durch Refluxieren in einem inerten Lösungsmittel erreicht und ergibt die 1-substituierten 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile 82 dieser Erfindung, wo die Verbindungen eine positive Ladung tragen, wie in Fließdiagramm 11b gezeigt. Das Gegenanion J' kann mit einem anderen pharmazeutisch annehmbaren Anion unter Verwendung des passenden Ionenaustauschharzes ersetzt werden. Die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile 82a können auf analoge Weise hergestellt werden.

Fließdiagramm 11b



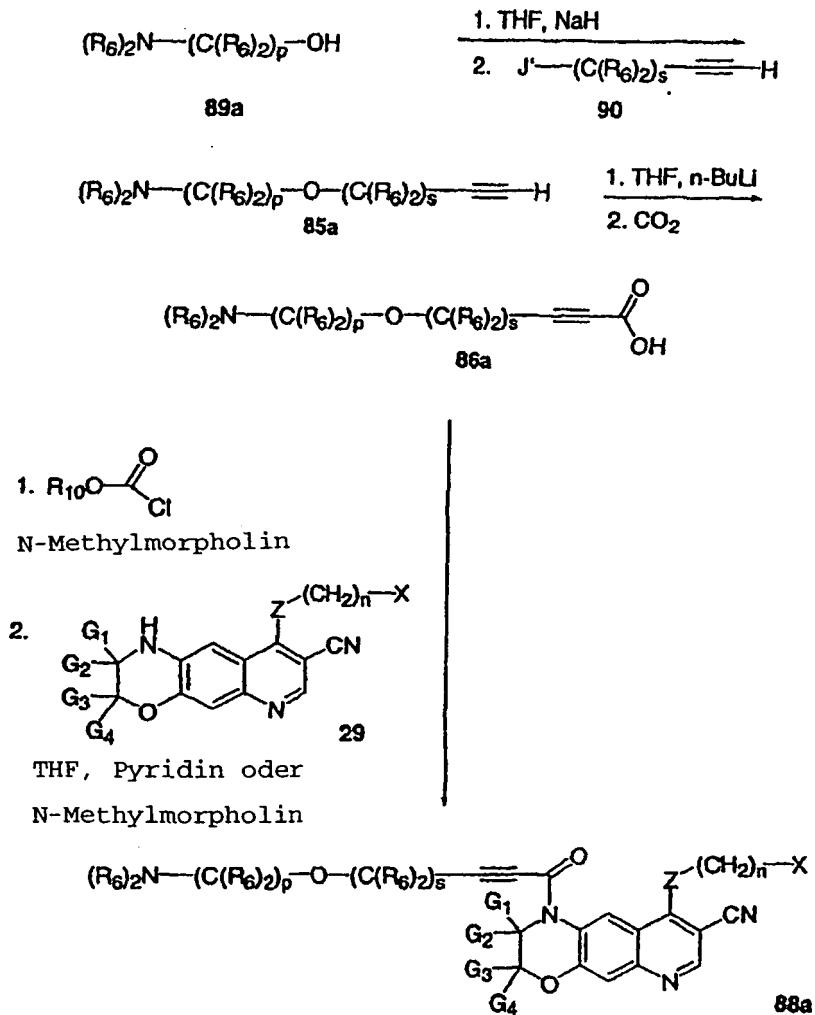
[0070] Einige der Verbindungen dieser Erfindung können wie in Fließdiagramm 12 unten skizziert hergestellt werden, worin G₁, G₂, G₃, G₄, R₆, R₁₀, X, Z, J', p, n uns s wie oben definiert sind. Die substituierten acetylenischen Alkohole **83** können an die Halogenide, Mesylate oder Tosylate **84** unter Verwendung einer Base wie Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran gekoppelt werden, Das sich ergebende Acetylen **85** kann dann mit einem Alkyllithiumreagens bei niedriger Temperatur behandelt werden. Halten der Umsetzung unter einer Atmosphäre von Kohlendioxid ergibt dann die Carbonsäuren **86**. Diese werden ihrerseits mit den 2,3-Dihydro-1H-(1,4)oxazino(3,2-g)chinolin-8-carbonitrilen **29** durch die gemischten Anhydride umgesetzt, um die tricyclischen Amide dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Formel **88**. Alternativ können die Acetylen-Zwischenverbindungen **85** ausgehend von einem Alkohol **89** unter zuerst Behandeln mit einer Base wie einem Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und dann Zugeben eines Acetylen **90** mit einer passenden Abgangsgruppe J' hergestellt werden, wobei J', p und s wie hierin vorher definiert sind.

Fließdiagramm 12



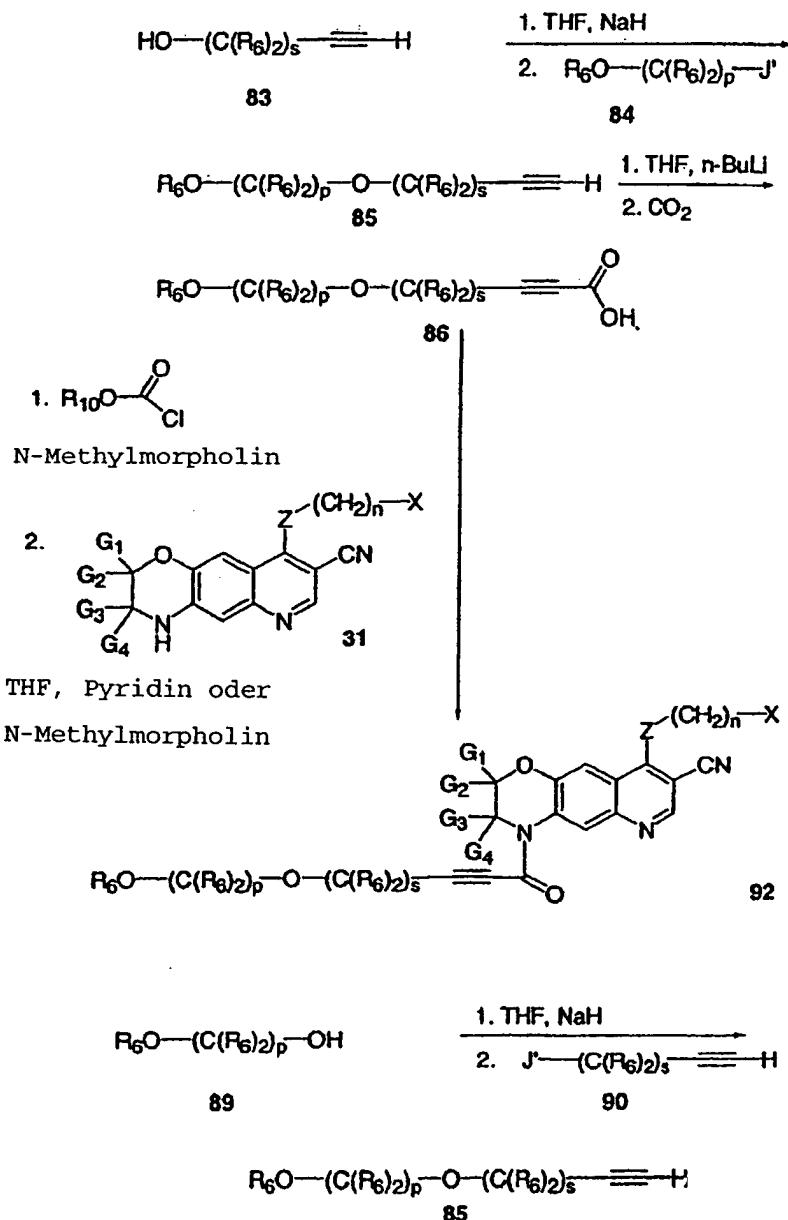
[0071] Auf ähnliche Weise, wie in Fließdiagramm 12 gezeigt, können die Aminoalkohole, welche durch die Formel 89a dargestellt werden: $(\text{R}_6)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}_2)_2)_p-\text{OH}$ mit Acetylenen **90** umgesetzt und nachfolgend in die 1-substituierten 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung umgewandelt werden, dargestellt durch die Formel 88a, wie in Fließdiagramm 12a gezeigt.

Fließdiagramm 12a



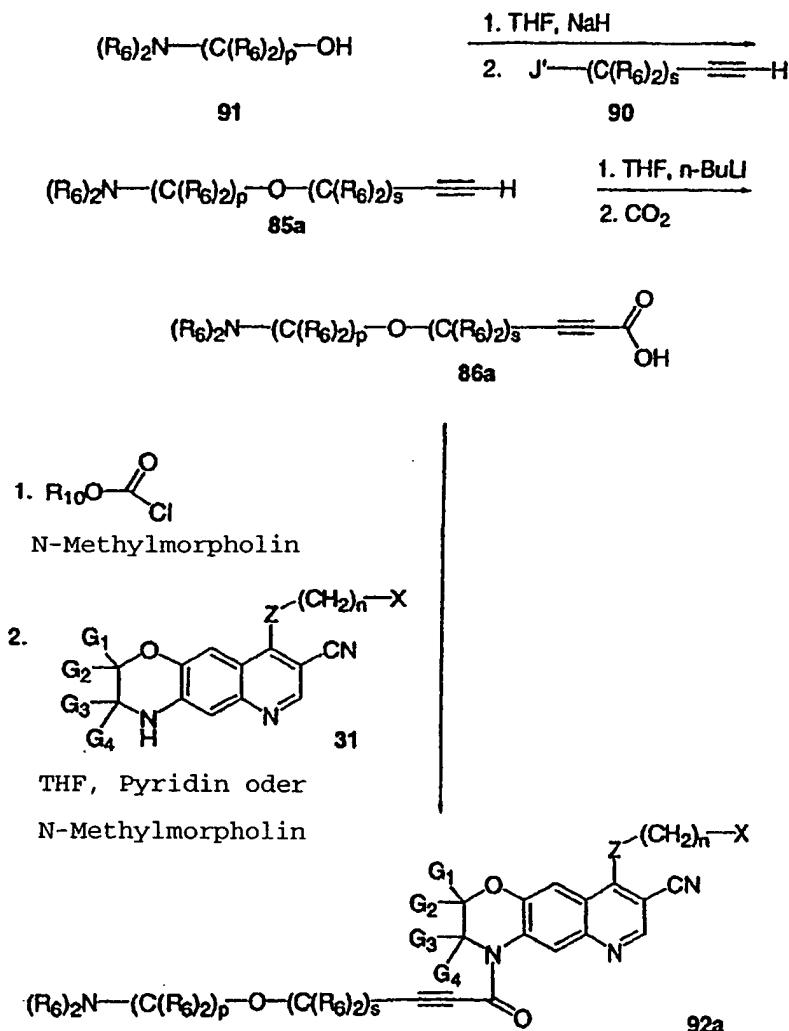
[0072] Auf eine völlig analoge Weise zu Fließdiagramm 12 werden die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile **92** wie in Fließdiagramm 12b gezeigt hergestellt.

Fließdiagramm 12b



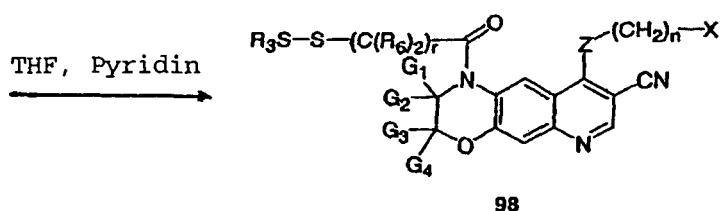
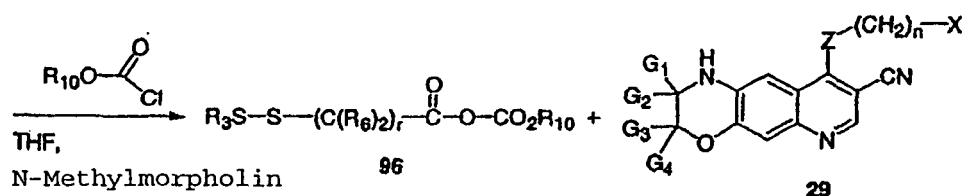
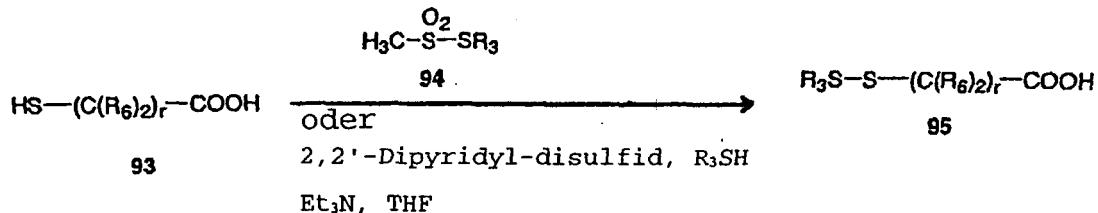
[0073] Auf eine ähnliche Weise zu Fließdiagramm 12a können die Aminoalkohole, dargestellt durch die Formel 91: $(\text{R}_6)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{OH}$ mit Acetylen 90 umgesetzt werden und nachfolgend in die 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch die Formel 92a umgewandelt werden, wie in Fließdiagramm 12c gezeigt.

Fließdiagramm 12c



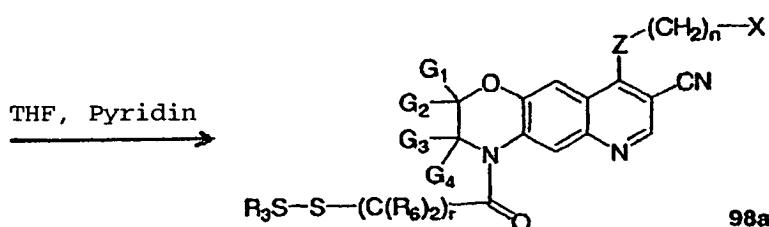
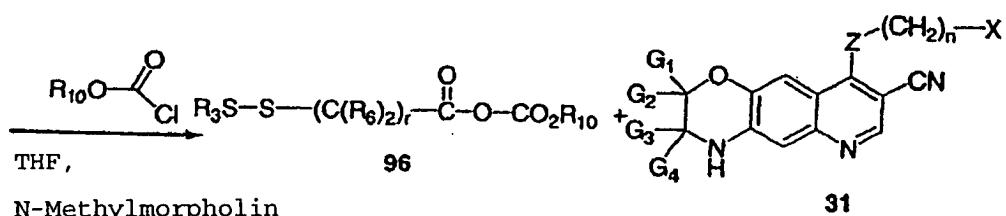
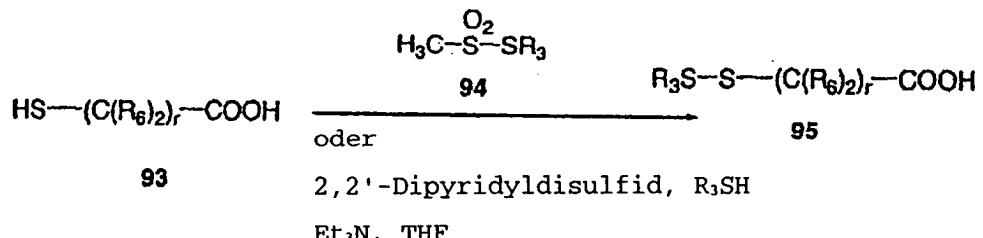
[0074] Disulfidverbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 98, können wie in Fließdiagramm 13 hergestellt werden, worin wie oben defG₁, G₂, G₃, G₄, R₆, R₃, R₁₀, X, Z, n und riniert sind. Die Umsetzung der Mecaptocarbonsäuren **93** mit den Disulfidreagentien **94** ergibt die durch Formel 95 dargestellten Disulfidverbindungen. Alternativ können Disulfide **95** aus dem Mercaptan R₃SH unter Verwendung der Mercaptosäure **93**, Triethylamin und 2,2'-Dipyridyldisulfid hergestellt werden. Gemischte Anhydridbildung, um gemischte Anhydride **96** zu ergeben, gefolgt von Kondensation mit den 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen **29** ergibt Amide dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 98. In jenen Fällen, wo R₃ primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, müssten die Aminogruppen zuerst vor Anhydrid- oder Säurechloridbildung geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf tert.-Butoxycarbonyl (BOC)- und Benzyloxycarbonyl (CBZ)-Schutzgruppen. Die BOC-Schutzgruppen können durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure (TFA) von den Endprodukten entfernt werden, während die CBZ-Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung entfernt werden können.

Fließdiagramm 13



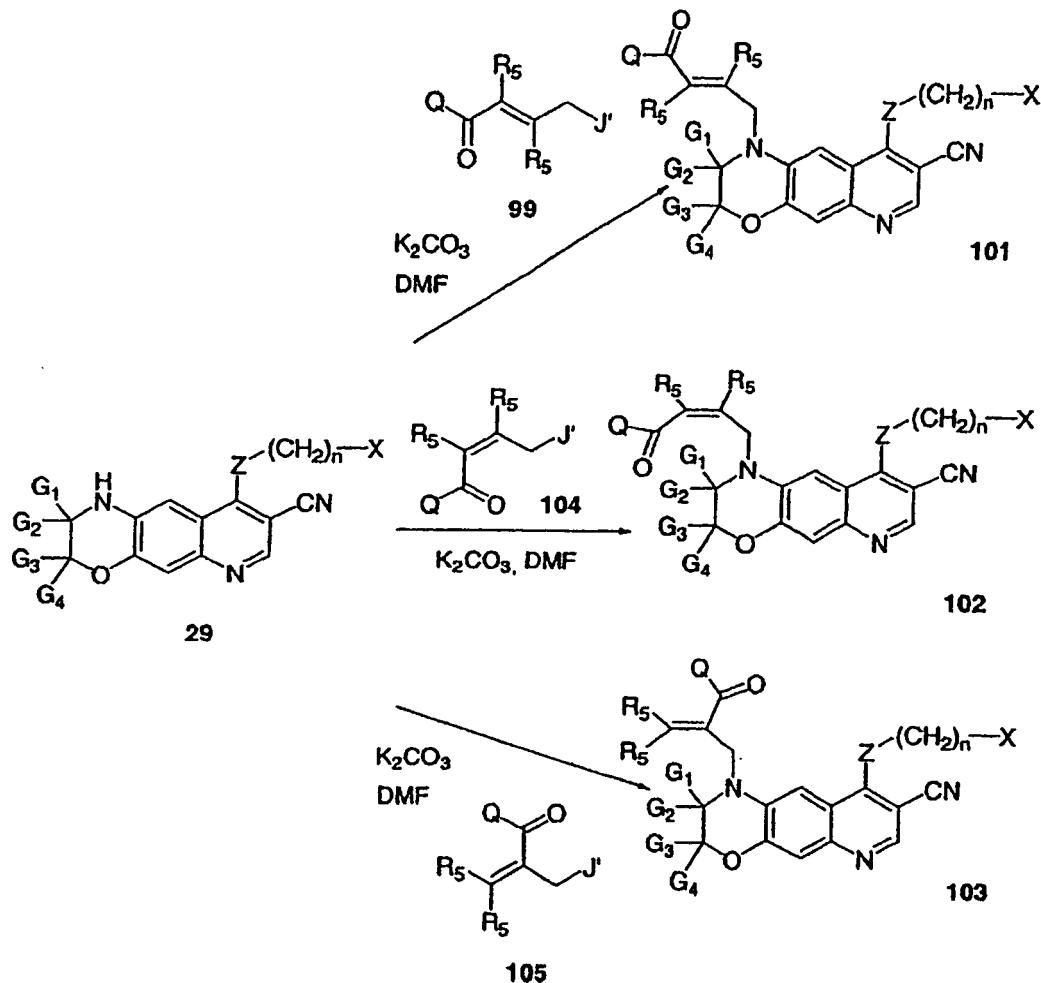
[0075] Auf vollständig analoge Weise zu Fließdiagramm 13 werden die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile 98a wie in Fließdiagramm 13b gezeigt hergestellt. In jenen Fällen, wo R₃ Hydroxylgruppen enthält, können die Hydroxylgruppen vor der Behandlung mit einem Anhydrid oder Säurechlorid geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf t-Butyldimethylsilyl, Tetrahydropyranyl oder Benzylschutzgruppen. t-Butyldimethylsilyl und Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen können durch Behandlung mit einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure von den Endprodukten entfernt werden, während die Benzylschutzgruppen durch katalytische Hydrierung entfernt werden können.

Fließdiagramm 13



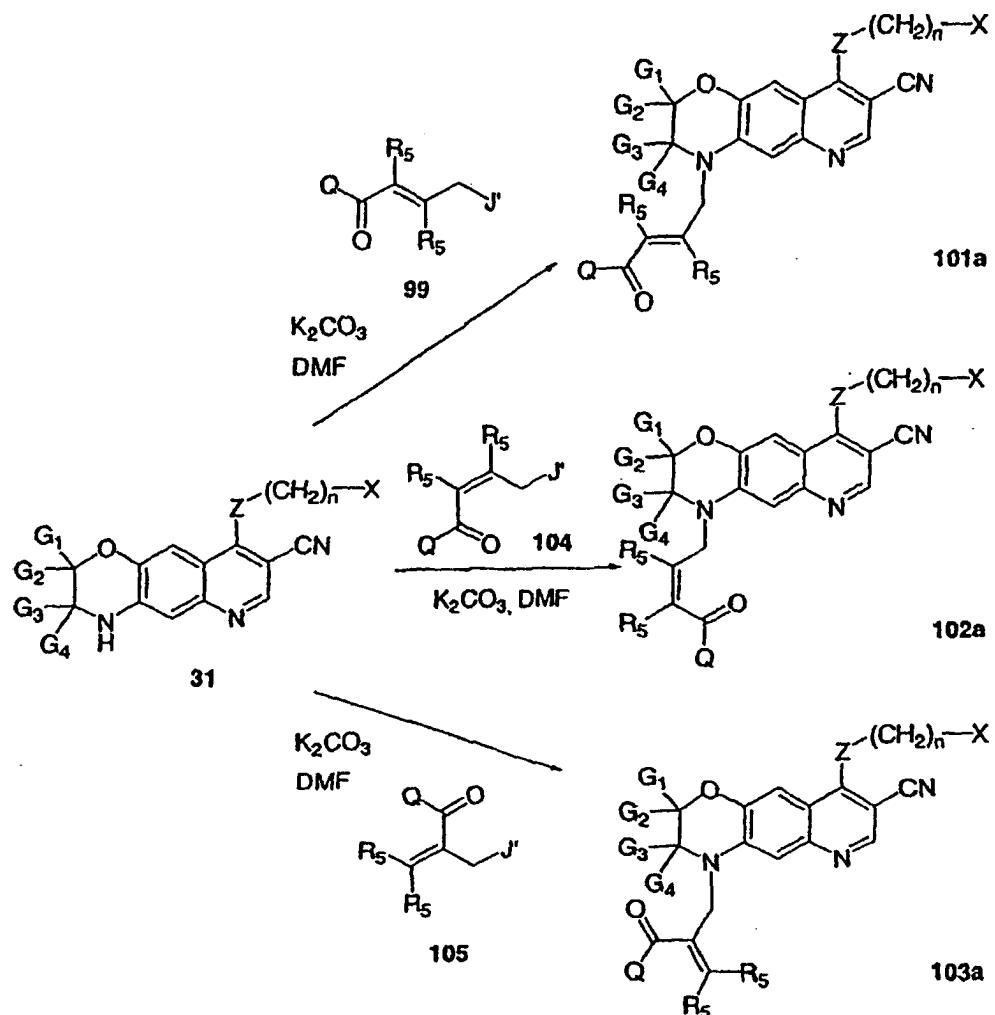
[0076] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formeln 101–103, können wie in Fließdiagramm 14 gezeigt hergestellt werden, worin Q, G₁, G₂, G₃, G₄, R₅, J', X, Z, und n wie oben definiert sind. Alkylierung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril **29** mit Formel 99 kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid unter Verwendung einer Base wie Kaliumcarbonat erreicht werden, um 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 101 zu ergeben. Wenn Q für Alkoxy steht kann die Estergruppe unter Verwendung einer Base wie Natriumhydroxid in Methanol zu einer Säure hydrolysiert werden. Auf ähnliche Weise können unter Verwendung von Zwischenverbindungen **104** und **105** 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch Formeln 102 bzw. 103 hergestellt werden.

Fließdiagramm 14



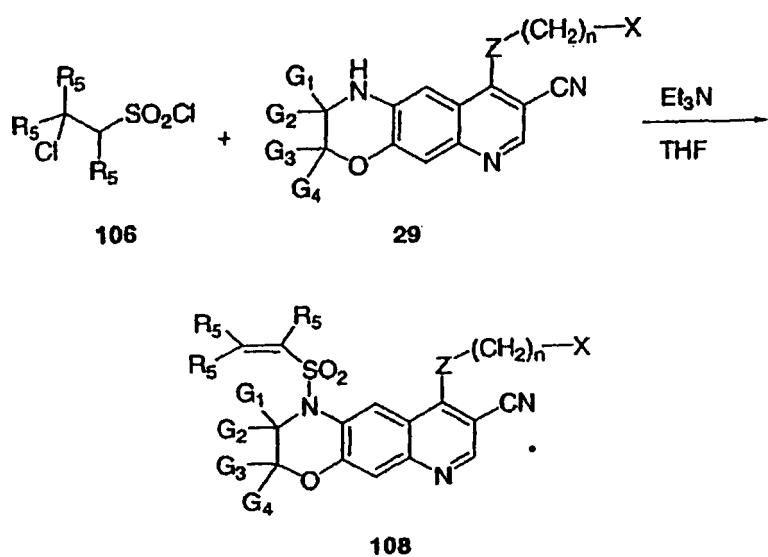
[0077] Auf eine vollständig analoge Weise zu Fließdiagramm 14 werden die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile **101a**, **102a** und **103a** wie in Fließdiagramm 14a gezeigt hergestellt.

Fließdiagramm 14a



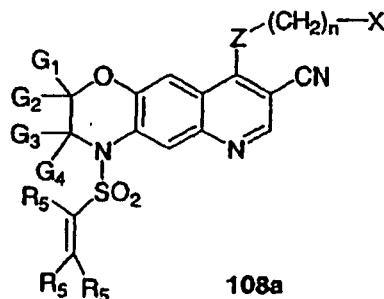
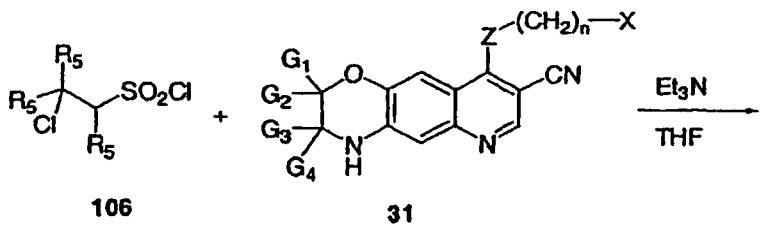
[0078] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 108, können wie in Fließdiagramm 15 gezeigt hergestellt werden, worin G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_5 , X , Z und n wie oben definiert sind. Die Umsetzung von Reagens 106 mit den 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen 29 wird durch Verwenden eines Überschusses an organischer Base wie Triethylamin und einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran erreicht, um Sulfonamide dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Formel 108.

Fließdiagramm 15



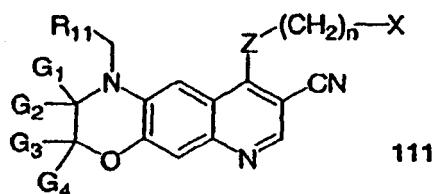
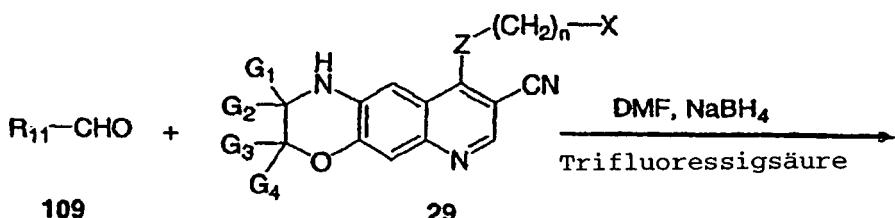
[0079] Auf vollständig analoge Weise zu Fließdiagramm 15 werden die durch Formel 108a dargestellten Sulphonamide hergestellt, wie in Fließdiagramm 15a gezeigt.

Fließdiagramm 15a



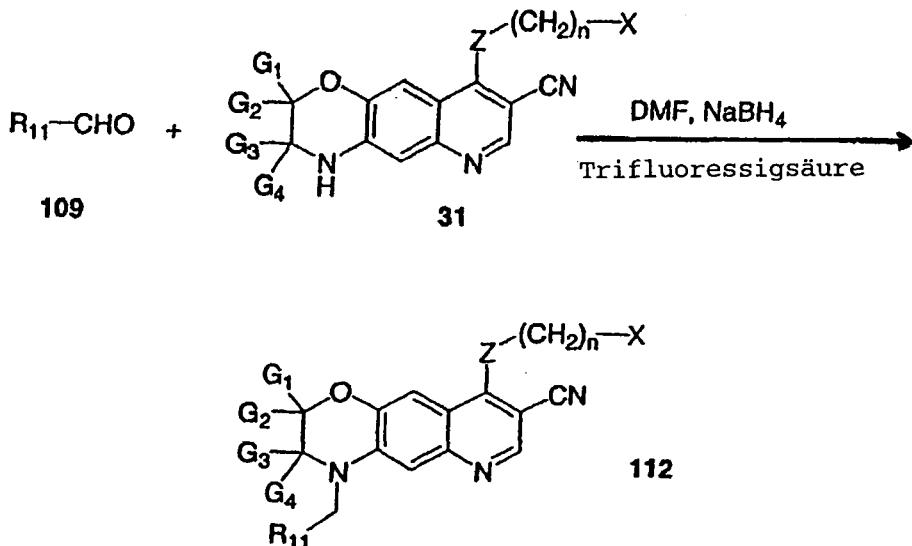
[0080] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 111, können wie in Fließdiagramm 16 gezeigt hergestellt werden, worin G₁, G₂, G₃, G₄, R₁₁, X, Z und n wie oben definiert sind. Die Umsetzung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **29** und Aldehyden **109** unter Verwendung von Natriumborhydrid (NaBH₄) in N,N-Dimethylformamid und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur ergibt 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch **111**.

Fließdiagramm 16



[0081] Auf gleiche Weise wie Fließdiagramm 16 können die 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile, dargestellt durch Formel 112, wie in Fließdiagramm 16a gezeigt hergestellt werden.

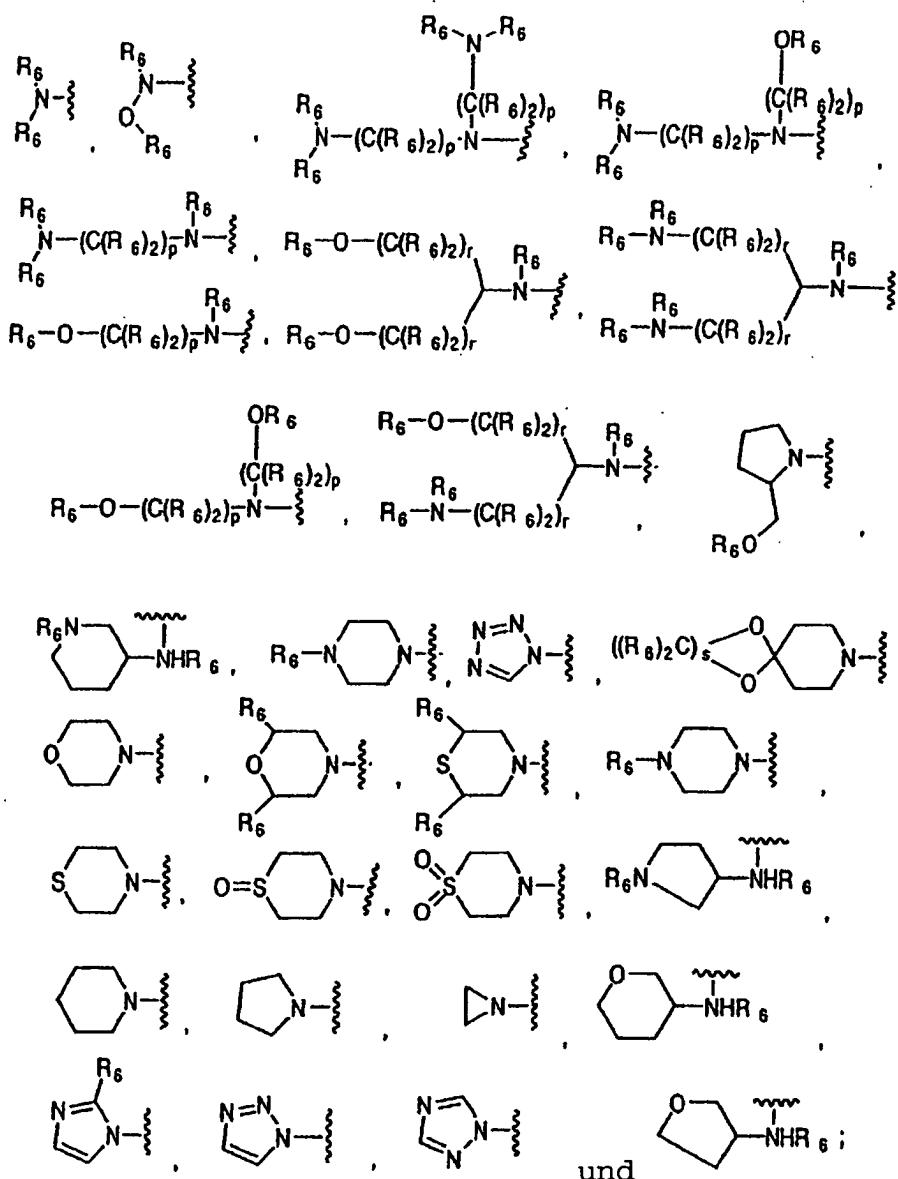
Fließdiagramm 16a



[0082] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 116 und 117, können wie in Fließdiagramm 17 gezeigt hergestellt werden, worin R_{13} , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_6 , J' , X , Z und n wie oben definiert sind. Die Umsetzung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen **29** und Aldehyden **113** unter Verwendung von Natriumborhydrid in Dimethylformamid und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur ergibt die Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch **115**, welche eine Abgangsgruppe J' enthalten. Ersatz von J' in **115** mit einem Alkohol **173**, $R_{13}H$, wo einige repräsentative R_{13a} -Komponenten von Alkoholen **173**, $R_{13}H$ in Liste E unten gezeigt werden, wird durch Verwendung von Natriumhydrid oder anderen nicht-nucleophilen Basen in einem inertem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid erreicht, um Ether dieser Erfindung zu ergeben, dargestellt durch Formel 116. In einigen Fällen kann der Alkohol **173**, $R_{13}H$ auch das Lösungsmittel der Umsetzung sein. Ersatz der Abgangsgruppe J' in **115** mit einem Amin **172**, $R_{13}H$ von Liste D wird durch Erhitzen in einem inertem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid oder unter Verwendung von Kalium- oder Cäsiumcarbonat in Aceton erreicht, um durch **117** dargestellte Amine dieser Erfindung zu ergeben.

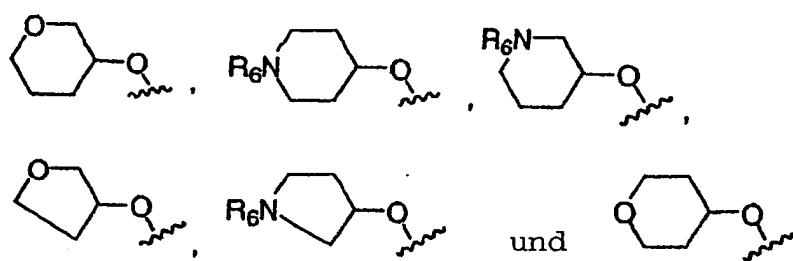
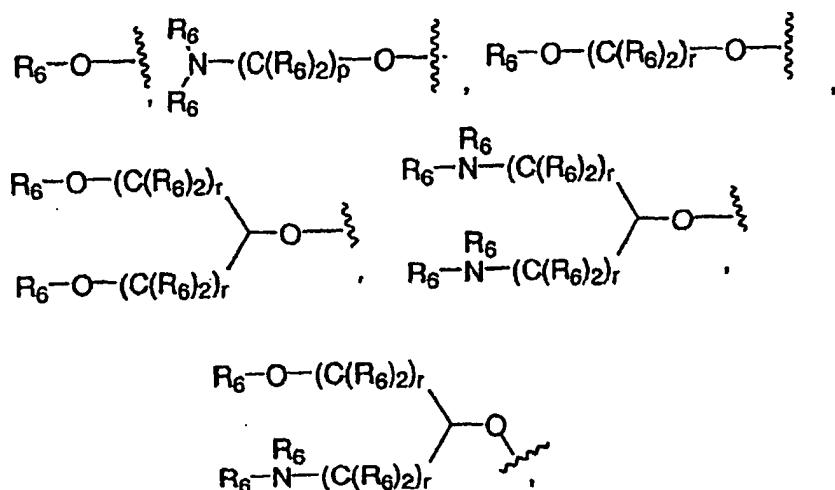
[0083] R_{13}^- (repräsentative Komponenten) von Aminen **172**, $R_{13}H$

Liste D

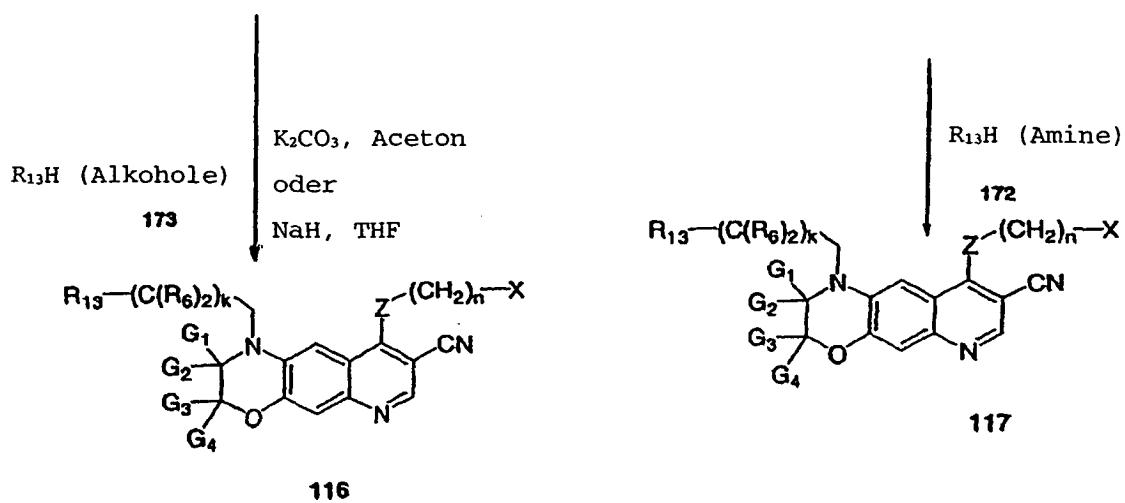
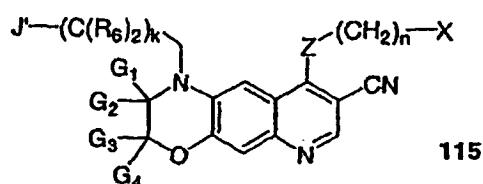
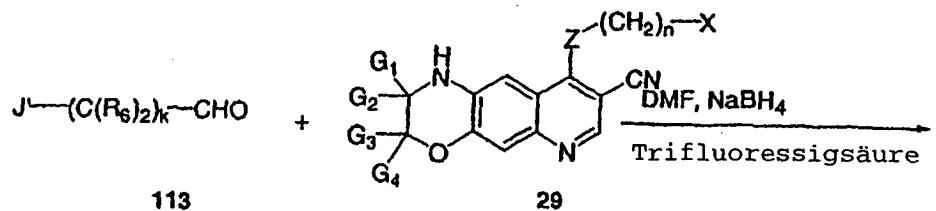


R_{13a} (repräsentative Komponenten) von Alkoholen 173, $R_{13}H$

Liste E

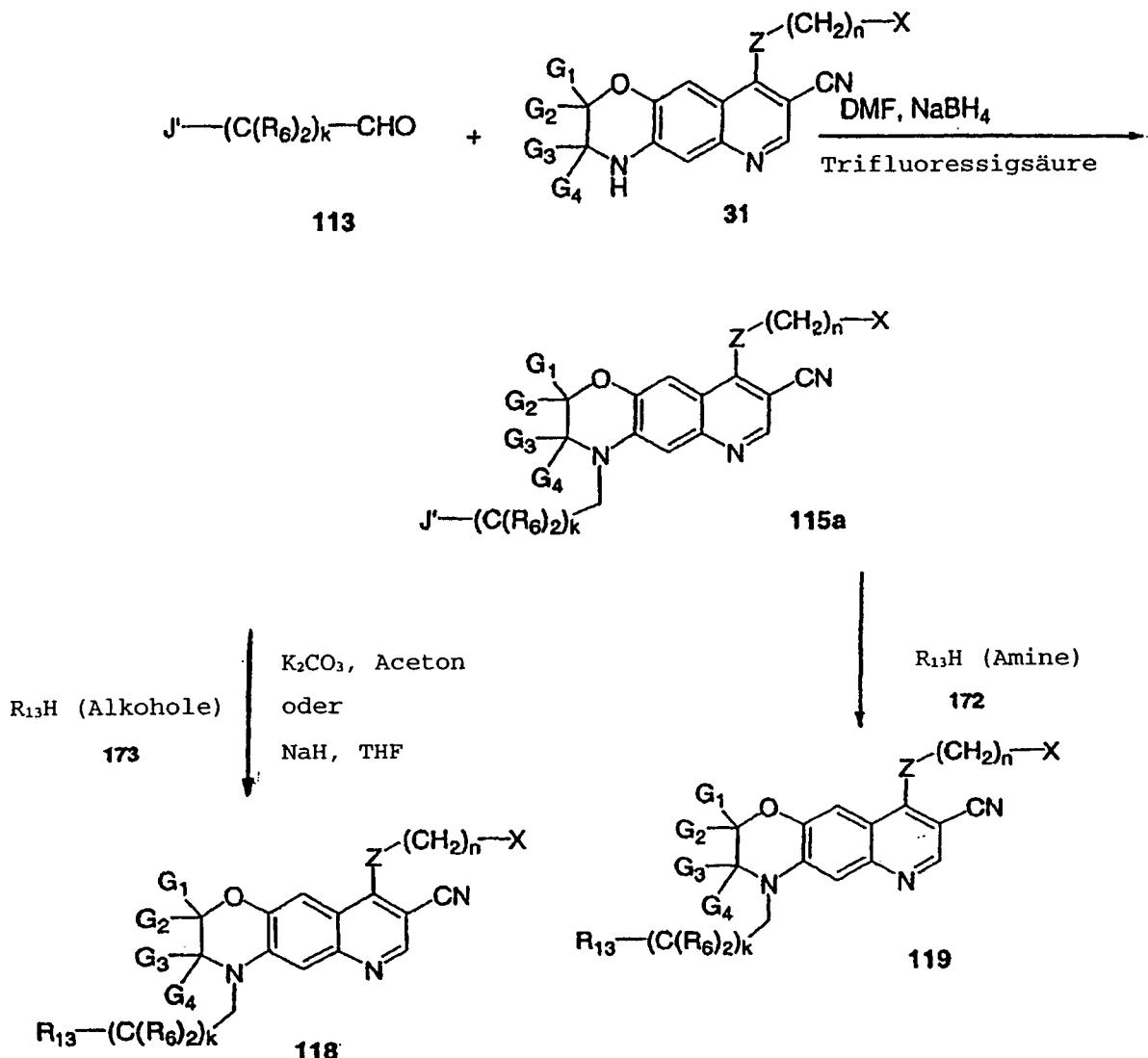


Fließdiagramm 17



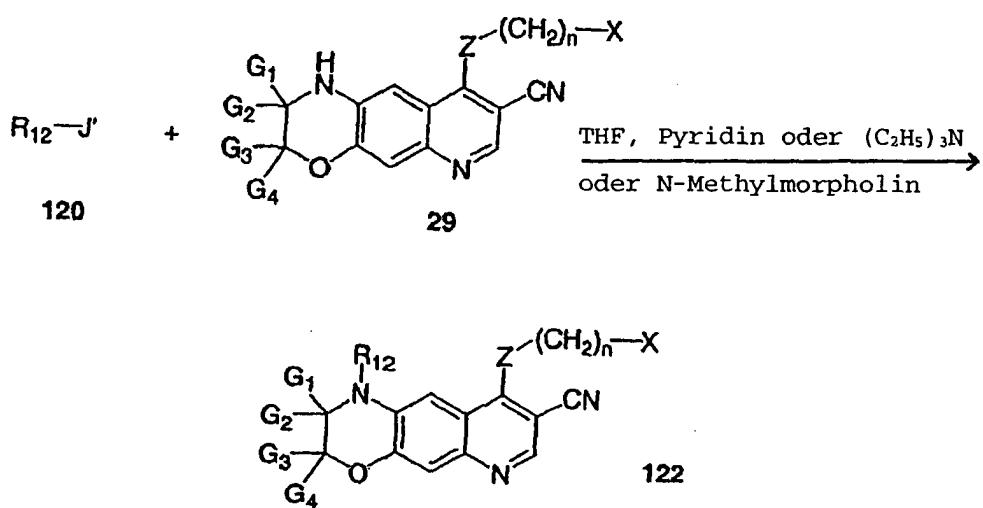
[0084] Auf gleiche Weise, wie in Fließdiagramm 17 gezeigt, können die entsprechenden durch Ether **118** und Amine **119** dargestellten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile wie in Fließdiagramm 17a gezeigt hergestellt werden.

Fließdiagramm 17a



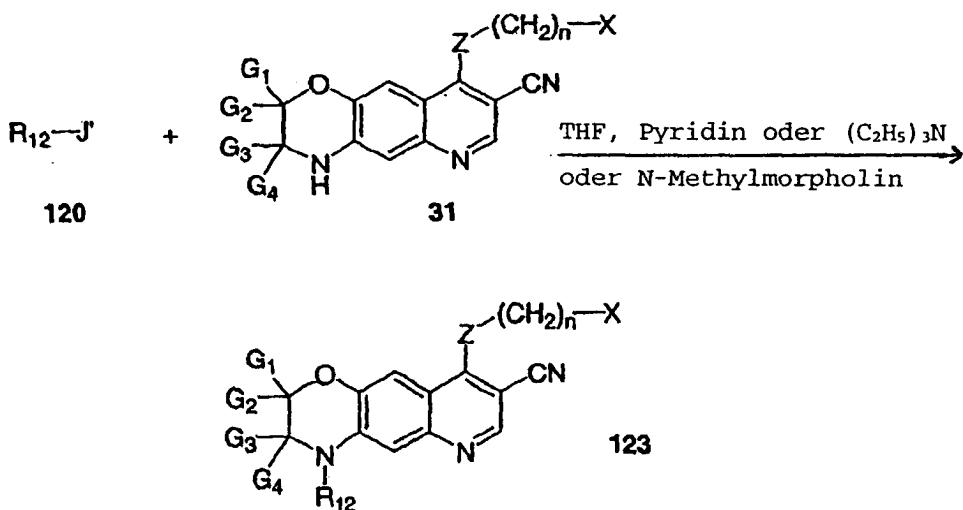
[0085] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 122, können wie in Fließdiagramm 18 gezeigt hergestellt werden, worin R_{12} , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_6 , J' , X , Z und n wie oben definiert sind. Behandlung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen 29 mit Formel 120, welches eine Abgangsgruppe J' enthält, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, ergibt durch Formel 122 dargestellte 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung.

Fließdiagramm 18



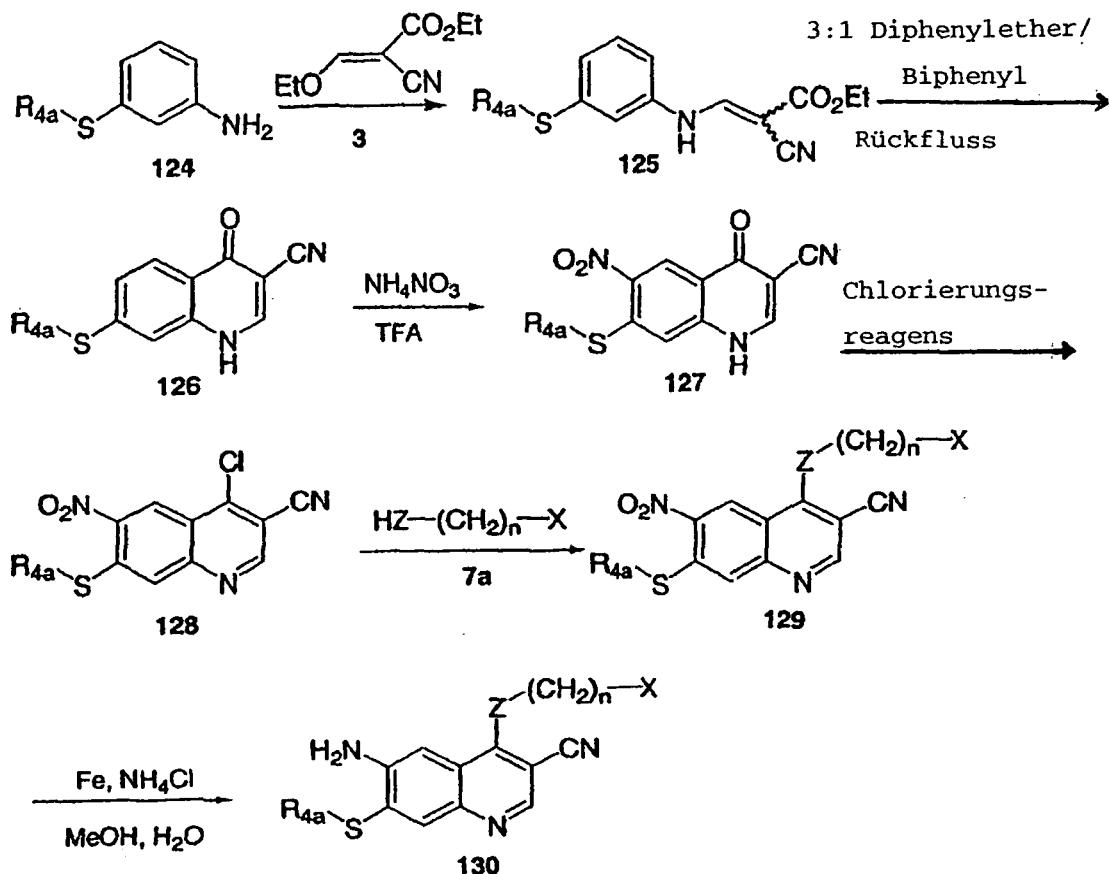
[0086] Unter Verwendung von Verfahren, welche dem oben in Fließdiagramm 18 summierten ähnlich sind, können durch Formel 123 dargestellte 4-substituierte 3,4-Dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile hergestellt werden.

Fließdiagramm 18a



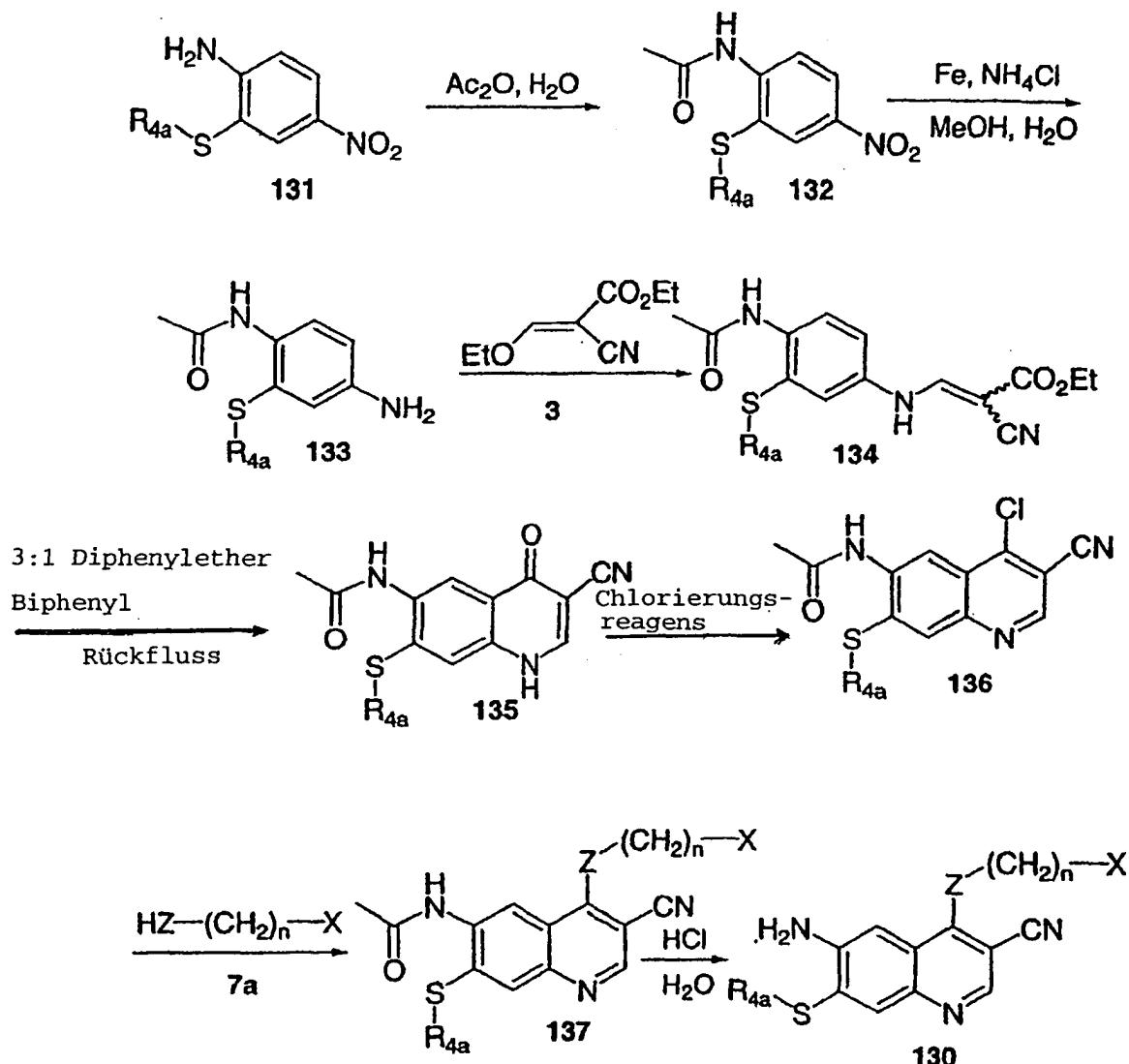
[0087] Die Herstellung von Verbindungen und Zwischenverbindungen dieser Erfindung, 4-substituierte Chinolin-3-carbonitrile **130**, wird unten in Fließdiagramm 19 beschrieben, wo X, n und Z wie hierin vorher beschrieben sind. Substituierte Aniline **124**, welche aus 3-Aminothiophenol hergestellt werden können, werden mit 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester **3** durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmitteln kondensiert, um Ester **125** zu ergeben, worin R_{4a} eine Thio-Schutzgruppe darstellt, welche ausgewählt wird aus Benzyl, t-Butyl und Ähnlichem. Thermische Cyclisierung von Estern **125** in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile **126**, welche auch in der 4-Hydroxy-chinolin tautomer Form vorkommen können. Nitrierung von 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrilen **126** in Trifluoresigsäure (TFA) mit Ammoniumnitrat bei Raumtemperatur ergibt die Nitroverbindungen **127**. Nitroverbindungen **127** werden mit chlorierendem Reagens refluxiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphoroxychlorid, Oxalylchlorid oder Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, um 4-Chlorverbindungen **128** vorzusehen. Kondensation von 4-Chlorverbindungen **7** mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel $HZ(CH_2)_n-X$ **7a**, worin Z, X und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte 6-Nitro-chinolin-3-carbonitrile **129**. Diese Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent von Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden von Basen wie Trialkylaminen, Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel beschleunigt werden, welches Tetrahydrofuran (THF), Natrium oder Kaliumalkoxide in Alkohollösungsmitteln einschließen, welche Ethanol und Ähnliches einschließen. Reduktion von 4-substituierten 6-Nitro-chinolin-3-carbonitrilen **129** mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht 4-substituierte 6-Amino-chinolin-3-carbonitrile **130** vor.

Fließdiagramm 19



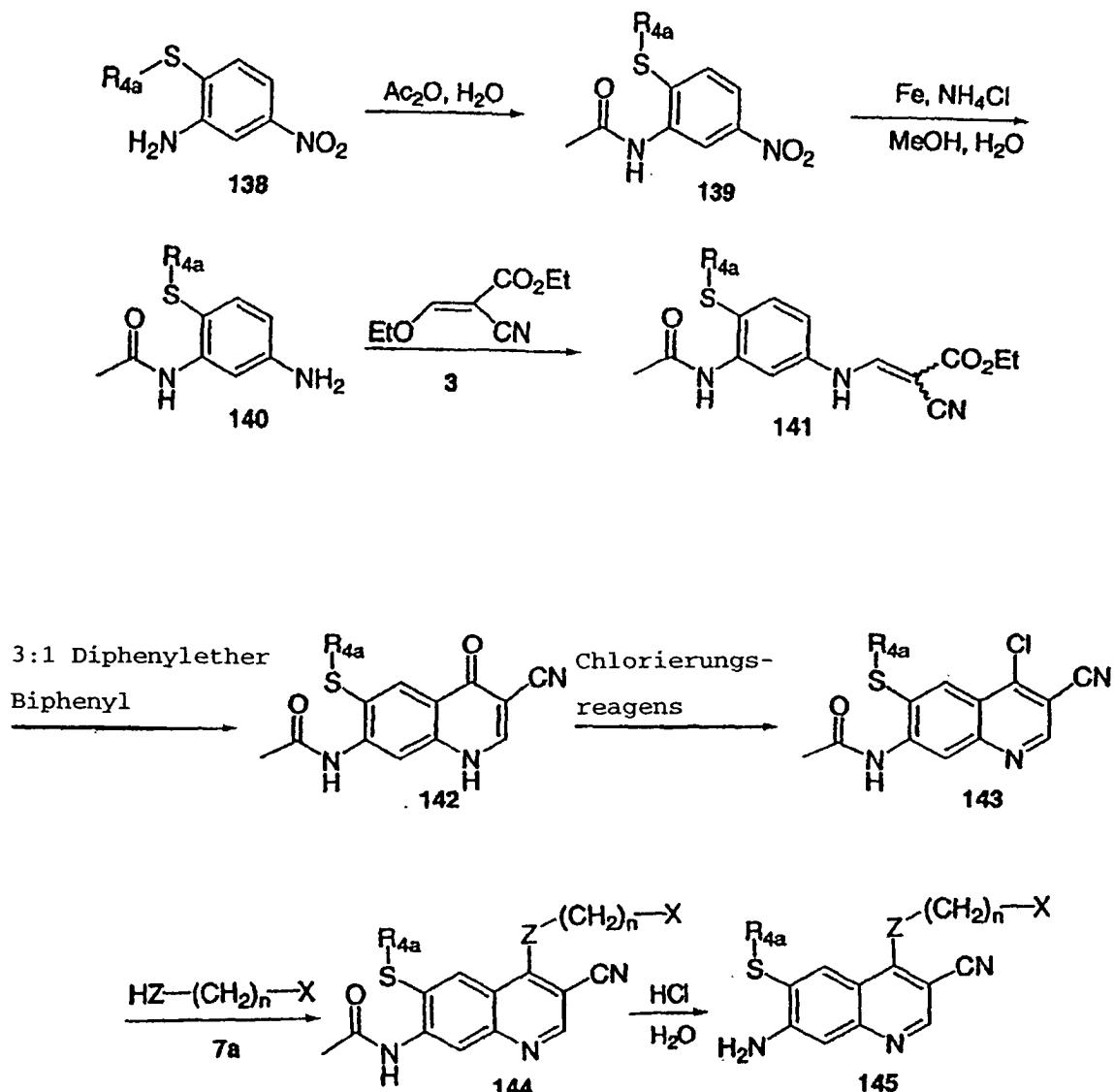
[0088] Die Herstellung von Verbindungen der Formel 130, welche wichtige Zwischenverbindungen für die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung sind, werden auf einem alternativen Weg, wie unten in Fließdiagramm 20 beschrieben hergestellt, wo R_{4a} , Z, n und X wie hierin vorher definiert sind. Nitroaniline 131, welche aus 2-Amino-5-nitrothiophenol hergestellt werden können, werden mit Essigsäureanhydrid (Ac_2O) und Wasser bei Raumtemperatur acetyliert, um Nitroverbindungen 132 zu ergeben. Reduktion der Nitroverbindungen 132 mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht Aniline 133 vor. Die Kondensation von Anilinen 133 und 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäureethylester 3 durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmittel ergibt Ester 134. Thermische Cyclisierung von Ester 134 in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile 135. Chlorierung von 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrilen 135 in refluxierendem Chlorierungsreagens, ausgewählt aus Phosphoroxychlorid und Oxalylchlorid sieht 4-Chlor-chinoline 136 vor. Kondensation von 4-Chlor-chinolinen 136 mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel $HZ-(CH_2)_n-X$ 7a, wo Z, X und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte 6-Acetamido-chinolin-3-carbonitrile 137. Die Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln beschleunigt werden, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden von Basen wie Trialkylaminen, Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, welches Tetrahydrofuran (THF), Natrium oder Kaliumalkoxide in Alkohollösungsmitteln einschließt, welche Ethanol und Ähnliche einschließen. Hydrolyse von 4-substituierten 6-Acetamido-chinolin-3-carbonitrilen 137 in wässriger Salzsäure oder Natriumhydroxid in Methanol ergibt 4-substituierte 6-Amino-chinolin-3-carbonitrile 130.

Fließdiagramm 20



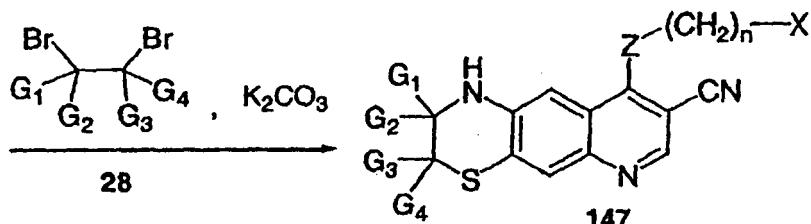
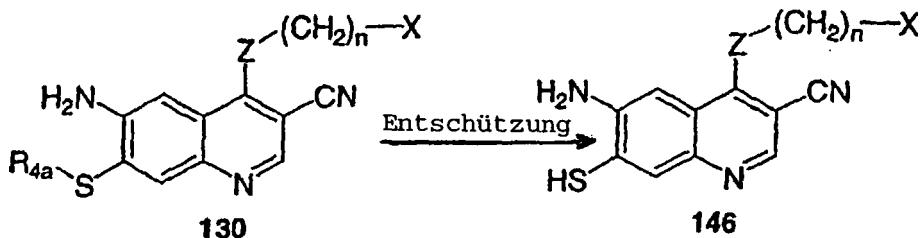
[0089] Die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung, welche durch Verbindungen der Formel 145 umfasst werden, welche wichtige Zwischenverbindungen für die Herstellung von Verbindungen dieser Erfindung sind, wird unten in Fließdiagramm 21 beschrieben, wo R_{4a} , Z, n und X wie hierin vorher definiert sind. Nitroaniline 138, welche aus 2-Amino-4-nitrothiophenol hergestellt werden können, werden mit Essigsäureanhydrid (Ac_2O) und Wasser bei Raumtemperatur acetyliert, um Nitroverbindungen 139 zu ergeben. Reduktion von Nitroverbindungen 139 mit Eisen und Ammoniumchlorid in refluxierendem Methanol und Wasser sieht Aniline 140 vor. Die Kondensation von Anilinen 140 und 2-Cyano-3-ethoxyacrylsäure-ethylester 3 durch Erhitzen in Abwesenheit von Lösungsmittel ergibt Ester 141. Thermische Cyclisierung von Estern 141 in refluxierendem 3:1 Diphenylether/Biphenyl oder Diphenylether ergibt 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitrile 142. Chlorierung von 4-Oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitriilen 142 in refluxierendem Chlorierungsreagens, ausgewählt aus Phosphoroxychlorid und Oxalylchlorid sieht 4-Chlor-chinoline 143 vor. Kondensation von 4-Chlor-chinolinen 143 mit verschiedenen Aminen, Anilinen, Alkoholen, Phenolen, Mercaptanen und Thiophenolen der Formel $HZ-(CH_2)_n-X$ 7a, wo Z, X und n wie hierin vorher definiert sind, ergibt 4-substituierte Chinolin-3-carbonitrile 144. Diese Kondensation kann durch Erhitzen des Umsetzungsgemisches zusammen mit einem Äquivalent Pyridinhydrochlorid in Alkohollösungsmitteln beschleunigt werden, welche Isopropanol und 2-Ethoxyethanol einschließen, oder durch Verwenden von Basen, welche Trialkylamine, Natriumhydrid einschließen, in einem inerten Lösungsmittel, welches Tetrahydrofuran (THF) und Ähnliches, Natrium oder Kaliumalkoxide in Alkohollösungsmitteln einschließen, welche Ethanol und Ähnliche einschließen. Hydrolyse von 4-substituierten 7-Acetamido-chinolin-3-carbonitriilen 144 in wässriger Salzsäure oder Natriumhydroxid in Methanol ergibt 4-substituierte 7-Amino-chinolin-3-carbonitrile 145.

Fließdiagramm 21



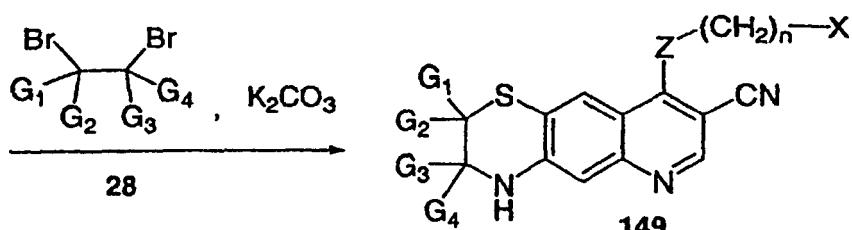
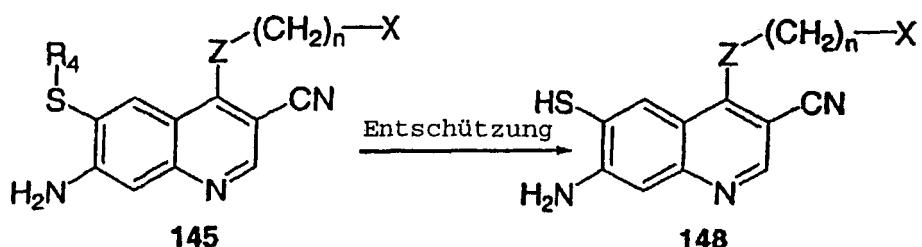
[0090] Die Herstellung der Verbindungen und Zwischenverbindungen dieser Erfindung, welche durch Formel 147 umfasst werden, wird unten in Fließdiagramm 22 beschrieben, wo R_{4a} , Z, n, X, G₁, G₂, G₃ und G₄ wie hierin vorher definiert sind. Entschützen der Thiolgruppe von 4-substituierten 6-Amino-chinolin-3-carbonitrilen **130** kann durch Entschützungsverfahren erreicht werden, wie, aber nicht beschränkt auf HF in Anisol oder mit Quecksilbertrifluoracetat, Trifluoressigsäure und Anisol, um Aminothiophenole **146** zu ergeben. Kondensation von Aminothiophenol **146** mit Dibromiden **28**, wo Z, n, X, G₁, G₂, G₃ und G₄ wie hierin vorher definiert sind, in Alkohollösungsmitteln einschließlich 2-Ethoxyethanol, in Gegenwart von Kaliumcarbonat, ergibt die tricyclischen Verbindungen 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-q]chinolin-8-carbonitrile **147** dieser Erfindung.

Fließdiagramm 22



[0091] Durch Verwenden von ähnlichen Verfahren, können die Zwischenverbindungen Thio-geschützte Aniline **145** in 3,4-Dihydro-2H[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung **149** umgewandelt werden, wie in Fließdiagramm 23 gezeigt.

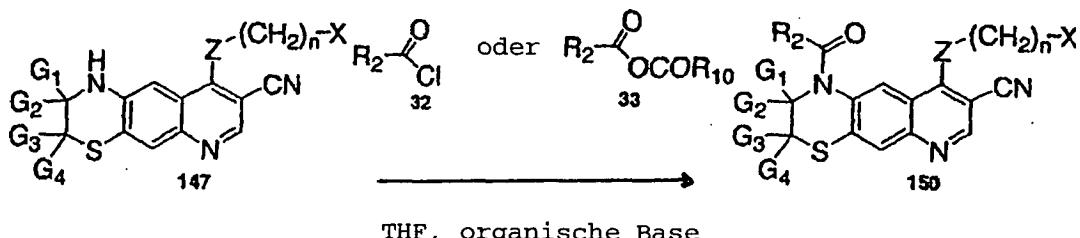
Fließdiagramm 23



[0092] Gemäß den in Fließdiagramm 24 skizzierten Umsetzungen ergibt Acylierung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen **147** mit entweder Säurechloriden der Formel 32 oder gemischten Anhydriden der Formel 33 (welche aus den entsprechenden Carbonsäuren hergestellt werden) in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart einer organischen Base, ausgewählt aus Pyridin, Triethylamin $[(C_2H_5)_3N]$, N,N-Diisopropylethylamin und N-Methylmorpholin 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile **150**. In jenen Fällen, wo die Säurechloride **32** oder gemischten Anhydride **33** ein asymmetrisches Kohlenstoffatom haben, können sie als das Racemat verwendet werden, oder als die einzelnen R- oder S-Enantiomere, wobei sich die Verbindungen dieser Erfindung in den racemischen oder R- bzw. S-optisch aktiven Formen befinden werden. In jenen Fällen, wo Ra primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, müssen die Aminogruppen zuerst vor Anhydrid oder Säurechloridbildung geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf tert.-Butoxycarbonyl (BOC)- und Benzyloxycarbonyl (CBZ)-Schutzgruppen. Die BOC-Schutzgruppen können durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure (TFA) von den Endprodukten entfernt werden, während die CBZ-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. In jenen Fällen, wo R₂ Hydroxylgruppen enthält, kann es sein, dass die Hydroxylgruppe zuerst vor Behandlung mit einem Anhydrid oder Säurechlorid geschützt werden muss. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf t-Butyldimethylsilyl-, Tetrahydropyranyl- oder Benzylschutzgruppen. t-Butyldimethylsilyl- und Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen können

durch Behandlung mit einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure von den Endprodukten entfernt werden, während die Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. In jenen Fällen bei Zwischenverbindungen 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **150**, wo X primäre oder sekundäre Aminogruppen oder Hydroxylgruppen enthält, kann es notwendig sein, diese Gruppen vor der Umsetzung mit Säurechloriden **32** oder gemischten Anhydriden **33** zu schützen. Die gleichen Amin- oder Alkoholschutzgruppen, wie oben beschrieben, können verwendet werden und sie können wie vorhergehend beschrieben von den Produkten entfernt werden.

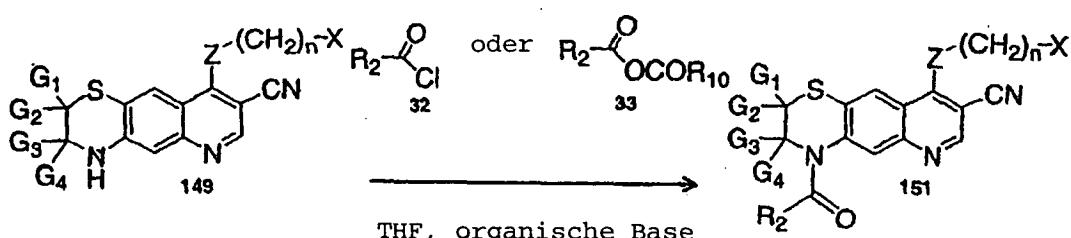
Fließdiagramm 24



[0093] Auf eine ähnliche Weise können 3,4-Dihydro-2H-[1,4]-thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile der Formel 149 in 4-substituierte 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile der Formel 151 umgewandelt werden, wie in Fließdiagramm 25 gezeigt. In jenen Fällen bei Zwischenverbindungen 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrilen **149**, wo X primäre oder sekundäre Aminogruppen oder Hydroxylgruppen enthält, kann es notwendig sein, diese Gruppen vor der Umsetzung mit Säurechloriden **32** oder gemischten Anhydriden **33** zu schützen. Die gleichen Amin- oder Alkoholschutzgruppen, wie oben beschrieben, können verwendet werden und sie können wie vorher beschrieben von den Produkten entfernt werden.

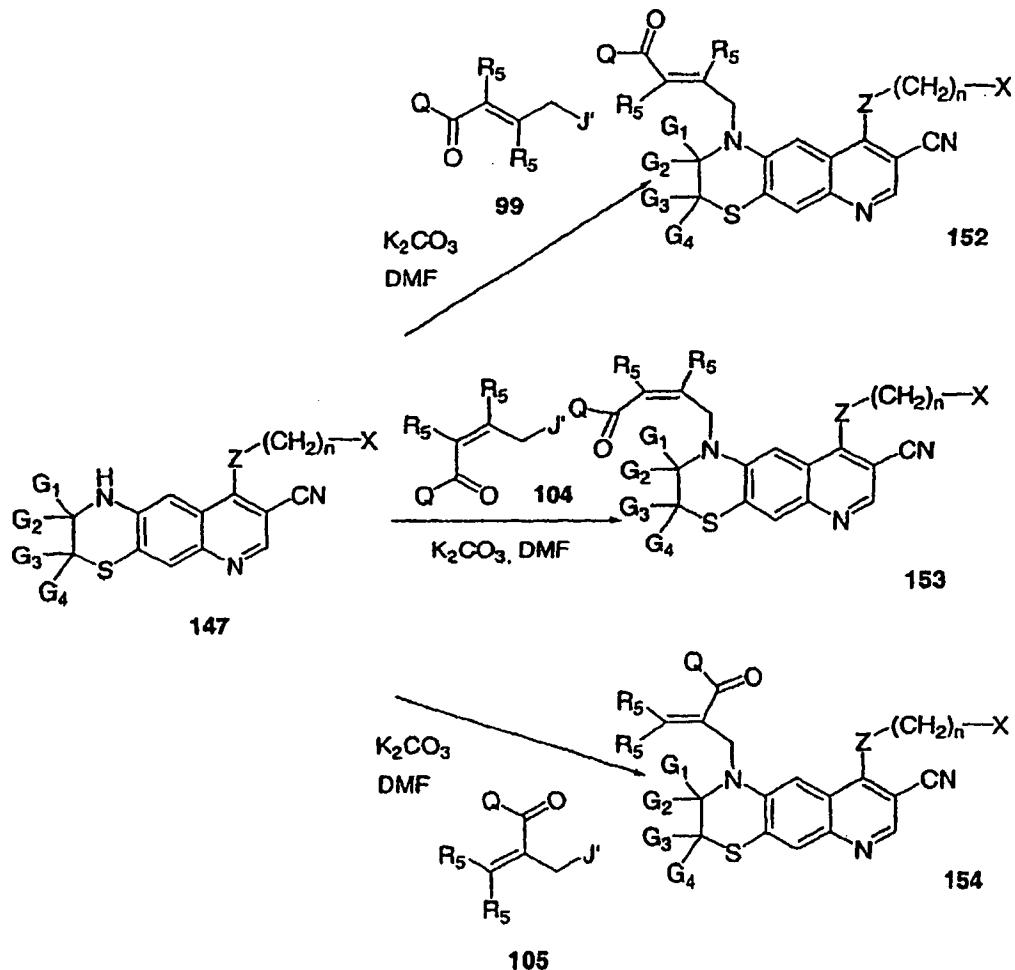
[0094]

Fließdiagramm 25



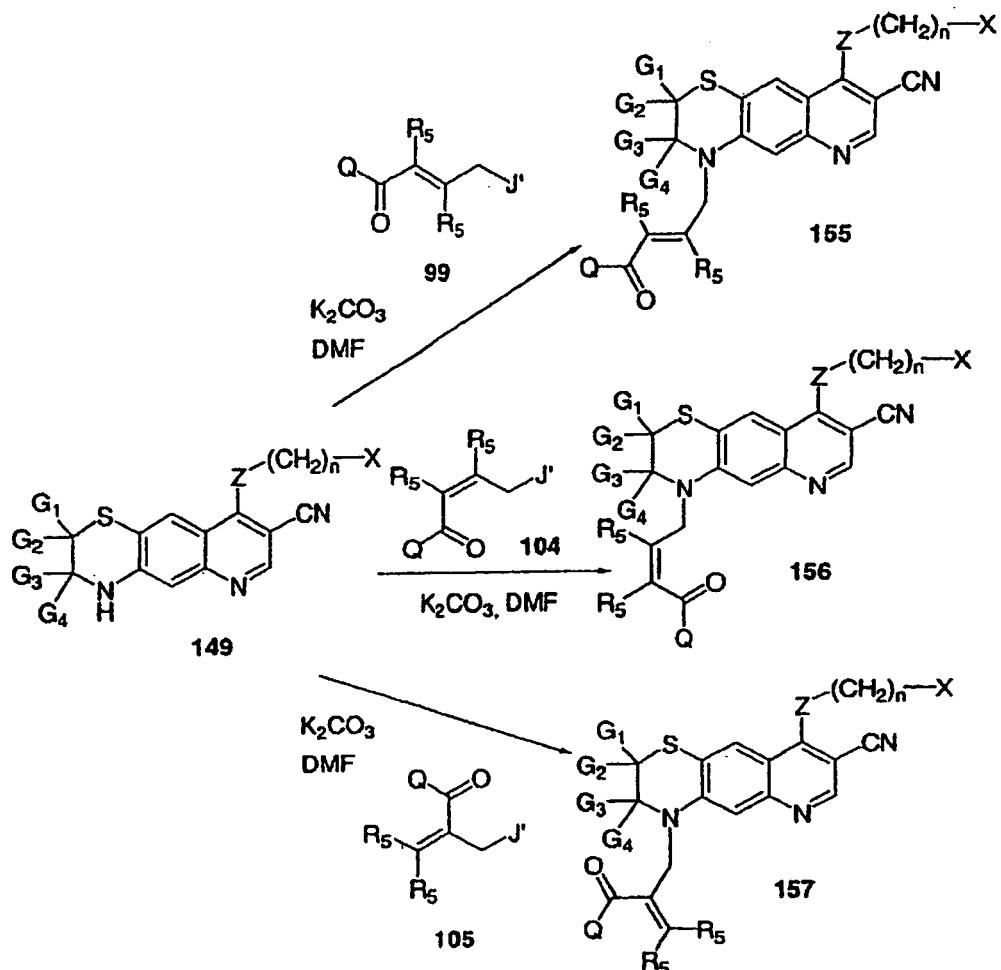
Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formeln 152–154, können wie in Fließdiagramm 26 gezeigt hergestellt werden, worin Q, G₁, G₂, G₃, G₄, R₅, J', X, Z und n wie oben definiert sind. Akylierung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrilen **147** mit **99** kann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid unter Verwendung einer Base wie Kaliumcarbonat erreicht werden, um durch Formel 152 dargestellte 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]-thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung zu ergeben. Wenn Q für Alkoxy steht, kann die Estergruppe unter Verwendung einer Base wie Natriumhydroxid in Methanol zu einer Säure hydrolysiert werden. Auf ähnliche Weise können unter Verwendung von Zwischenverbindungen **104** und **105** 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch **153** bzw. **154**, hergestellt werden.

Fließdiagramm 26



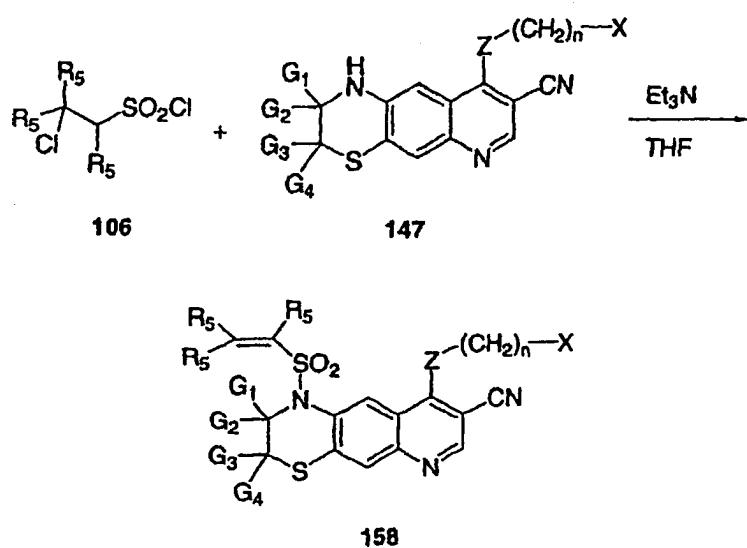
[0095] Auf eine vollständig analoge Weise zu Fließdiagramm 26 werden die entsprechenden 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile **155**, **156** und **157** wie in Fließdiagramm 27 gezeigt hergestellt.

Fließdiagramm 27



[0096] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 158, können wie in Fließdiagramm 28 gezeigt hergestellt werden, worin G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_5 , X , Z und n wie oben definiert sind. Die Umsetzung von Reagens 106 mit den 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen 147 wird durch Verwenden eines Überschusses an organischer Base wie Triethylamin und einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran erreicht, um durch Formel 158 dargestellte Sulfonamide dieser Erfindung zu ergeben.

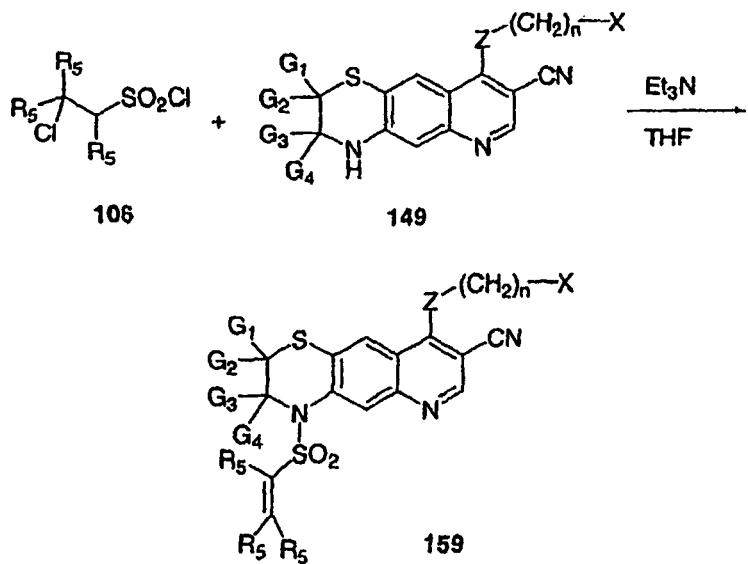
Fließdiagramm 28



[0097] Auf eine vollständig analoge Weise, wie in Fließdiagramm 28 gezeigt, werden die durch Formel 159

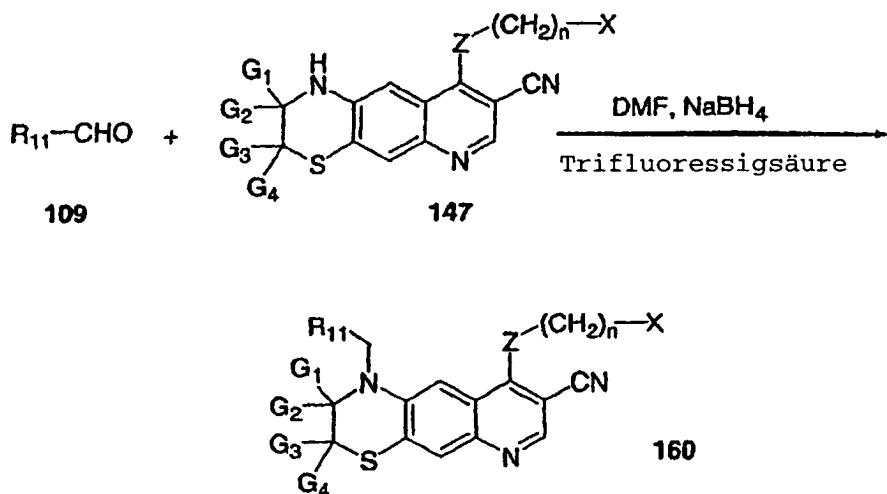
dargestellten Sulfonamide wie in Fließdiagramm 29 gezeigt hergestellt.

Fließdiagramm 29



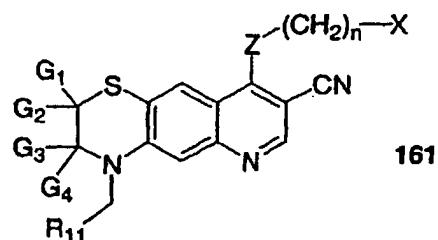
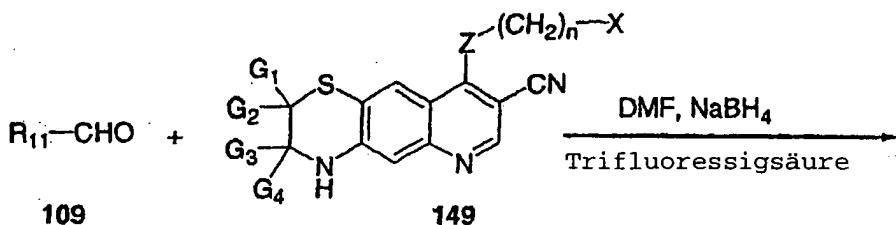
[0098] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 160, können wie in Fließdiagramm 30 gezeigt hergestellt werden, worin G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{11} , X , Z und n wie oben definiert sind. Die Umsetzung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen **147** und Aldehyden **109** unter Verwendung von Natriumborhydrid (NaBH_4) in N,N-Dimethylformamid und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur ergibt durch 160 dargestellte 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitride dieser Erfindung.

Fließdiagramm 30



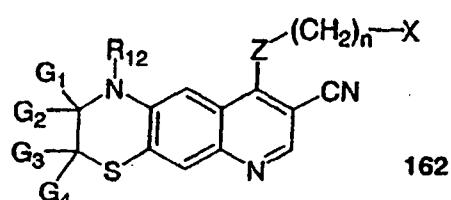
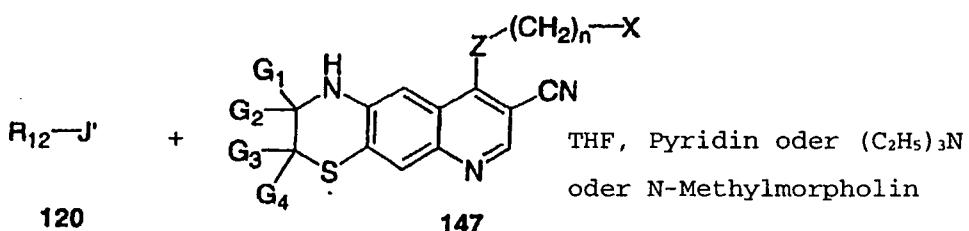
[0099] Auf gleiche Weise, wie in Fließdiagramm 30 gezeigt, können die durch Formel 161 dargestellten 4-substituierten 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile wie in Fließdiagramm 31 gezeigt hergestellt werden.

Fließdiagramm 31

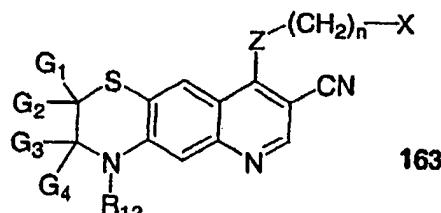
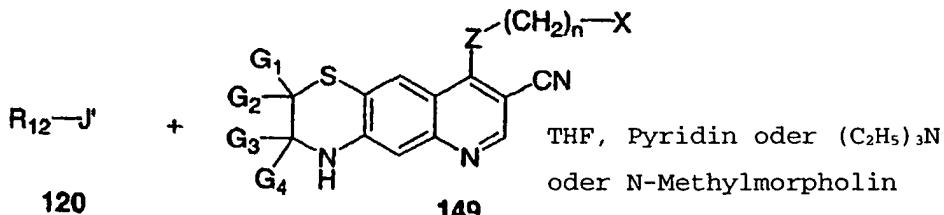


[0100] Verbindungen dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 162, können wie in Fließdiagramm 32 gezeigt hergestellt werden, worin R_{12} , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , J' , X , Z und n wie oben definiert sind. Behandlung von 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitriilen **147** mit Formel 120, welches eine Abgangsgruppe J' enthält, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, ergibt 1-substituierte 2,3-Dihydro-1H-[1,4]thiazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitrile dieser Erfindung, dargestellt durch Formel 162.

Fließdiagramm 32



[0101] Unter Verwendung von Verfahren, welche dem oben in Fließdiagramm 32 summierten ähnlich sind, können durch Formel 163 dargestellte 4-substituierte 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitrile hergestellt werden.



[0102] Bezuglich der obigen Fließdiagramme 1–33 können in jenen Fällen, wo R_1 oder ein anderer Substituent ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten kann, die Zwischenverbindungen als Racemat oder als die einzelnen R- oder S-Enantiomere verwendet werden, in welchem Fall die Verbindungen dieser Erfindung die G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_5 , X, Z und n racemische oder R bzw. S optisch aktive Form haben werden. In Fällen, wo die Substituenten mehr als ein asymmetrisches Kohlenstoffatom beitragen können, können Diastereomere vorhanden sein; diese können durch gut bekannte Verfahren nach Stand der Technik getrennt werden, einschließlich aber nicht begrenzt auf fraktionale Kristallisation und chromatographische Verfahren. In jenen Fällen, wo R_1 oder andere Substituenten primäre oder sekundäre Aminogruppen enthalten, kann es sein, dass die Aminogruppen zuerst in geschützter Form vor Anwenden der in den obigen Fließdiagrammen beschriebenen Chemie verwendet werden müssen. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf tert.-Butoxycarbonyl (BOC)- und Benzyloxycarbonyl (CBZ)-Schutzgruppen. Die vorhergehende Schutzgruppe kann durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure von den Endprodukten entfernt werden, während die letztere Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. In jenen Fällen, wo R_1 oder andere Substituenten Hydroxylgruppen enthalten, kann es sein, dass die Hydroxylgruppe zuerst in geschützter Form vor Anwenden der in den obigen Fließdiagrammen beschriebenen Chemie verwendet werden muss. Geeignete Schutzgruppen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf t-Butyldimethylsilyl-, Tetrahydropyranoloder Benzylschutzgruppen. Die ersten beiden Schutzgruppen können durch Behandlung mit einer Säure wie Essigsäure, Fluorwasserstoffsäure oder Salzsäure aus den Endprodukten entfernt werden, während die letztere Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann.

[0103] Repräsentative Verbindungen dieser Erfindung wurden in mehreren pharmakologischen Standardtestverfahren bewertet, die zeigten, dass die Verbindungen dieser Erfindung signifikante Wirksamkeit als Hemmer von Proteinkinase besitzen und antiproliferative Wirkstoffe sind. Erkrankungszustände, die durch Proteinkinasehemmer behandelt oder gehemmt werden können, schließen jene ein, bei welchen die Ätiologie zumindest teilweise durch einen Defekt oberhalb in einem Signalweg von einer Proteinkinase (also Dickdarmkrebs) verursacht wird; jene, bei welchen die Ätiologie zumindest teilweise durch eine überexprimierte Proteinkinase verursacht wird (also Lungenkrebs und Dickdarmpolypen); und jene, bei welchen die Ätiologie zumindest teilweise durch eine dysregulierte Proteinkinase verursacht wird (zu allen Zeiten angeschaltetes Gen: Glioblastom).

[0104] Basierend auf der in den pharmakologischen Standardtestverfahren gezeigten Wirksamkeit sind die Verbindungen dieser Erfindung daher als antineoplastische Wirkstoffe brauchbar. Insbesondere sind diese Verbindungen brauchbar beim Behandeln, Hemmen des Wachstums von oder Ausmerzen von Neoplasmen wie jenen der Brust, Niere, Blase, Mund, Larynx, Ösophagus, Magen, Dickdarm, Eierstock, Lunge, Bauchspeichel-drüse, Leber, Prostata und Haut.

[0105] Zusätzlich zu antineoplastischen Eigenschaften sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung brauchbar beim Behandeln oder Hemmen einer Vielfalt an mit Proteintyrosinkinase verbundenen Störungen, einschließlich polyzystischer Nierenerkrankung, Dickdarmpolypen, Restenose; Atherosklerose; Angiofibromen; Hämangiomen; Diabetes, akuten und chronischen Nephropathien; Kaposi-Sarkom; Neovaskularisation in Verbindung mit Makula-degeneration; Rheumatoïdarthritis; Osteoarthritis; Transplantatabstoßung; Psoriasis; Lupus; Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung; Glomerulonephritis; Atemwegs- und Hautallergien; Autoimmunalopecia; Autoimmun-Hyperthyreoidismus; Multipler Sklerose; atopischer Dermatitis und systemischer Sklerose; und sind als antibakterielle und antivirale Mittel brauchbar.

[0106] Wie gemäß dieser Erfindung verwendet, meint der Begriff Vorsehen einer wirksamen Menge einer Ver-

bindung entweder direktes Verabreichen solcher Verbindung oder Verabreichen einer Vorarznei, eines Derivats oder analog, was eine wirksame Menge der Verbindung innerhalb des Körpers bilden wird.

[0107] Zusätzlich zu den obigen Nutzen sind einige Verbindungen dieser Erfindung für die Herstellung von anderen Verbindungen dieser Erfindung brauchbar.

[0108] Die Testverfahren und erhaltenen Ergebnisse werden unten gezeigt.

Pharmakologische Standardtestverfahren

[0109] Repräsentative Verbindungen dieser Erfindung wurden in mehreren pharmakologischen Standardtestverfahren bewertet, welche zeigten, dass die Verbindungen dieser Erfindung signifikante Wirksamkeit als Hemmer von Proteintyrosinkinase besitzen und antiproliferative Wirkstoffe sind. Basierend auf der in den pharmakologischen Standardtestverfahren gezeigten Wirksamkeit, sind die Verbindungen dieser Erfindung daher als antineoplastische Wirkstoffe brauchbar. Die verwendeten Testverfahren und erhaltenen Ergebnisse werden unten gezeigt.

Hemmung von epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptorkinase (EGF-R) unter Verwendung von Rekombinantenzym

[0110] Repräsentative Testverbindungen wurden bezüglich ihrer Fähigkeit getestet, die Phosphorylierung des Tyrosinrests eines Peptidsubstrats, katalysiert durch die Enzym epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptorkinase zu hemmen. Das Peptidsubstrat (RR-SRC) hat die Sequenz arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-argly. Das in diesem Testverfahren verwendete Enzym ist die His-markierte cytoplasmatische Domäne von EGFR. Ein rekombinanter Baculovirus (vHcEGFR52) wurde konstruiert, welcher die für EGFR cDNA kodierenden Aminosäuren 645-1186, angeführt durch Met-Ala(His)₆ enthält. Sf9-Zellen in 100 mm Schalen wurden bei einem moi von 10 pfu/Zelle infiziert und Zellen wurden 48 Std. nach Infektion geerntet. Ein Cytoplasma-Extrakt wurde unter Verwendung von 1% Triton X-100 hergestellt und auf Ni-NTA Säule angewendet. Nach Waschen der Säule mit 20 mM Imidazol wurde HcEGFR mit 250 mM Imidazol (in 50 mM Na₂HPO₄, pH 8,0, 300 mM NaCl) eluiert. Die gesammelten Fraktionen wurden gegen 10 mM HEPES, pH 7,0, 50 mM NaCl, 10% Glycerol, 1 µg/ml Antipain und Leupeptin und 0,1 mM Pefabloc SC dialysiert. Das Protein wurde in Trocken-eis/Methanol eingefroren und bei -70°C gelagert.

[0111] Testverbindungen wurden in 10 mg/ml Vorratslösungen in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) aufbereitet. Vor dem Versuch wurden die Vorratslösungen mit 100 DMSO auf 500 µM verdünnt und dann mit HEPES-Puffer (30 mM HEPES pH 7,4) seriell zur gewünschten Konzentration verdünnt.

[0112] Für die Enzymumsetzung wurden 10 µl von jedem Hemmer (bei verschiedenen Konzentrationen) zu jeder Mulde einer 96-Mulden-Schale zugegeben. Zu diesem wurden 3 µl Enzym (1:10 Verdünnung in 10 mM HEPES, pH 7,4 für Endkonz. von 1:120) zugegeben. Dieses durfte für 10 Min. auf Eis ruhen und es folgte die Zugabe von 5 µl Peptid (80 µM Endkonz.), 10 µl 4x Puffer (Tabelle A), 0,25 µl ³³P-ATP und 12 µl H₂O. Die Umsetzung durfte für 90 Min. bei Raumtemperatur laufen und es folgte Tüpfeln des gesamten Volumens auf vorgeschnittene P81 Filterpapiere. Die Filterscheiben wurden 2x mit 0,5% Phosphorsäure gewaschen und die Radioaktivität wurde unter Verwendung eines Flüssigkeitsszintillationszählers gemessen.

Tabelle A

<u>Reagens</u>	<u>Ende</u>	<u>100 Rxns</u>
1 M HEPES (pH 7,4)	12,5 mM	50 µl
10 mM Na ₃ VO ₄	50 µM	20 µl
1M MnCl ₂	10 mM	40 µl
1 mM ATP	20 µM	80 µl
³³ P-ATP	2,5 µCi	25 µl

[0113] Die Hemmungsdaten für repräsentative Verbindungen dieser Erfindung werden unten in Tabelle 1 gezeigt. Der IC₅₀ ist die Konzentration an Testverbindung, die erforderlich ist, die Gesamtmenge an phosphoryliertem Substrat um 50% zu verringern. Die %-Hemmung der Testverbindung wurde für mindestens drei unterschiedliche Konzentrationen bestimmt und der IC₅₀-Wert wurde aus der Dosis-Responsekurve bewertet. Die %-Hemmung wurde mit der folgenden Formel bewertet:

$$\%-\text{Hemmung} = 100 - [\text{CPM(Arznei)}/\text{CPM(Kontrolle)}] \times 100$$

wo CPM(Arznei) in Einheiten an Zählungen pro Minute ist und eine Zahl ist, welche die Menge an Radio-markiertem ATP (γ - ^{33}P) ausdrückt, eingeschlossen auf dem RR-SRC Peptidsubstrat durch das Enzym nach 90 Minuten bei Raumtemperatur in Gegenwart von Testverbindung, wie durch Flüssigkeitsszintillationszählung gemessen. CPM(Kontrolle) ist in Einheiten an Zählungen pro Minute und war eine Zahl, welche die Menge an Radio-markiertem ATP (γ - ^{33}P) ausdrückt, eingeschlossen in dem RR-SRC Peptidsubstrat durch das Enzym nach 90 Minuten bei Raumtemperatur in Abwesenheit von Testverbindung, wie durch Flüssigkeitsszintillationszählung gemessen. Die CPM-Werte wurden bezüglich der Hintergrundzählungen korrigiert, welche durch ATP in Abwesenheit der enzymatischen Umsetzung produziert wurden. Wo es möglich war, einen IC_{50} -Wert zu bestimmen, wird dieser in Tabelle 1 dargestellt, ansonsten wird die %-Hemmung bei 0,5 μM Konzentration an Testverbindung in Tabelle 1 gezeigt.

[0114]

Tabelle 1: Hemmung von EGF-R Kinase (Rekombinantenzym)

Beispiel	IC_{50} (uM)	%-Hemmung bei 0,5 uM
7	1 ^a	35,5 ^a
8	1 ^a	29,95 ^a
9	0,17 ^b	56,5 ^b
10	0,2	57,8
11	0,001	73,0
12	0,005	53,5

a: Durchschnitt von zwei Tests

b: Durchschnitt von drei Tests

DELFIA Test zur Identifizierung von C-Met Rezeptorkinasehemmern

[0115] Der c-Met Kinasetest wurde als ein DELFIA (Dissociation Enhanced Lanthanide Fluorometric Immunoassay) durchgeführt, einem ELISA-ähnlichen Protokoll, basierend auf zeitaufgelöster Fluorometrie wie vorher beschrieben [Braunwalder, A.F., Yarwood, D.R., Sills, M.A. und Lipson, K.E., Anal. Biochem. 238, 159–164 (1996)]. Das Protokoll wurde zum Screenen von Hemmern der Kinasewirksamkeit von rekombinantem c-Met angepasst. [Loganzo, F., und Hardy, C., American Biotechnology Laboratory 16(13), 26–28 (1998)]. Die Cytoplasma-Domäne von c-Met wurde durch Umkehr-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion unter Verwendung von RNA erzeugt, isoliert aus humanen epithelialen Brustzellen als Matrize, kloniert in den pFastBac-HTc Vektor (Life Technologies) und Protein, exprimiert in Sf9 Insektenzellen durch Baculovirusinfektion. Protein wurde durch Imidazolelution von Ni-NTA-Harz (Invitrogen, Carlsbad, CA) oder Talon-Harz (Clontech, Palo Alto, CA) gereinigt. Verschiedene Bedingungen wurden für das Kinase-Screeningprotokoll bewertet und Screening wurde mit dem folgenden Verfahren erreicht. Polystyrol-Maxisorp-Platten (Nunc) wurden für 1 Stunde über Nacht bei Raumtemperatur mit 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Poly(Glu₄-Tyr), verdünnt in Tris-gepufferter Kochsalzlösung (TBS) vorüberzogen. Die Platten wurden 3x mit TBS gewaschen. c-Met Proteinpräparat wurde 1:80 in 0,1% BSA/4 mM HEPES verdünnt. Ein Mastermix wurde hergestellt, bestehend aus 1 Volumen von verdünntem c-Met, 1 Volumen von 5x Puffer (20 mM HEPES, pH 7,4; 2 mM MnCl₂; 100 μM Na₃VO₄; 1 mM DTT), 0,9 Volumen Wasser. Mastermix (29 μl) wurde zu den Mulden von Peptid-überzogenen Mikrotiterschalen zugegeben. Für die Tests, wo c-Met Autophosphorylierung bewertet wurde, wurde der Überzug von den Schalen entfernt und c-Met wurde in 4 mM HEPES bei 1:40 ohne BSA verdünnt. Verbindungen (1 μl) bei verschiedenen Verdünnungen (1 mM bis 0,1 μM), hergestellt in DMSO, wurden zugegeben und gut mit einem automatischen Pipettor gemischt. Nach Inkubation für 20 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Umsetzung mit 20 μl von 62,5 μM ATP/50 mM MgCl₂ begonnen (endgültig 25 μM ATP/20 mM MgCl₂ im Test). Die Umsetzungen wurden für 45 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Schalen wurden dann 3x mit jeweils 100 μl DELFIA Waschpuffer (Wallac) gewaschen. Antikörperbindung wurde durch Zugeben von 75 μl Europium-konjugiertem Anti-Phosphotyrosin, verdünnt 1:2000 in Testpuffer (Wallac) für 1 Stunde bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Schalen wurden 3x mit DELFIA Waschpuffer gewaschen. Der Nachweis wurde durch Zugabe von 100 μl Enhancement Solution (Wallac) durchgeführt. Nach 30 Minuten wurden die Platten in einem Wallac VICTOR-2 zeitaufgelösten Fluorometer gelesen. Die Hemmungsdaten wurden als Europium-Zählungen für mit Verbindung behandelten Mulden, normalisiert zu Kontrollzählungen berichtet. Die IC_{50} Werte wurden durch Verwenden von log-Dosen von Verbindung erhal-

ten und unter Verwendung von Data Analysis Toolbox Software, Version 1.0.2 (MDL Information Systems, Inc.) errechnet.

Tabelle 2: Hemmung von c-Met Kinase

<u>Beispiel</u>	<u>% Hemmung (µM)</u>	<u>Dosis (µg/ml)</u>
7	80	10
8	91	10
10	50	10
11	42	10
12	66	10

Src-Kinasetest

[0116] Hemmer von p60^{c-src} (teilweise gereinigtes Präparat, erworben von Upstate Biotechnologies) Tyrosinkinasewirksamkeit werden in einem ELISA-Format analysiert. Das Boehringer Mannheim Tyrosine Kinase Assay Kit (Katalog Nr. 1-534505) mit einem cdc2-Substrat Peptid, enthaltend Tyr15, wird für den Test verwendet. HRP-konjugiertes Anti-Phosphotyrosin wird verwendet, um phosphoryliertes Peptid durch eine Farbreaktion nachzuweisen. Die vom Hersteller empfohlenen Bedingungen werden eingesetzt.

[0117] Umsetzungsbedingungen: Fünf Mikroliter Aliquoten von jeder Verbindung, frisch hergestellt zum Zeitpunkt des Tests, wurden zu einer Lösung in 10 mM HEPES pH 7,5, 10% DMSO zu der Umsetzungsmulde zugegeben. Fünfunddreißig Mikroliter Umsetzungsgemisch, welches Src, Puffer und Peptid/Rinderserum-Albumin-Gemisch enthält, werden zu den Verbindungsmulden zugegeben und bei 30°C für 10 Minuten inkubiert (Umsetzungspuffer: 50 mM TrisHCl, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM EGTA, 0,5 mM Na₃VO₄). Die Umsetzung wird durch Zugabe von 10 Mikrolitern ATP begonnen, bei 30°C für 1 Stunde inkubiert und durch Zugabe von 20 Mikrolitern 0,5M EDTA gestoppt. Das Umsetzungsgemisch mit dem phosphorylierten Peptid wurde dann auf eine Streptavidin-überzogene Mikrotiterschale (in dem Kit vorgesehen) übertragen und durfte für 20 Minuten binden. Nicht gebundenes Peptid und Umsetzungsgemisch wurden dekantiert und die Schale wurde mit PBS sechs Mal gewaschen. Meerrettich-Peroxidase-konjugierter Phosphotyrosin-Antikörper, welcher in dem Kit vorgesehen wurde, wurde mit der Schale für eine Stunde inkubiert, dann dekantiert. Die Schale wurde wieder sechs Mal mit PBS gewaschen. Substrat (vorgesehen in dem Kit) wurde zugegeben und Extinktion bei 405 nm wurde gemessen.

[0118] Die Wirksamkeit wurde als %-Hemmung bestimmt, wie errechnet durch die Formel: (1-Abs/Abs(max)) x 100 = %-Hemmung. Wo multiple Konzentrationen des Testmittels verwendet wurden, konnte ein IC₅₀ (Konzentration, welche 50% Hemmung ergibt) bestimmt werden.

[0119] Das für repräsentative Verbindungen dieser Erfindung erhaltene Ergebnis wird in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Hermmung von Src-Kiesase

<u>Beispiel</u>	<u>IC₅₀ (µM)</u>
24	1,01

Raf-1 Kinasekaskade-Testverfahren

[0120] Raf-1 (c-Raf) wird verwendet, um inaktives GST-MEK1 zu phosphorylieren und aktivieren, welches dann inaktives p42 GST-MAPK phosphorylieren und aktivieren kann, welches nachfolgend bezüglich Phosphorylierung der TEY-Sequenz (aa's 202-204) durch einen Phospho-spezifischen Antikörper von Sigma (Kat. Nr. 77439219041) gemessen wird, Reagens: Sf9 Insektenzellen-Lysat, welches 6-hismarkiertes rekombinantes humanes c-Raf in voller Länge enthält (Spezifische Aktivität: ~200 U/ml). Humanes nicht-aktives Mek-1-GST und humane GST-MAP Kinase (in E. coli produzierte rekombinante Proteine).

Vorratslösungen c-Raf Test:

1. Testverdünnungspuffer (ADB): 20 mM MOPS, pH 7,2, 25 mM (3-Glycerolphosphat, 5 mM EGTA, 1 mM Natriumorthovanadat, 1 mM Dithiothreitol.
2. Magnesium/ATP Cocktail: 500 µM kalte ATP und 75 mM, Magnesiumchlorid in ADB.
4. Aktive Kinase: Humanes aktives c-Raf: Verwendung bei 0,4U pro Testpunkt.
5. Nicht-aktive GST-MEK1: Verwendung bei 0,1 µg pro Testpunkt.

6. Nicht-aktive GST-p42 MAP Kinase: Verwendung bei 1,0 µg pro Testpunkt.

Vorratslösungen ELISA:

1. TBST-Tris (50 mM, pH 7,5), NaCl (150 mM), Tween-20 (0,05%)
2. Superblock (Pierce)
3. Anti-GST Ab (Pharmacia)
4. Anti-Phospho MAPK (Sigma)
5. Anti-Maus Ab/Europium-Konjugat (Wallac)

Testverfahren:

Erste Stufe: c-Raf abhängige Aktivierung von GST-MEK und GST-MAPK

1. Zugabe von 20 ml ADB pro Test (also pro Mulde einer 96-Mulden-Schale)
2. Zugabe von 10 ml von 0,5 mM kaltem ATP und 75 mM Magnesiumchlorid in ADB.
3. Zugabe von 2 ml c-Raf (0,4 U/Test) in Konjugation mit 1,6 ml nicht-aktivem MEK1 (0,4 mg/Test).
4. Zugabe von 4 ml nicht-aktiver GST-p42 MAP Kinase (1,0 mg/Test).
5. Inkubation bei 30°C für 60 Minuten in einem schüttelnden Inkubator.
6. Übertragung dieses Gemisches auf eine Anti-GST Ab überzogene 96-Mulden-Schalen (Nunc Immuno-sorb Schalen, überzogen mit a-GST, dann mit Pierce Superblock blockiert).
7. Inkubieren für 60 Minuten bei 30°C in einem schüttelnden Inkubator.
8. 3x Waschen mit TBST, Zugabe von Anti-Phospho MAPK (Sigma) (1:3000) .
9. Inkubieren für 60 Minuten bei 30°C in einem schüttelnden Inkubator.
10. 3x Waschen mit TBST, Zugabe von Anti-Maus Ab/Europium-Konjugat (Wallac) (1:500).
11. Inkubieren für 60 Minuten bei 30°C in einem schüttelnden Inkubator.
12. 3x Waschen mit TBST, Lesen der Schalen in einem Wallac Victor Modell Plattenleser.
13. Sammeln von Daten, Analysieren in Excel bezüglich Einzelpunkt und IC50-Bestimmungen.

[0121] Einzelpunkttest – %-Hemmung bei 10 mg/ml (% Hemmung = 1 – cpd. behandelte Probe/unbehandelte Kontrolle). Typischer Raf-1 Test wird bei Verbindungskonzentrationen von 10 µM bis 30 µM in halblog Verdünnungen laufen gelassen. (%-Hemmung wird für jede Verbindungskonzentration bestimmt). Die für repräsentative Verbindungen dieser Erfindung erhaltenen Ergebnisse werden in Tabelle 4 aufgelistet:

Tabelle 4: Hemmung von c-raf Kinase

raf		
Beispiel	%-Hemmung	Dosis (µg/ml)
7	-5,00	0,03
	2,00	0,1
	8,00	0,3
	16,00	1,0
	68,00	3,0
	90,00	10,0

Hemmung von Krebszellenwachstum, wie durch Zellzahl gemessen

[0122] Humane Tumorzelllinien wurden in 96-Mulden-Schalen (250 µl/Mulde, 1–6 × 10⁴ Zellen/ml) in RPMI 1640 Medium, enthaltend 5% FBS (Fötales Rinderserum) plattierte. Vierundzwanzig Stunden nach dem Platten wurden die Testverbindungen bei fünf log. Konzentrationen (0,01–100 mg/ml) oder bei niedrigeren Konzentrationen für die wirkkräftigeren Verbindungen zugegeben. Nach 48 Stunden Testverbindungsauflösung wurden die Zellen mit Trichloressigsäure fixiert und mit Sulforhodamin B gefärbt. Nach Waschen mit Trichloressigsäure wurde der gebundene Farbstoff in 10 mM Tris-Base gelöst und die optische Dichte wurde unter Verwendung eines Plattenlesers bestimmt. Unter Testbedingungen ist die optische Dichte proportional zur Anzahl an Zellen in der Mulde. IC₅₀er (Konzentrationen, welche 50% Hemmung von Zellwachstum verursachen), wurden aus den Wachstumshemmungsplots bestimmt. Das Testverfahren wird durch Philip Skehan et al., J. Natl. Canc. Inst., 82, 1107–1112 (1990) detailliert beschrieben. Diese Daten werden unten in Tabelle 5 gezeigt. In-

formationen über einige der in diesen Testverfahren verwendeten Zelllinien sind von der American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994, Reference Guide, B. Auflage erhältlich. Die Her2Neu-Zelllinie ist eine 3T3 Linie, die mit Her2 Rezeptorkinase transfiziert worden ist.

Tabelle 5 Hemmung von Krebszellenwachstum, wie durch Zollzahl gemessen (IC_{50} μ g/ml)

Bsp.	MDA435	A431	SKBR3	SW620	3T3	Her2Neu
7	1,43 ^a	0,5273 ^a	0,968	2,90 ^a	3,02 ^a	3,90 ^a
8	0,1021 ^a	0,3157 ^a	0,665	0,2452 ^a	0,023	0,104
9	0,240 ^b	0,1079 ^b	-	0,165 ^b	0,1694 ^b	0,1504 ^b
10	2,72 ^a	1,007 ^a	1,0665 ^a	1,89 ^a	1,99 ^a	>5 ^a
11	>5 ^a	1,90 ^a	2,53 ^a	>5 ^a	3,89 ^a	>5 ^a
12	2,36 ^a	0,4705 ^a	0,649 ^a	1,50 ^a	1,49 ^a	>5 ^a

a: Durchschnitt von zwei Tests

b: Durchschnitt von drei Tests.

In vivo Hemmung des Wachstums von humanen Epidermoid-Tumoren (A431)

[0123] BALB/c nu/nu weibliche Mäuse (Charles River, Wilmington, MA) wurden in dem in vivo pharmakologischen Standardtestverfahren verwendet. Humäne Epidermoid-Karzinom-Zellen A-431 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland # CRL-155) wurden wie oben beschrieben in vitro wachsen gelassen. Eine Einheit von 5×10^6 Zellen wurde subkutan in Mäuse injiziert. Wenn die Tumore eine Masse von zwischen 100 und 150 mg erreicht hatten, wurden die Mäuse willkürlich in Behandlungsgruppen aufgeteilt (Tag Null). Die Mäuse wurden oral (PO) einmal am Tag an den Tagen 1 bis 10 nach Einstufung mit Dosen von entweder 40, 20, 10, 3 oder 1 mg/kg Dosis der zu bewertenden Verbindung in 0,2% Klucel behandelt. Kontrolltiere erhielten keine Arznei. Die Tumormasse wurde alle 7 Tage bestimmt $[(\text{Länge} \times \text{Breite}^2)/2]$ für 28 Tage nach der Einstufung. Relatives Tumorwachstum (mittlere Tumormasse an Tag 7, 14 und 21, geteilt durch die mittlere Tumormasse an Tag Null) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die %T/C (Tumor/ Kontrolle) wird durch Teilen des relativen Tumorwachstums der behandelten Gruppe durch das relative Tumorwachstum der Placebogruppe und Multiplizieren mit 100 bestimmt. Eine Verbindung wird als wirksam angesehen, wenn die %T/C = 42% befunden wird.

[0124] Die Fähigkeit der Verbindung von Beispiel 9, Wachstum von humanen Epidermoid-Tumoren (A431) in vivo zu hemmen, wird unten in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: In vivo Hemmung des Wachstums von humanen Epidermoid-Tumoren (A431) in Mäusen durch die Verbindung von Beispiel 9

Dosis (mg/kg/Dosis) ^a PO	RTG ^b Tag 7	%T/C ^c	RTG ^b Tag 14	%T/C ^c	RTG ^b Tag 21	%T/C ^c	(p) ^d	S/T ^e
Kontrolle (0,5% Methocel 0,4% Tween 80)	4,54		10,99		17,27			10/10
40	3,40	75	5,93	53	7,15	41	<0,01	5/5
20	5,40	118	10,56	96	14,56	84	0,29	5/5
10	4,81	105	9,66	87	11,09	64	0,10	5/5
3	4,76	104	11,79	107	23,77	137	0,76	5/5
1	4,66	103	8,11	73	13,23	76	<0,01	5/5

a) Verbindung verabreicht an Tagen 1 bis 10.

b) Relatives Tumorwachstum (RTG) =

Mittlere Tumormasse an Tag 7, 14, 21

Mittlere Tumormasse an Tag 0

c) %T/C = Relatives Tumorwachstum der behandelten Gruppe x100
Relatives Tumorwachstum der Placebogrupped) Statistische Analyse (Student's T-Test) von Log Relativem Tumorwachstum. Ein p-Wert ($p \leq 0,05$) zeigt eine statistisch signifikante Reduktion beim relativen Tumorwachstum von behandelter Gruppe im Vergleich zur Placebokontrolle an.

e) S/T = # von Überlebenden # der Behandelten an Tag +21 nach Tumoreinstufung.

[0125] Wie durch die in Tabelle 5 präsentierten Ergebnisse angezeigt, ist die Verbindung von Beispiel 9 ein wirksamer Hemmer von Tumorwachstum in vivo und ist daher zur Behandlung von Krebs brauchbar.

[0126] Basierend auf den für repräsentative Verbindungen dieser Erfindung erhaltenen Ergebnissen sind die Verbindungen dieser Erfindung antineoplastische Wirkstoffe, welche brauchbar sind beim Behandeln, Hemmen des Wachstums von oder Ausmerzen von Neoplasmen. Insbesondere sind die Verbindungen dieser Erfindung brauchbar beim Behandeln, Hemmen des Wachstums von oder Ausmerzen von Neoplasmen, welche EGFR exprimieren, wie jene von Brust, Niere, Blase, Mund, Kehlkopf, Ösophagus, Magen, Dickdarm, Eierstock oder Lunge. Die Verbindungen dieser Erfindung sind ebenfalls brauchbar beim Behandeln, Hemmen des Wachstums von oder Ausmerzen von Neoplasmen der Brust, die das durch das erbB2 (Her2) Onkogen hergestellte Rezeptorprotein exprimieren. Zusätzlich sind die Verbindungen dieser Erfindung bei der Behandlung oder Hemmung von polyzystischer Nierenerkrankung und Dickdarmpolypen brauchbar.

[0127] Die Verbindungen dieser Erfindung können rein formuliert werden, oder können mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Verabreichung kombiniert werden, zum Beispiel Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln oder Ähnlichem, und können oral in solchen Formen wie Tabletten, Kapseln, dispergierbaren Pulvern, Granulaten oder Suspensionen verabreicht werden, welche zum Beispiel von etwa 0,05 bis 5% Suspensionsmittel enthalten, Sirupen, welche zum Beispiel von etwa 10 bis 50% Zucker enthalten und Eli-

xieren, welche zum Beispiel von etwa 20 bis 50 Ethanol enthalten, und Ähnlichem, oder parenteral in Form von sterilen injizierbaren Lösungen oder Suspensionen, welche von etwa 0,05 bis 5% Suspensionsmittel in einem isotonischen Medium enthalten. Solche pharmazeutischen Präparate können zum Beispiel von etwa 0,05 bis etwa 90% des Wirkstoffs in Kombination mit dem Träger, üblicherweise zwischen etwa 5 Gew.-% und 60 Gew.-% enthalten.

[0128] Die effektive Dosierung von eingesetztem Wirkstoff kann je nach bestimmter eingesetzter Verbindung, dem Verabreichungsweg und der Schwere des zu behandelnden Zustands variieren. Jedoch werden im Allgemeinen zufriedenstellende Ergebnisse erhalten, wenn die Verbindungen der Erfindung bei einer täglichen Dosierung von etwa 0,5 bis etwa 1000 mg/kg Tierkörpergewicht verabreicht werden, gegebenenfalls in geteilten Dosen zwei oder vier Mal am Tag oder in verzögerter Abgabeform gegeben. Für die meisten großen Säuger beträgt die tägliche Dosierung von etwa 1 bis 1000 mg, vorzugsweise von etwa 2 bis 500 mg. Dosierungsformen, welche zur internen Verwendung geeignet sind, umfassen von etwa 0,5 bis 1000 mg Wirkstoff in enger Vermischung mit einem festen oder flüssigen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Dieser Dosierungsplan kann angepasst werden, um die optimale therapeutische Response vorzusehen. Zum Beispiel können mehrere geteilte Dosen täglich verabreicht werden oder die Dosis kann, wie durch die Erfordernisse der therapeutischen Situation angezeigt, proportional reduziert werden.

[0129] Die Verbindungen dieser Erfindung können oral, als auch auf intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Wegen verabreicht werden. Feste Träger schließen Stärke, Lactose, Dicalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Sucrose und Kaolin ein, während flüssige Träger steriles Wasser, Polyethylenglycole, nichtionische Surfactanten und essbare Öle wie Mais-, Erdnuss- und Sesamöle einschließen, wie der Art des Wirkstoffs und der besonderen Form der gewünschten Verabreichung angemessen. Hilfsstoffe, welche üblicherweise bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt werden, können vorteilhaft eingeschlossen werden, wie Geschmacksmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe und Antioxidantien, zum Beispiel Vitamin E, Ascorbinsäure, BHT und BHA.

[0130] Die bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen vom Standpunkt der Einfachheit der Herstellung und Verabreichung sind feste Zusammensetzungen, insbesondere Tabletten und hart oder flüssig befüllte Kapseln. Orale Verabreichung der Verbindungen wird bevorzugt.

[0131] In einigen Fällen kann es wünschenswert sein, die Verbindungen direkt an die Atemwege in Form eines Aerosols zu verabreichen.

[0132] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch parenteral oder intraperitoneal verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser wirksamen Verbindungen als freie Base oder pharmakologisch annehmbares Salz können in Wasser, geeignet gemischt mit einem Surfactanten wie Hydroxypropylcellulose hergestellt werden. Dispersionen können auch in Glycerol, flüssigen Polyethylenglycolen und Gemischen daraus in Ölen hergestellt werden. Unter gewöhnlichen Bedingungen der Lagerung und Verwendung enthalten diese Präparate einen Konservierungsstoff, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0133] Die pharmazeutischen Formen, welche zur injizierbaren Verwendung geeignet sind, schließen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur extemporanen Herstellung von sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen ein. In allen Fällen muss die Form steril sein und muss zu dem Grad flüssig sein, dass leichte Spritzbarkeit besteht. Sie muss unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung stabil sein und muss vor der verunreinigenden Wirkung von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzen bewahrt werden. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionmedium sein, welches zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z.B. Glycerol, Propylenglycol und flüssiges Poly- ethylenglycol), geeignete Gemische daraus und Pflanzenöle enthält.

[0134] Zur Behandlung von Krebs können die Verbindungen dieser Erfindung in Kombination mit anderen Antitumormittel oder mit Bestrahlungstherapie verabreicht werden. Diese anderen Mittel oder Bestrahlungsbehandlungen können zur gleichen Zeit oder zu unterschiedlichen Zeiten wie die Verbindungen dieser Erfindung gegeben werden. Diese kombinierten Therapien können Synergie bewirken und verbesserte Effizienz ergeben. Zum Beispiel können die Verbindungen dieser Erfindung in Kombination mit mitotischen Hemmern wie Taxol oder Vinblastine, Alkylierungsmitteln wie Cisplatin oder Cyclophosamid, Antimetaboliten wie 5-Fluorouracil oder Hydroxyurea, DNA-Intercalatoren wie Adriamycin oder Bleomycin, Topoisomerasehemmern wie Etoposid oder Camptothecin, antiangiogenen Wirkstoffen wie Angiostatin und Antiöstrogenen wie Tamoxifen verwendet werden.

[0135] Die Verbindungen dieser Erfindung und ihre Herstellung werden durch die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

[0136] 7-Methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitril Eine Menge von 3-Methoxy-phenylamin (45,3 g, 0,37 mol) und 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester (62,2 g, 0,37 mol) wurde bei 120°C für 0,5 Std. erhitzt, während 14,4 ml Ethanol durch eine Dean-Stark Falle gesammelt wurden. Zu diesem wurde eine Lösung aus

Biphenyl (333 ml) und Phenylether (666 ml) zugegeben und das Gemisch wurde bei 256°C für 6 Stunden erhitzt, während 22 ml Ethanol durch eine Dean-Stark Falle gesammelt wurden. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Hexan gewaschen und getrocknet, um einen braunen Feststoff (46,2 g, 63% Ausbeute), Fp. 324–325°C zu ergeben;

[0137] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 12,63 (bs, 1H), 8, 67 (s, 1H), 8, 03 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 223,04793 (M+Na); MS (ES) m/z 201,0 (M+1).

[0138] Analyse für C₁₁H₈N₂O₂•0,1 H₂O:

Gefunden: C, 65,53; H, 4,09; N, 13,93.

Berechnet: C, 65,35; H, 4,06; N, 13,86.

Beispiel 2

7-Methoxy-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitri

[0139] Eine Menge von 7-Methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitri (30 g, 0,15 mol) wurde in Trifluoressigsäure (450 ml) gerührt und dazu wurde portionsweise über 3,5 Stunden Ammoniumnitrat (30 g, 0,38 mol) zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde zu einer schwarzen Paste eingedampft und nachfolgend mit Eiswasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und filtriert, um 32,3 g des Rohprodukts zu erhalten. Zusätzliche Reinigung wurde durch Refluxieren des Rohmaterials in Essigsäure (1300 ml) für 0,5 Stunden durchgeführt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und getrocknet, um einen braunen Feststoff (14,4 g, 40% Ausbeute), Fp. 240°C zerf. zu ergeben;

[0140] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,02 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 245,0408 (M+1).

[0141] Analyse für C₁₁H₇Cl₂N₃O₄•0,1 H₂O•0,1 CH₃CO₂C₂H₅:

Gefunden: C, 53,24; H, 2,98; N, 16,35;

Berechnet: C, 53,46; H, 3,13; N, 16,41.

Beispiel 3

4-Chlor-7-methoxy-6-nitro-chinolin-3-carbonitri

[0142] Eine Menge von 7-Methoxy-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonitri (5 g, 20,4 mmol) wurde mit Phosphoroxychlorid (24,7 g, 0,16 mol) und Phosphorpentachlorid (4,3 g, 0,02 mol) gerührt und bei Rückfluss für 2,5 Stunden erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde der schwarze Feststoff nachfolgend mit Hexan gewaschen, filtriert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und durch ein Magnesol-Kissen filtriert und zu Trockenheit eingedampft, um einen braunen Feststoff zu ergeben (3,2 g, 59%), welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde, Fp. 214–215°C;

[0143] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,13 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 264,01711 (M+1).

[0144] Analyse für C₁₁H₆ClN₃O₄•0,02 mol CH₃(CH₂)₄CH₃:

Gefunden: C, 50,70; H, 2,55; N, 16,07.

Berechnet: C, 50,33; H, 2,39; N, 15,84.

Beispiel 4

4-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-7-methoxy-6-nitro-chinolin-3-carbonitri

[0145] Eine Menge von 4-Chlor-7-methoxy-6-nitro-chinolin-3-carbonitri (7,1 g, 26,9 mmol) und 3-Chlor-4-fluor-phenylamin (3,9 g, 26,8 mmol) wurde in 2-Propanol (70 ml) gerührt und bei Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und für zusätzliche 20 Stunden gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde zu Trockenheit eingedampft, mit Ethylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und an Magnesiumsulfat getrocknet, um ein dunkelgrünes Pulver (9,9 g, 99%) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0146] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 10,2 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,08 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 373,04915 (M+1); MS (ES) m/z 373,0 (M+1).

[0147] Analyse für C₁₇H₁₀ClFN₄O₃:

Gefunden: C, 54,84; H, 2,59; N, 14,77.

Berechnet: C, 54,78; H, 2,70; N, 15,03.

Beispiel 5

6-Amino-4-(3-chlor-4-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinolin-3-carbonitril

[0148] Eine Menge von 4-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-7-methoxy-6-nitrochinolin-3-carbonitril (9,9 g, 0,27 mmol) wurde mit Ammoniumchlorid, (11,4 g, 0,21 mol), Eisenpulver (8,9 g, 0,16 mol), Methanol (200 ml) und Wasser (50 ml) vereinigt und bei Rückfluss für 2 Stunden erhitzt. Eine zusätzliche Menge Eisen (1,0 g, 0,018 mol) und Ammoniumchlorid (1,0 g, 0,019 mol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde für zusätzliche 3,5 Stunden refluxiert. Das Umsetzungsgemisch wurde heiß filtriert und der Rückstand wurde mit siedendem Methanol gewaschen, um das Produkt zu extrahieren. Das Filtrat wurde zu einer Aufschämmung eingedampft und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Ethylacetat gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu Trockenheit eingedampft, um ein grünes Pulver (7,8 g, 85%) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0149] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 342,0680 (M+1).

Beispiel 6

6-Amino-4-(3-chlor-4-fluor-phenylamino)-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitril

[0150] Eine Menge von 6-Amino-4-(3-chlor-4-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinolin-3-carbonitril (100 mg, 0,29 mmol) wurde mit Pyridinhydrochlorid (1g, 8,7 mmol) bei 205°C für 0,5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ammoniumhydroxid (1,5 ml) für 15 Minuten gerührt und zu einem braunen Feststoff eingedampft. Das Pulver wurde in Wasser gerührt, filtriert und getrocknet, um ein grünes Pulver (85,4 mg, 90% Ausbeute) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde, Fp. 274–277°C;

[0151] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 10,85 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,43 (bs, 2H); HRMS (EI) m/z 359,0338 (M+1).

[0152] Analyse für C₁₆H₁₀ClFN₄O•0,55 H₂O;

Gefunden: C, 56,76; H, 3,16; N, 16,17.

Berechnet: C, 56,70; H, 3,28; N, 16,54.

Beispiel 7

9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril

[0153] Eine Menge von 6-Amino-4-(3-chlor-4-fluor-phenylamino)-7-hydroxy-chinolin-3-carbonitril (4g, 12,2 mmol) wurde in 2-Ethoxyethanol (480 ml) gerührt und dazu wurden 1,2-Dibromethan (22,9 g, 12,2 mmol) und Kaliumcarbonat (10,1 g, 73 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde bei 135°C für 0,5 Stunden erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch über einem dünnen Silica-Kissen filtriert und zu einem Öl eingedampft. Zu diesem wurden Ethylacetat und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde an Natriumsulfat getrocknet und zu einem braunen Öl eingedampft. Reinigung wurde durch Blitzchromatographie (70% Ethylacetat in Hexan) durchgeführt, um einen gelben Feststoff (1,95 g, 45% Ausbeute), Fp. 244–245°C zu ergeben;

[0154] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), HRMS (EI) m/z 355,07512 (M+1).

[0155] Analyse für C₁₈H₁₂ClFN₄O•0,1 H₂O•0,4 CH₃CO₂C₂H₅;

Gefunden: C, 59,59; H, 3,66; N, 14,69.

Berechnet: C, 59,97; H, 3,93; N, 14,29.

Beispiel 8

1-[(2E)-4-Chlor-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-q]chinolin-8-carbonitril und 1-[(2E)-4-Brom-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-q]chinolin-8-carbonitril

[0156] Eine Menge von 4-Bromcrotonsäure-t-butyldimethylsilylester (0,295 ml, 1,68 mmol) wurde in Dichlormethan (2 ml) gerührt und dazu wurden Oxalylchlorid (0,195 ml, 2,24 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 Stunden gerührt und nachfolgend zu einem Öl eingedampft, in Tetrahydrofuran (12 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dies wurde zu einer Lösung aus 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-q]chinolin-8-carbonitril (500 ml, 1,41 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (20

ml) und N,N-Diisopropylethylamin (0,972 ml, 5,6 mmol) zugegeben. Nach Röhren bei 0°C für 3 Stunden wurde 4-N,N-Dimethylaminopyridin (17 mg, 0,139 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde für 16 Stunden gerührt. Zu diesem wurde eine zweite Portion 4-Bromcrotonylchlorid (62 µl, 0,353 mmol) zugegeben und nach Röhren für eine Stunde war die Umsetzung vollständig. Das Umsetzungsgemisch wurde mit einer kalten, gesättigten Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, um das Rohprodukt (0,709 g) zu ergeben. Die wässrige Schicht wurde nachfolgend eingedampft, mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um einen gelben Feststoff (0,11 g) zu ergeben. Beide Ernten wurden vereinigt und durch Zugabe von Aceton und Abfiltrieren des blassen Niederschlags (87,6 mg) gereinigt. Das Filtrat wurde durch präparative Chromatographie (5% Methanol in Dichlormethan) gereinigt, um eine zweite Ernte (0,4 g) zu ergeben. Beide wurden vereinigt, um 0,488 g (72% Ausbeute) eines Produkts zu ergeben, welches ein 1:1 Gemisch aus dem Bromid und dem Chlorid ist, Fp. 132–135°C.

[0157] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,77 (bs, 2H), 8,79 (bs, 2H), 8,50 (s, 2H), 7,53–7,24 (m, 8H), 6,61–6,46 (m, 3H), 6,20–6,13 (m, 1H), 4,46 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 3,70–3,66 (m, 4H); HRMS (CI) 501,0083 m/z (M+1).

[0158] Analyse für (C₂₂H₁₅BrClFN₄O + C₂₂H₁₅BrCl₂FN₄O₂•1,8 H₂O;

Gefunden: C, 52,14; H, 3,61; N, 10,85.

Berechnet: C, 51,97; H, 3,66; N, 11,07.

Beispiel 9

9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)-2-butenoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril

[0159] Eine Menge des Gemisches aus 1-[(2E)-4-Chlor-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril und 1-[(2E)-4-Brom-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril (0,708 g, 1,458 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (1,86 ml) gelöst und zu diesem wurden N,N-Diisopropylethylamin (0,303 ml, 1,75 mmol) und 0,875 ml (1,75 mmol) einer 2,0 M Lösung Dimethylamin in Tetrahydrofuran zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde für eine Stunde gerührt, für 16 Stunden in dem Gefrierschrank gelagert und dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen, um ein beiges Produkt (372 mg, 52% Ausbeute); Fp. 199–200°C zu ergeben;

[0160] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,70 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (bs, 1H), 7,47–7,37 (m, 3H), 7,25–7,23 (m, 1H), 6,86–6,79 (m, 1H), 6,62–6,57 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,06 (s, 6H); HRMS (CI) m/z 466,1440 (M+1).

[0161] Analyse für (C₂₄H₂₁CIFN₅O₂•1,4 H₂O;

Gefunden: C, 60,48; H, 4,85; N, 14,49; F, 4,02; Cl, 7,52.

Berechnet: C, 60,28; H, 4,73; N, 14,66; F, 3,98; Cl, 7,32.

Beispiel 10

9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butanoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril

[0162] Eine Menge von 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril (400 mg, 1,13 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (24 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu diesem wurde 4-Chlorbutyrylchlorid (0,21 ml, 1,9 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0,59 ml, 3,4 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Zu diesem wurden Ethylacetat und Natriumbicarbonatlösung zugegeben und nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Feststoff (0,643 g) eingedampft als 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(chlorbutyryl)butanoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0163] Eine Menge von 500 mg (1,09 mmol) von 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-chlorbutyryl]butanoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]-oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril wurde in N,N-Dimethylformamid (4,5 ml) gerührt und zu diesem wurden Natriumiodid (0,163 g, 1,69 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (0,80 g, 0,22 mmol) und Dimethylaminolösung in Tetrahydrofuran 2M (11 ml, 21,8 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 45°C für 4 Stunden erhitzt und bei Raumtemperatur für zusätzliche 16 Stunden gerührt. Zu diesem wurden Ethylacetat und Natriumbicarbonatlösung zugegeben und nach Trennung der Schichten wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um das Rohprodukt zu erhalten. Reinigung des Rohprodukts wurde durch Blitzchromatographie (20% Aceton in Methanol) durchgeführt, um einen gelbbraunen Feststoff (129 mg, 33% Ausbeute) zu ergeben, Fp. 165°C;

[0164] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,78 (bs, 1H), 8,69 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,71 (m, 2H); HRMS (EI) m/z 467,1514 (M+1).

[0165] Analyse für (C₂₄H₂₃ClFN₅O₂•0,3 H₂O•0,3 C₂H₅CO₂CH₃;

Gefunden: C, 60,22; H, 5,16; N, 14,12.

Berechnet: C, 60,56; H, 5,24; N, 14,01.

Beispiel 11 1-(4-Chlorbutyl)-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril

[0166] Eine Menge von 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril (650 mg, 1,84 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (13 ml) gerührt und zu diesem wurde eine Lösung aus 4-Chlorbutyaldehyd (2,0 g, 18,4 mmol) in Trifluoressigsäure (1,8 ml) zugegeben. Zu diesem wurde Natriumborhydrid (128 mg, 3,4 mmol) portionsweise in 1,5 Stunden zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zu einem Öl eingedampft und in Hexan zertrümmert, um einen gelben Feststoff (325 mg, 40%) zu ergeben. Eine kleine Portion wurde durch Blitzchromatographie (10% Aceton in Dichlormethan) gereinigt, um einen gelben Feststoff (112 mg, 17% Ausbeute) zu ergeben, Fp. 78–79°C;

[0167] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,34 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,47 (m, 4H), 1,73 (s, 4H); HRMS (EI) 445,0987 (M+1).

[0168] Analyse für C₂₂H₁₉Cl₂FN₄O•0,5 H₂O;

Gefunden: C, 58,22; H, 4,46; N, 12,24.

Berechnet: C, 58,11; H, 4,40; N, 12,33.

Beispiel 12

9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril

[0169] Eine Menge von 1-(4-Chlorbutyl)-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril (150 mg, 0,34 mmol) wurde in N,N-Dimethylformamid (1,5 ml) gerührt und zu diesem wurden Natriumiodid (76 mg, 0,51 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (25,9 mg, 0,07 mmol) und Dimethylamin in Tetrahydrofuran (2M) (5,4 ml, 10,8 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 45°C für 4 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Reinigung wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (60% Aceton in Methanol) durchgeführt, um einen gelben Feststoff (89 mg, 58% Ausbeute), Fp. 105°C zu ergeben;

[0170] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,50–9,00 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,55 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); HRMS (EI) m/z 453,1736 (M+1).

Beispiel 13

2-Methoxy-5-nitroacetanilid

[0171] Zu einer gerührten Lösung aus 90 g (0,54 mol) 2-Methoxy-5-nitroanilin in 1100 ml Wasser wurde langsam Essigsäure (200 ml, 2,12 mol) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt und nachfolgend filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser, Ether gewaschen und getrocknet, um 133 g rohes gelbes Produkt zu ergeben (90% Ausbeute), Fp. 172–177°C;

[0172] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,00 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ES) m/z 211,1 (M+1).

Beispiel 14

N-(5-Amino-2-methoxyphenyl)acetamid

[0173] Eine Menge von 30 g (0,14 mol) von 2-Methoxy-5-nitroacetanilid wurde in 750 ml Methanol und 195 ml Wasser gelöst und zu diesem wurden bei Raumtemperatur 40 g (0,72 mol) Eisenpulver und 53 g (0,99 mol) Ammoniumchlorid zugegeben. Die Suspension wurde bei 50°C für 0,5 Stunden erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen und das vereinigte Filtrat wurde zu Trockenheit eingedampft. Der Feststoff wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht und

mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu Trockenheit eingedampft, um einen braunen Feststoff zu ergeben (21 g, 83% Ausbeute), Fp. 83°C;

[0174] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 8,85 (bs, 1H), 7,32 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); MS (ES) m/z 181,1 (M+1).

[0175] Analyse für C₉H₁₂N₂O₂;

Gefunden: C, 59,65; H, 6,63; N, 15,23.

Berechnet: C, 59,99; H, 6,71; N, 15,55.

Beispiel 15

Ethyl-(E)-3-[3-(acetylamino)-4-methoxyanilino]-2-cyano-2-propenoat und Ethyl-(Z)-3-[3-(acetylamino)-4-methoxyanilino]-2-cyano-2-propenoat

[0176] Eine Menge von 4,95 g (0,0275 mol) von N-(5-Amino-2-methoxyphenyl)acetamid wurde mit 2-Cyano-3-ethoxy-acrylsäure-ethylester (4,74 g, 0,028 mol) bei 120°C für 2 Stunden erhitzt. Ein kristalliner brauner Feststoff wurde gebildet und das Umsetzungsgemisch wurde zu Trockenheit eingedampft, um einen braunen Feststoff zu ergeben, welcher ein Gemisch aus E- und Z-Isomeren ist (7,9 g, 95% Ausbeute), Fp. 155–160°C;

[0177] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 10,85, 10,65 (dd, J = 14 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,31–8,00 (m, 2H), 7,23–7,02 (m, 2H), 4,26–4,13 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,106 (s, 3H), 1,44–1,29 (m, 3H); HRMS (EI) m/z 304,1290 (M+1).

[0178] Analyse für C₁₅H₁₇N₃O₄;

Gefunden: C, 59,03; H, 5,51; N, 13,55.

Berechnet: C, 59,40; H, 5,65; N, 13,85.

Beispiel 16

N-(3-Cyano-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-7-chinolinyl)acetamid

[0179] Eine Menge von 1 g (0,003 mol) eines Gemisches aus Ethyl(E)-3-[3-(acetylamino)-4-methoxyanilino]-2-cyano-2-propenoat und Ethyl-(Z)-3-[3-(acetylamino)-4-methoxyanilino]-2-cyano-2-propenoat wurde zu einer rührenden Lösung aus Biphenyl (16,3 ml, 0,10 mol) und Phenylether (48,8 ml, 0,30 mol) bei 256°C zugegeben. Nach Rühren für 2 Stunden bei 256°C wurde das Umsetzungsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt, mit Diethylether (130 ml) verdünnt, filtriert und zu Trockenheit eingedampft, um einen grauen Feststoff (0,53 g, 62% Ausbeute) zu ergeben, Fp. 305–310°C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 12,80 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,62 (s, 1x), 8,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 257,0793 (M+1).

Beispiel 17

N-(4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-chinolinyl)acetamid

[0180] Eine Menge von 10 g (0,039 mol) N-(3-Cyano-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-7-chinolinyl)-acetamid wurde nachfolgend in 29 ml (0,31 mol) Phosphoroxychlorid gerührt, bei 100°C für 0,5 Stunden erhitzt und auf 0°C gekühlt. Zu diesem wurde eine gesättigte Lösung aus Natriumbicarbonat und Ethylacetat langsam zugegeben. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um einen braunen Feststoff zu ergeben (9,8 g, 73% Ausbeute), Fp. 230–235°C;

[0181] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 275,0466 (M+1).

[0182] Analyse für C₁₃H₁₀ClN₃O₂•0,75 H₂O;

Gefunden: C, 53,99; H, 3,83; N, 14,53.

Berechnet: C, 53,62; H, 3,68; N, 14,98.

Beispiel 18

N-T3-Cyano-4-(2,4-dichlor-5-methoxyanilino)-6-methoxy-7-chinolinyl]acetamid

[0183] Eine Menge von 9,7 g (0,035 mol) N-(4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-chinolinyl)acetamid wurde in 97 ml 2-Ethoxyethanol gerührt. Zu diesem wurden 2,4-Dichlor-5-methoxyanilin (7,4 g, 0,038 mol) und 4,1 g (0,035 mol) Pyridinhydrochlorid zugegeben und das Gemisch wurde bei 135°C für 3 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Feststoff wurde in gesättigte Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Ethyl-

acetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu Trockenheit eingedampft, um einen braunen Feststoff zu ergeben (10,7 g, 71% Ausbeute), Fp. 267–270°C;

[0184] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (ES) m/z 431,1 (M+1).

[0185] Analyse für C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₃•7 H₂O;

Gefunden: C, 43,23; H, 3,35; N, 10,24.

Berechnet: C, 43,06; H, 5,38; N, 10,05.

Beispiel 19

7-Amino-4-(2,4-dichlor-5-methoxyanilino)-6-methoxy-3-chinolincarbonitril

[0186] Eine Menge von 5 g (0,012 mol) N-[3-Cyano-4-(2,4-dichlor-5-methoxyanilino)-6-methoxy-7-chinolyl]acetamid wurde in 37% Salzsäure (500 ml) gerührt und bei 65°C für 1 Stunde erhitzt. Das Gemisch wurde zu einer Aufschämmung eingedampft, in gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, durch ein Kissen aus Silicagel filtriert und zu Trockenheit eingedampft, um einen gelbbraunen Feststoff zu ergeben (1,9 g, 42% Ausbeute), Fp. 265°C zerf.;

[0187] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); MS (ES) m/z 389,2 (M+1).

[0188] Analyse berechnet für C₁₈H₁₄Cl₂N₄O₂;

Gefunden: C, 55,80; H, 3,78; N, 14,67.

Berechnet: C, 55,54; H, 3,63; N, 14,39.

Beispiel 20

N-(3-Cyano-4-(2,4-dichloranilino)-6-methoxy-7-chinolinyllacetamid

[0189] Eine Menge von 6 g (0,022 mol) N-(4-Chlor-3-cyano-6-methoxy-7-chinolinyllacetamid wurde in 60 ml 2-Ethoxyethanol gerührt.

[0190] Zu diesem wurden 2,4-Dichlorphenylamin (3,9 g, 0,024 mol) und 2,8 g (0,024 mol) Pyridinhydrochlorid zugegeben und das Gemisch wurde bei 135°C für 3 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Feststoff wurde in Ethylacetat gerührt und filtriert, um das HCl-Salz zu ergeben (8,1 g, 84%). Eine kleine Portion wurde in Ethylacetat und Natriumhydroxid (1M) gerührt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu Trockenheit eingedampft, um einen gelblichen Feststoff zu ergeben (92 mg, 1% Ausbeute), Fp. 245–246°C;

[0191] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 401,05647 (M+1).

[0192] Analyse für C₁₉H₁₄Cl₂N₄O₂•0,1 H₂O;

Gefunden: C, 56,35; H, 3,42; N, 13,67.

Berechnet: C, 56,57; H, 3,52; N, 13,89.

Beispiel 21

7-Amino-4-(2,4-dichloranilino)-6-hydroxy-3-chinolincarbonitril

[0193] Eine Menge von 200 mg (0,50 mmol) von N-[3-Cyano-4-(2,4-dichloranilino)-6-methoxy-7-chinolyl]acetamid wurde mit Pyridinhydrochlorid (1,4 g, 12,5 mmol) gerührt und bei 200°C für 2 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und filtriert. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht wurde nachfolgend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft. Reinigung wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) durchgeführt, um einen gelben Feststoff (52 mg, 30% Ausbeute) zu ergeben; Fp. 265°C zerf.;

[0194] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 10,26 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), HRMS (EI) m/z 344,0897 (M+1).

[0195] Analyse für C₁₆H₁₀Cl₂N₄O•0,5 CH₃OH;

Gefunden: C, 54,43; H, 3,12; N, 15,34;

Berechnet: C, 54,74; H, 3,32; N, 15,48.

Beispiel 22

9-(2,4-Dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril

[0196] Eine Menge von 1100 mg (3,2 mmol) 7-Amino-4-(2,4-dichloranilino)-6-hydroxy-3-chinolincarbonitril wurde in 2-Ethoxyethanol (250 ml) gerührt und zu diesem wurden 1,2-Dibromethan (6,5 g, 34 mmol) und Kaliumcarbonat (2,7 g, 19,2 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 150°C für 0,5 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Magnesol-Kissen filtriert. Das Filtrat wurde zu einem braunen Öl eingedampft, in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem braunen Öl eingedampft. Reinigung wurde durch Blitzchromatographie (Ethylacetat) durchgeführt, um einen gelben Feststoff zu ergeben (175 mg, 15% Ausbeute), Fp. 254-255°C;

[0197] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,43 (t, 2H); HRMS (EI) m/z 371,04502 (M+1).

[0198] Analyse für C₁₈H₁₂Cl₂N₄O•0,1 CH₃CO₂C₂H₅;

Gefunden: C, 58,03; H, 3,45; N, 14,49.

Berechnet: C, 58,10; H, 3,37; N, 14,74.

Beispiel 23

4-(4-Chlorbutyl)-9-(2,4-dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril

[0199] Eine Menge von 100 mg (0,27 mmol) 9-(2,4-Dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril wurde in N,N-Dimethylformamid (2 ml) gerührt, und zu diesem wurde eine Lösung aus 4-Chlorbutyraldehyd (719 mg, 6,8 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) und Trifluoressigsäure (1,4 ml) zugegeben. Das Umsetzungsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und zu diesem wurde Natriumborhydrid (128 mg, 3,4 mmol) portionsweise in 1,5 Stunden zugegeben. Das Gemisch wurde für 16 Stunden gerührt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Reinigung wurde durch Blitzchromatographie (10% Aceton in Dichlormethan) durchgeführt, um einen gelben Feststoff zu ergeben (66 mg, 53% Ausbeute), Fp. 56-57°C;

[0200] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,92 (bs, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 1,80 (m, 4H); HRMS (EI) m/z 461,06917 (M+1).

[0201] Analyse für C₂₂H₁₉Cl₃N₄O•0,7 CH₃CO₂C₂H₅•H₂O.

Gefunden: C, 49,81; H, 3,78; N, 9,65.

Berechnet: C, 50,12; H, 5,46; N, 9,43.

Beispiel 24

9-(2,4-Dichloranilino)-4-[4-(4-ethyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril

[0202] Eine Menge von 120 mg (0,26 mmol) 4-(4-Chlorbutyl)-9-(2,4-dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril wurde in N,N-Dimethylformamid (0,8 mg) gerührt und zu diesem wurden Natriumiodid (55 mg, 0,36 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (58 mg, 0,16 mmol) und 1-Ethylpiperazin (0,26 ml, 2,1 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 50°C für drei Stunden erhitzt, wonach eine zusätzliche Menge an 1-Ethylpiperazin (0,26 ml, 2,1 mmol) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde bei 60°C für 3 Stunden erhitzt und nachfolgend zu einem gelben Öl eingedampft, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft. Reinigung wurde durch Blitzchromatographie (10% Aceton in Dichlormethan, dann 70:30:5 = Dichlormethan:MeOH:Ammoniumhydroxid) durchgeführt, um einen gelben Feststoff zu ergeben (74 mg, 53% Ausbeute), Fp. 97-98°C;

[0203] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,49 (m, 4H), 2,31 (m, 12H), 1,62 (dd, J = 7 Hz, 2H), 1,52 (dd, J = 7 Hz, 2H), 0,97 (t, 3H);

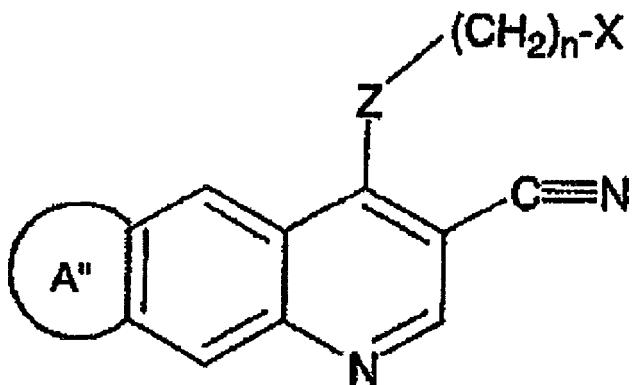
[0204] Analyse für C₂₈H₃₂Cl₂N₆O•0,3 CH₃CO₂C₂H₅•1 H₂O

Gefunden: C, 60,29; H, 5,94; N, 14,76.

Berechnet: C, 60,00; H, 6,23; N, 14,38.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

worin:

Z für $-NH-$, $-O-$, $-S(O)_a-$ oder $-NR-$ steht;

R Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt;

X Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, welches gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem oder mehreren Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomgruppen; oder

X Pyridinyl, Pyrimidinyl oder einen Arylring darstellt, wobei das Pyridinyl, Pyrimidinyl oder der Arylring gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein können mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder x ein bicyclisches Aryl- oder bicyclisches Heteroaryl-Ringsystem mit 8 bis 12 Atomen darstellt, wo der bicyclische Heteroarylring 1 bis 4 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus N, O, S; worin der bicyclische Aryl- oder bicyclische Heteroarylring gegebenenfalls mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert sein kann mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder

X den Rest darstellt;

E Pyridinyl, Pyrimidinyl oder einen Arylring darstellt, wobei das Pyridinyl, Pyrimidinyl oder der Arylring gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein können mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercapto und Benzoylamino; oder

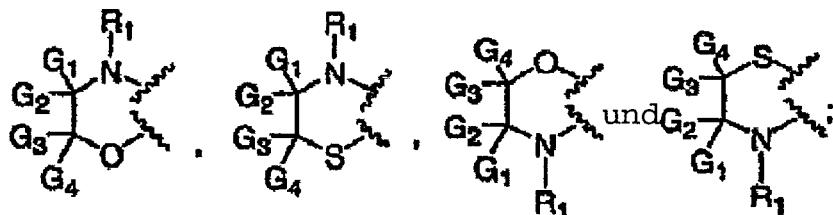
oxymethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxymethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Al-kinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercpto und Benzoylamino; T an E an einem Kohlenstoff substituiert ist und für

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_m-$, $\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m$
 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_a-$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ steht;

L einen Arylring darstellt, der gegebenenfalls mono-, dioder trisubstituiert ist mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxymethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoyl-amino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercpto und Benzoylamino; oder

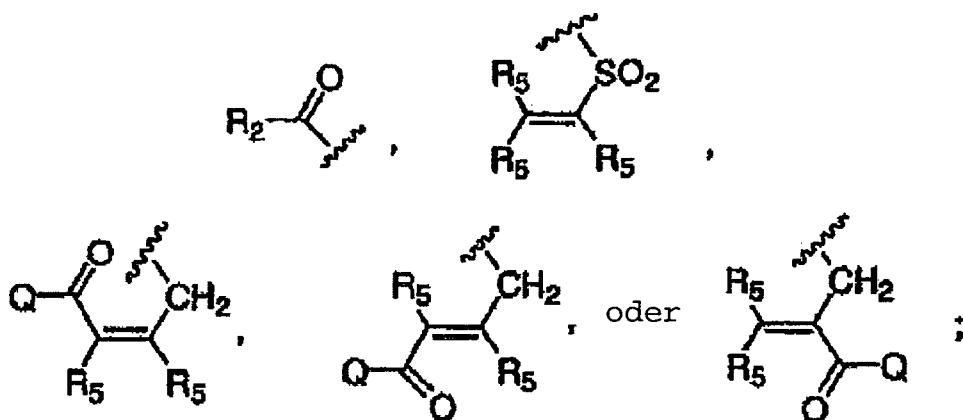
L einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring darstellt, wo der Heteroarylring 1 bis 3 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus N, O und S; wobei der Heteroarylring gegebenenfalls mono- oder disubstituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Thio, Al-yl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Azido, Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxymethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Carboxy, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkinoylamino mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxyalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkyl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, N-Alkylaminoalkoxy mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, N,N-Dialkylaminoalkoxy mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Methylmercpto und Benzoylamino;

A" eine Komponente darstellt, ausgewählt aus der Gruppe:

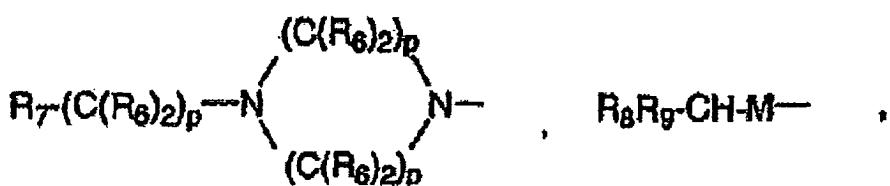


G₁, G₂, G₃ und G₄ unabhängig ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R₁ für-H, R₁₁-CH₂-,-R₁₂,



steht;
 R_{11} für -H, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Aryl oder
 $R_{13}-(C(R_6)_2)_k-$ steht; R_{13} für

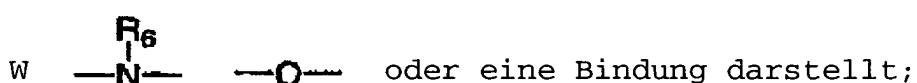


R_7- , $R_7-(C(R_6)_2)_p\cdot M-$. oder $Het-(C(R_6)_2)_q\cdot W-$;

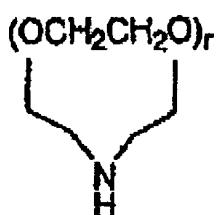
steht;
 R_7 für -H, $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$ oder $-NR_6(OR_6)$ steht;



steht;



Het einen heterocyclischen Rest darstellt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholin-S-oxid, Thiomorpholin-S,S-dioxid, Piperidin, Pyrrolidin, Aziridin, Pyridin, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Thiazol, Thiazolidin, Tetrazol, Piperazin, Furan, Thiophen, Tetrahydro-drothiophen, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,3-Dioxolan, Tetrahydrofuran und

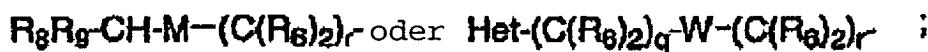
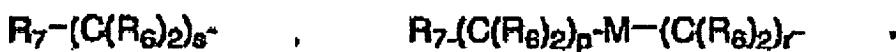
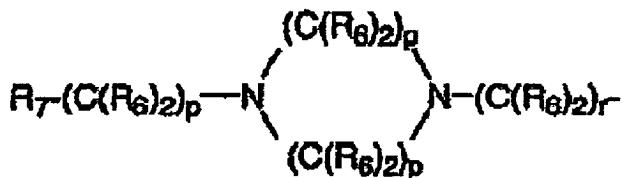


gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an Kohlenstoff durch $-R_6$, Hydroxy, $-N(R_6)_2$, $-OR_6$, $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ oder $(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$; oder gegebenenfalls monosubstituiert an Stickstoff mit $-R_s$; und gegebenenfalls mono- oder disubstituiert an einem gesättigten Kohlenstoff mit bivalenten Resten $-O-$ oder $-O(C(R_6)_2)_sO-$;
 R_6 unabhängig ausgewählt wird aus -H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Carboxyalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl, gegebenenfalls substi-

tuiert mit einem oder mehreren Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogenmethyl, Alkoxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxyethyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxyl, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl, Thiophenoxy, Benzoyl, Benzyl, Phenylamino, Benzylamino, Alkanoylamino mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R_{12} Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt;

R_5 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Carboalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen,



darstellt;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ oder $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ darstellen;

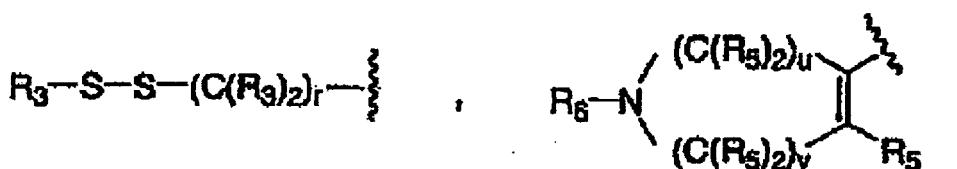
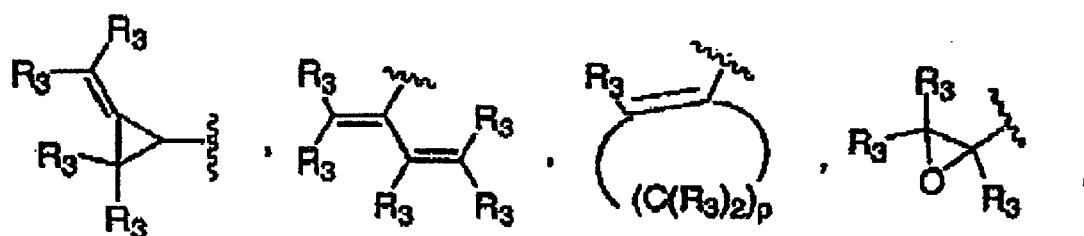
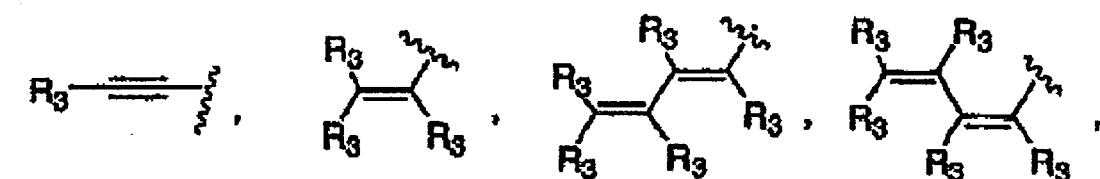
J unabhängig -H, -F oder -J' darstellt;

J' unabhängig Chlor, Brom, Iod, Tosylat (p-Toluolsulfonat) oder Mesylat (Methansulfonat) darstellt;

Q für Q' , Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Wasserstoff steht;

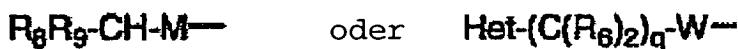
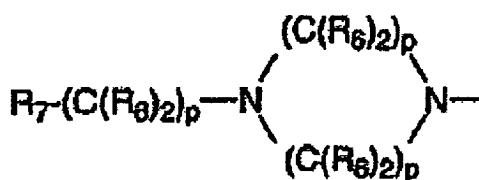
Q' für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht;

R_2 ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus





R_3 unabhängig ausgewählt wird aus -H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Carboalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Carboalkyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und $R_{3a}-(C(R_6)_2)_s-$; R_{3a} für



steht;

a 0 bis 2 ist;

k 1, 3 bis 5 ist;

n 0 bis 1 ist;

m 0 bis 3 ist;

p 2 bis 4 ist;

q 0 bis 4 ist;

r 1 bis 4 ist;

s 1 bis 6 ist;

u 0 bis 4 ist und v 0 bis 4 ist, wobei die Summe von u+v 2 bis 4 ist;

unter der Bedingung, dass:

a. wenn -Rs für Alkenyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Alkynyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, besagtes Alkenyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Alkynyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen durch ein gesättigtes Kohlenstoffatom an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist;

b. wenn R_3 an Schwefel gebunden ist, R_3 nicht für -H, Carboxy, Carboalkoxy oder Carboalkyl steht;

c. wenn M für -O- steht und R, für -OR₆ steht, dann p 1 bis 4 ist;

d. wenn M für -O- steht, dann k 1 bis 5 ist;

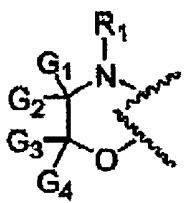
e. wenn W für -O- steht, dann k 1 bis 5 ist;

f. wenn R, für -OR₆ steht, dann k 1 bis 5 ist;

g. wenn w keine durch ein Stickstoffatom gebundene Bindung mit Het darstellt, q 2 bis 4 ist und wenn W eine Bindung darstellt, q 0 ist;

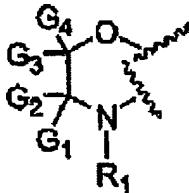
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Z für -NH- steht, n 0 ist, X Aryl darstellt und A" die Komponente



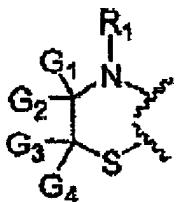
darstellt, worin R_1 , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Z für $-NH-$ steht, n 0 ist, X für Aryl steht und A" die Komponente



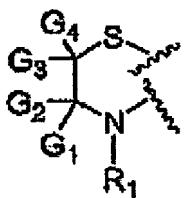
darstellt, worin R_1 , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Z für $-NH-$ steht, n 0 ist, X für Aryl steht und A" die Komponente



darstellt, worin R_1 , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin Z für $-NH-$ steht, n 0 ist, X für Aryl steht und A" die Komponente



darstellt, worin R_1 , G_1 , G_2 , G_3 und G_4 wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

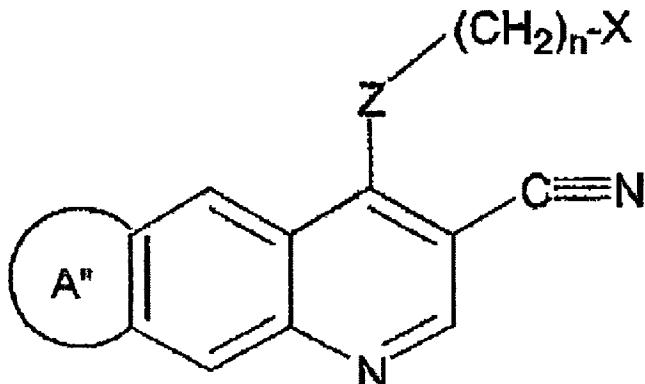
6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, worin G_1 , G_2 , G_3 und G_4 für H stehen; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, worin R₁ ausgewählt wird aus H, R₂C(O)- und R₁₁-CH₂-; worin R₂ und R₁₁ wie in Anspruch 1 definiert sind; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

8. Verbindung nach Anspruch 1, welche ausgewählt wird aus 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril; 1-[(2E)-4-Chlor-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril; 1-[(2E)-4-Brom-2-butenoyl]-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril; 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)-2-butenoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril; 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butanoyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;

1-(4-Chlorbutyl)-9-(3-chlor-4-fluoranilino)-2,3-dihydro-1H[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 9-(3-Chlor-4-fluoranilino)-1-[4-(dimethylamino)butyl]-2,3-dihydro-1H-[1,4]oxazino[3,2-g]chinolin-8-carbonitril;
 1,9-(2,4-Dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril;
 4-(4-Chlorbutyl)-9-(2,4-dichloranilino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril; und
 9-(2,4-Dichloranilino)-4-[4-(4-ethyl-l-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3-g]chinolin-8-carbonitril; und
 die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

9. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln, Hemmen des Wachstums von oder Ausmerzen eines Neoplasmas in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

ist, worin Z, X, n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei das Neoplasma ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Brust, Niere, Blase, Mund, Larynx, Ösophagus, Magen, Dickdarm, Eierstock, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber, Prostata, Gehirn und Haut.

11. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei das Neoplasma EGFR oder erbB2(Her2) exprimiert.

12. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom MAPK-Signalweg abhängt.

13. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom ECK/LERK-1 Signalweg abhängt.

14. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom VEGF/KDR-Signalweg abhängt.

15. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma Src exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom Src-Signalweg abhängt.

16. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma raf exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom raf-Signalweg abhängt.

17. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma EGFr, erbB-2, erbB-3 oder erbB-4 exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom EGFr, erbB-2, erbB-3 oder erbB-4 Signalweg abhängt.

18. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma KDR oder flt-1 exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom KDR oder flt-1 Signalweg abhängt.

19. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma PDGFr exprimiert oder wobei das Neoplasma

zumindest teilweise vom PDGFr-Signalweg abhängt.

20. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma FGFr exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom FGFr-Signalweg abhängt.

21. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma tie-1 oder tie-2 exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom tie-1 oder tie-2 Signalweg abhängt.

22. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma EPH exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom EPH-Signalweg abhängt.

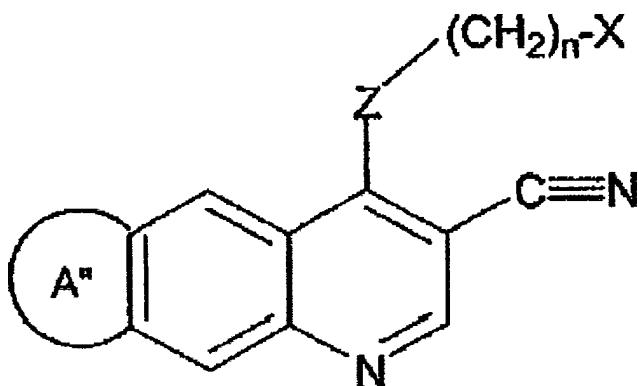
23. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma eine nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase exprimiert, einschließlich Abt, Jak, Fak, Syk oder Csk oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom Abt, Jak, Fak, Syk oder Csk Signalweg abhängt.

24. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma mek oder erk exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise vom MAPK-Signalweg abhängt.

25. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma eine Cyclinabhängige Kinase exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise von einem Cyclin-abhängigen Kinase-Signalweg abhängt. 26. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma eine Kinase der Src-Familie exprimiert, einschließlich Yes, Lck oder Lyn, oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise von einem Signalwege einer Kinase der Src-Familie abhängt.

26. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Neoplasma PKA, PKB oder PKC exprimiert oder wobei das Neoplasma zumindest teilweise von einem PKA, PKB oder PKC Signalweg abhängt.

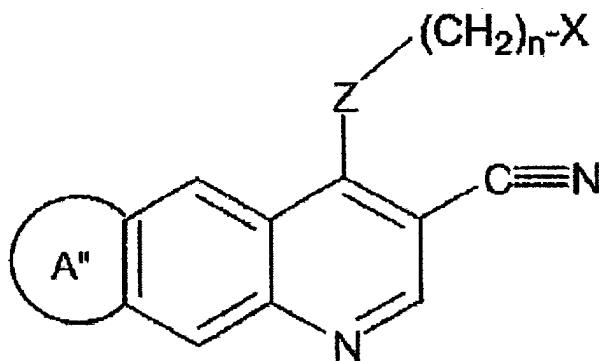
27. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln, Hemmen des Fortschreitens von oder Ausmerzen polyzystischer Nierenerkrankung in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

ist, worin Z, X, n und A" wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

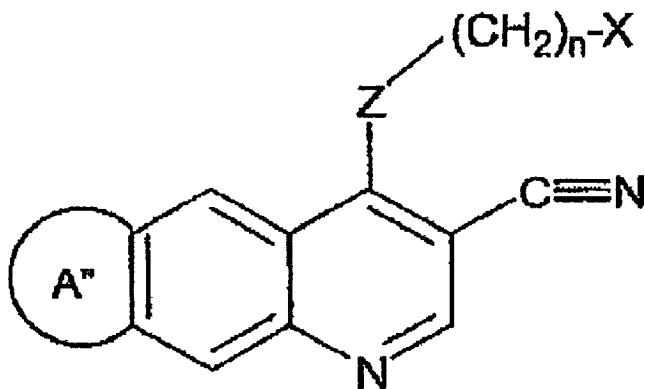
28. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln, Hemmen oder Ausmerzen von Dickdarmpolypen in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

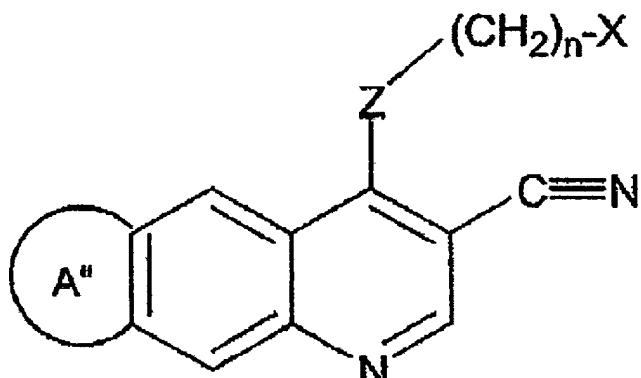
29. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Hemmen der biologischen Wirkungen einer deregulierten Proteinkinase in einem Säuger, wobei die verwendete Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

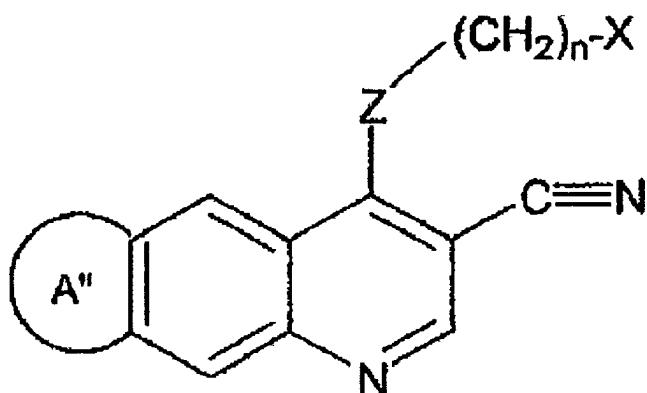
30. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln einer Erkrankung oder Hemmen eines Krankheitszustands, dessen Ätiologie zumindest teilweise durch einen Defekt in einem Signalweg oberhalb einer Proteinkinase; durch Überexpression einer Proteinkinase oder durch eine dysregulierte Proteinkinase verursacht wird, in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , x , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

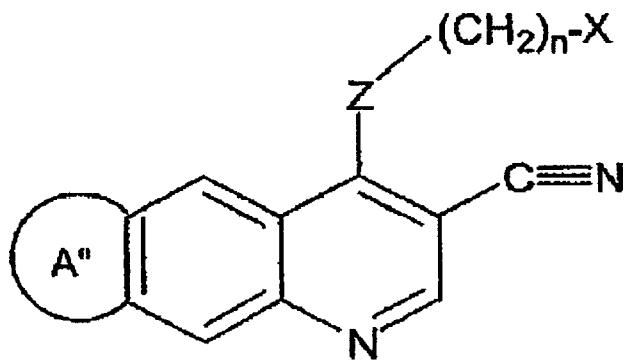
31. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Hemmen des Fortschreitens von Restenose in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung ein PDGFr-Kinasehemmer der Formel (I),



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

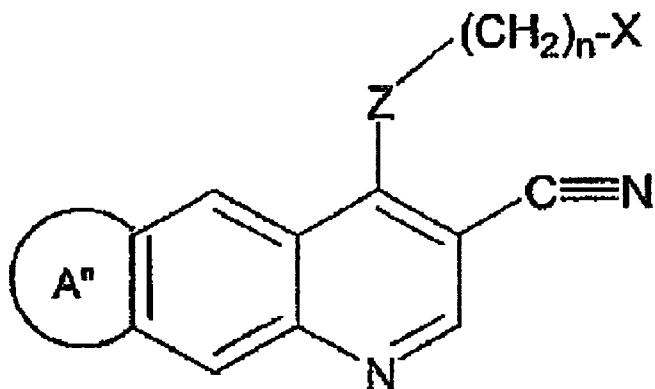
32. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln, Hemmen oder Ausmerzen von Autoimmunerkrankungen, welche Rheumatoïdarthritis, Sepsis und Transplantat-abstoßung einschließen, in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung ein Zap-70 oder Lck-Kinasehemmer der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

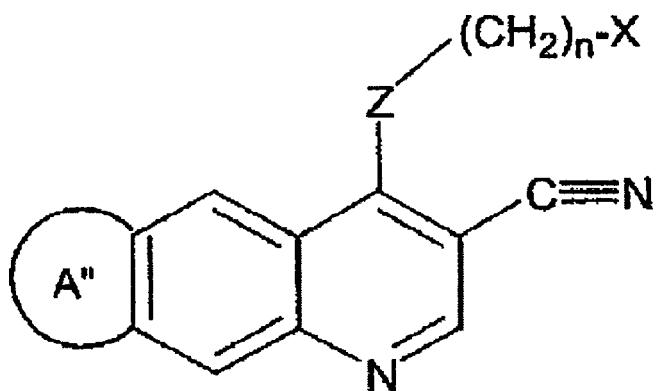
33. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln, Hemmen oder Ausmerzen von Virusinfektionen in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung ein UL-97 Kinasehemmer der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

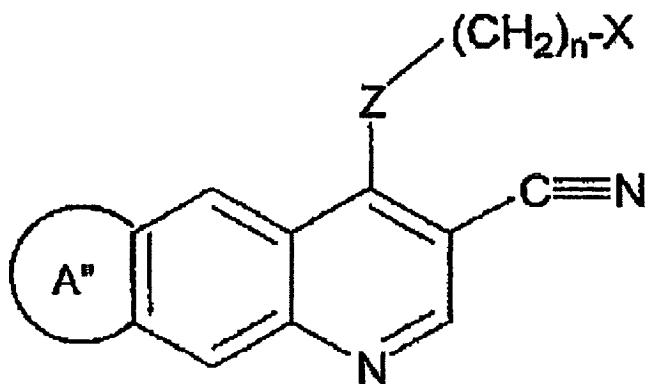
34. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zum Behandeln oder Hemmen des Fortschreitens von Osteoporose in einem Säuger, der dessen bedarf, wobei die verwendete Verbindung ein Src-Kinasehemmer der Formel (I)



(I)

ist, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

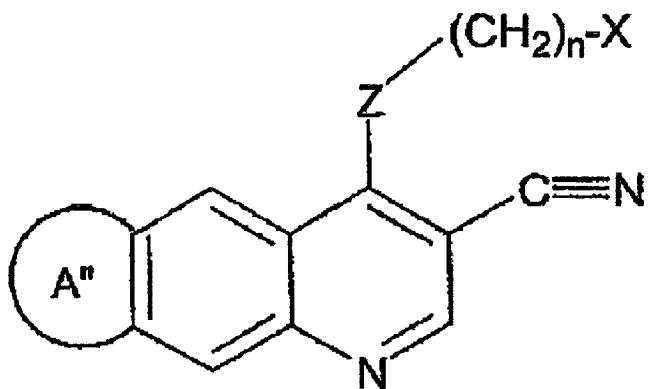
35. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel (I)



(I)

umfasst, worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger oder Exzipienten.

36. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)

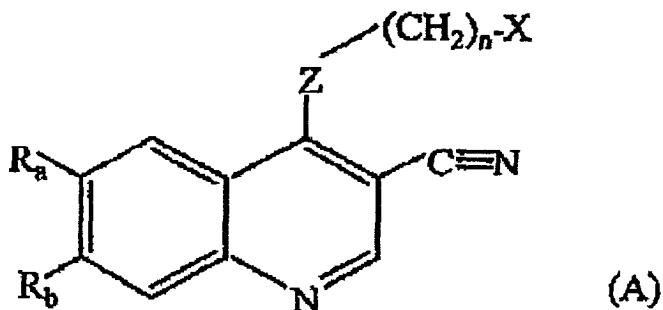


(I)

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon;

worin Z , X , n und A'' wie in Anspruch 1 definiert sind, welches umfasst:

- (a) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (I), worin A'' , X , n und Z wie oben definiert sind, in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, durch Zugabe einer Säure;
- (b) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (I), worin A'' , X , n und Z wie oben definiert sind, wo R_1 in A'' Wasserstoff darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, durch bekannte Verfahren in eine Verbindung mit der Formel (I), worin A'' , X , n und Z wie oben definiert sind, wo R_1 in A'' etwas anderes darstellt, als Wasserstoff, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.
- (c) Umwandeln einer Verbindung mit der Formel (A)



(A)

worin x , n und Z wie oben definiert sind und eines von R_a und R_b für $-NH_2$ steht, während das andere von R_a und R_b für $-OH$ oder $-SH$ steht, durch bekannte Verfahren in eine Verbindung mit der Formel (I), worin A'' , X , n und Z wie oben definiert sind, worin R_1 Wasserstoff darstellt, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen