



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 25 845 T2** 2006.05.18

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 114 031 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 25 845.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/01532**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 940 424.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/17164**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 215/42** (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 221/16 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

100860 P 17.09.1998 US

(73) Patentinhaber:

Pfizer Products Inc., Groton, Conn., US

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DENINNO, Paul, Michael, Gales Ferry, US;
MAGNUS-ARYITEY, Tetteh, George, Ledyard, US;
RUGGERI, Benjamin, Roger, Waterford, US;
WESTER, Thure, Ronald, Ledyard, US**

(54) Bezeichnung: **4-CARBOXAMINO-2-SUBSTITUIERTE-1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLINE ALS CETP INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren, pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Inhibitoren enthalten, und die Verwendung derartiger Inhibitoren zur Erhöhung bestimmter Plasmalipidspiegel, einschließlich des Spiegels von HDL-Cholesterin (HDL = "high density lipoprotein" (Lipoprotein hoher Dichte)), und zur Senkung bestimmter anderer Plasmalipidspiegel, z. B. von LDL-Cholesterin (LDL = "low density lipoprotein" (Lipoprotein geringer Dichte)) und von Triglyceriden, sowie demgemäß die Behandlung von Krankheiten, bei denen niedere HDL-Cholesterinspiegel und/oder hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel vorliegen, z. B. Atherosklerose und kardiovaskuläre Krankheiten bei bestimmten Säugtieren (d. h. die CETP im Plasma aufweisen), einschließlich des Menschen.

[0002] Atherosklerose und die damit verbundene Koronararterien-Krankheit (CAD) stellt die Haupttodesursache in der industrialisierten Welt dar. Trotz der Versuche zur Modifikation von sekundären Risikofaktoren (Rauchen, Fettleibigkeit, Bewegungsmangel) und zur Behandlung von Dyslipidämie durch eine Veränderung der Ernährungsweise und durch Arzneistofftherapie bleiben koronare Herzkrankheiten (CHD) die Haupttodesursache in den USA, wo kardiovaskuläre Krankheiten für 44 % sämtlicher Todesfälle verantwortlich sind, wobei 53 % davon mit einer atherosklerotischen koronaren Herzkrankheit in Verbindung stehen.

[0003] Es wurde gezeigt, dass die Gefahr der Entwicklung eines derartigen Zustands stark mit bestimmten Plasmalipidspiegeln in Zusammenhang steht. Während erhöhtes LDL-C die am häufigsten festgestellte Form von Dyslipidämie darstellt, ist es keinesfalls der einzige signifikante, lipidassoziierte Beitragsfaktor zu CHD. Niedriges HDL-C ist ferner ein bekannter Risikofaktor für CHD (D. J. Gordon et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, Bd. 79 (1989), S. 8–15).

[0004] Hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel stehen in positiver Korrelation mit der Gefahr zur Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten, während hohe HDL-Cholesterinspiegel damit in negativer Weise korreliert sind.

[0005] Somit stellt Dyslipidämie kein einheitliches Risikoprofil für CHD dar, kann jedoch aus einer oder mehreren Lipidabweichungen bestehen.

[0006] Unter den zahlreichen Faktoren, die die Plasmaspiegel dieser krankheitsabhängigen Prinzipien steuern, beeinflusst die Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Aktivität alle drei Bestandteile. Die Rolle dieses Plasmaglycoproteins mit 70 000 Dalton, das in einer Reihe von Tierspezies, einschließlich des Menschen, auftritt, besteht in der Übertragung von Cholesterylester und Triglycerid zwischen Lipoproteinteilchen, einschließlich Lipoproteinen hoher Dichte (HDL), Lipoproteinen geringer Dichte (LDL), Lipoproteinen von sehr geringer Dichte (VLDL) und Chylomikronen. Das Nettoergebnis der CETP-Aktivität ist eine Senkung von HDL-Cholesterin und eine Erhöhung von LDL-Cholesterin. Dieser Einfluss auf das Lipoproteinprofil wird als proatherogen angesehen, insbesondere bei Subjekten, deren Lipidprofil ein erhöhtes Risiko für CHD darstellt.

[0007] Es gibt keine vollständig zufriedenstellenden HDL-erhöhenden Therapien. Niacin kann HDL signifikant erhöhen, weist aber ernste Verträglichkeitsprobleme auf, was die Compliance verringert. Fibrate und die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erhöhen HDL-C nur mäßig (~10–12 %). Somit besteht ein erhebliches, unbefriedigtes medizinisches Bedürfnis nach einem gut verträglichen Mittel, das in signifikanter Weise Plasma-HDL-Spiegel erhöhen kann, wodurch das Fortschreiten von Atherosklerose umgekehrt oder verlangsamt wird.

[0008] Obgleich eine Reihe von Therapien gegen Atherosklerose verfügbar sind, besteht ein anhaltendes Bedürfnis nach alternativen Therapien, so dass die Forschungsanstrengungen dementsprechend fortgesetzt werden.

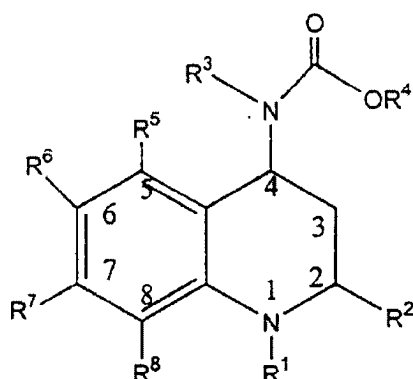
[0009] EP-0 818 448 (970624) beschreibt die Herstellung bestimmter 5,6,7,8-substituierter Tetrahydrocholine und Analogen davon als Cholesterylester-Transferprotein-Inhibitoren.

[0010] Das US-Patent 5 231 102 beschreibt eine Klasse von 4-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen, die eine saure Gruppe (oder eine Gruppe, die in vivo umwandelbar ist) in der 2-Position aufweist, wobei es sich bei den Verbindungen um spezifische Antagonisten von N-Methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptoren handelt, die daher bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Störungen wertvoll sind.

[0011] Das US-Patent 5 288 725 beschreibt Pyrrolochinolin-Bradykinin-Antagonisten.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0012] Die Erfindung ist auf Verbindungen der Formel I und auf pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen abgestellt



Formel I

wobei R¹ die Bedeutung Y, W-X oder W-Y hat;

wobei W Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y oder -N(Y)₂ hat;

wobei Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 10-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sein können, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, und der Kohlenstoff optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent auch optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sein können, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 7-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei der R²-Ring optional über (C₁-C₄)-Alkyl gebunden ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl;

mit der Maßgabe, dass R² nicht Methyl bedeutet;

R³ Wasserstoff oder Q bedeutet;

wobei Q eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch ein Heteroatom ersetzt sein können, das aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, und der Kohlenstoff optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit V monosubstituiert ist;

wobei V einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind,

wobei der V-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylcarboxamoyl, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₂-C₆)-Alkenylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₂-C₆)-Alkenylsubstituenten ferner optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert sind;

R⁴ die Bedeutung Q¹ oder V¹ hat;

wobei Q¹ V¹ eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist und der Kohlenstoff optional mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit V¹ monosubstituiert ist;

wobei V¹ einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V¹-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional mit Oxo monosubstituiert ist, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

wobei entweder R³ V enthalten muss oder R⁴ V¹ enthalten muss;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils in unabhängiger Weise Wasserstoff, eine Bindung, Nitro oder Halogen bedeuten, wobei die Bindung substituiert ist mit T oder einer partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₁₂)-Kohlenstoffkette, wobei Kohlenstoff optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sein kann, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und der Kohlenstoff optional mit T monosubstituiert ist;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

und wobei R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ und/oder R⁷ und R⁸ auch zusammengefasst sein können und mindestens einen 4- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, der partiell gesättigt oder vollständig ungesättigt ist und optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt

sind;

wobei der oder die Ringe, die durch R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ und/oder R⁷ und R⁸ gebildet werden, optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

mit der Maßgabe, dass dann, wenn R² Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarboxyl bedeutet, R¹ nicht Wasserstoff bedeutet.

[0013] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen (mit der Bezeichnung Gruppe A) umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R² β (beta) ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-X bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder -SO₂- bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N-(Y)₂- hat;

Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen oder Hydroxy substituiert ist oder das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom substituiert sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise H, Halogen, T oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₆)-Alkyl optional mit T monosubstituiert ist;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten,

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0014] Eine Gruppe von Verbindungen, die unter den Verbindungen der Gruppe A bevorzugt ist und mit Gruppe B bezeichnet wird, umfasst Verbindungen, wobei

W Carbonyl bedeutet;

X O-Y bedeutet, wobei Y (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen oder Hydroxy substituiert ist;

Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl bedeutet;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R² eine vollständig gesättigte, geradkettige oder verzweigte (C₁-C₄)-Kohlenstoffkette bedeutet; oder R² einen vollständig gesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet; wobei die R²-Kette oder der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind; und

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0015] Eine Gruppe von Verbindungen, die unter den Verbindungen der Gruppe B bevorzugt ist und mit Gruppe C bezeichnet wird, umfasst Verbindungen, wobei

Q Methyl bedeutet und V Phenyl oder Pyridinyl bedeutet;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen (C₁-C₂)-Alkyl oder Nitro, wobei das (C₁-C₂)-Alkyl optional 1 bis 5 Fluoratome aufweist;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0016] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die folgenden Verbindungen:

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

und pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen.

[0017] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die folgenden Verbindungen:

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester;

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester;

und ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0018] Besonders bevorzugte Verbindungen innerhalb der Gruppe C sind Verbindungen, bei denen

a. Y Isopropyl bedeutet;

R² Isopropyl bedeutet;

R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;

R⁴ Methyl bedeutet;

R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und

R⁷ H bedeutet.

b. Y Isopropyl bedeutet;

R^2 Cyclopropyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Chlor bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 c. Y Isopropyl bedeutet;
 R^2 Cyclopropyl bedeutet;
 R^3 3,5-Dichlorphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 d. Y tert.-Butyl bedeutet;
 R^2 Cyclopropyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 e. Y Isopropyl bedeutet;
 R^2 Cyclopropyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 f. Y Isopropyl bedeutet;
 R^2 Cyclobutyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 g. Y Isopropyl bedeutet;
 R^2 Ethyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 h. Y Isopropyl bedeutet;
 R^2 Methoxymethyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 i. Y 2-Hydroxyethyl bedeutet;
 R^2 Ethyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 j. Y Ethyl bedeutet;
 R^2 Cyclopropyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 k. Y Ethyl bedeutet;
 R^2 Ethyl bedeutet;
 R^3 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R^4 Methyl bedeutet;
 R^6 Trifluormethyl bedeutet; und
 R^7 H bedeutet.
 l. Y n-Propyl bedeutet;

R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet.
 m. Y n-Propyl bedeutet;
 R² Ethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet;
 und pharmazeutisch akzeptable Salz dieser Verbindungen.

[0019] Weitere bevorzugte Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester;
 und pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen.

[0020] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe E umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R² β ist;
 der C⁴-Stickstoff β ist;
 R¹ W-X bedeutet;
 W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;
 X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N-(Y)₂- hat;
 Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;
 wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;
 wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;
 R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff,

Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet; und

R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ oder R⁷ und R⁸ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ oder R⁷ und R⁸ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino oder der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

mit der Maßgabe, dass R⁵, R⁶, R⁷ und/oder R⁸, je nach Lage des Falles, die keinen Ring bilden, Wasserstoff bedeuten,

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0021] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe F umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-Y bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

Y (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₆)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bedeutet, bei dem es sich um einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring handelt, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis

9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkyl substituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkyl substituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkyl substituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0022] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe G umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ Y bedeutet;

Y (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkyl substituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkyl substituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkyl substituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeuten, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mo-

no-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind; wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und R⁵ und R⁸ H bedeuten; und pharmazeutisch akzeptable Salz davon.

[0023] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe H umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ Z bedeutet;

Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional mit 1 bis 2 Heteroatomen substituiert ist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0024] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe I umfasst Verbindungen der

vorstehenden Formel I, wobei

R^2 β ist;

der C^4 -Stickstoff β ist;

R^1 W-Z bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, wobei der (C_1-C_4) -Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R^2 eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R^2 einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R^2 -Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl;

R^3 die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C_1-C_6) -Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R^4 (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet;

R^6 und R^7 jeweils in unabhängiger Weise (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeuten, wobei die (C_1-C_6) -Alkyl- oder (C_1-C_6) -Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C_1-C_6) -Alkoxy- oder die (C_1-C_6) -Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional mit 1 bis 2 Heteroatomen substituiert ist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- (C_1-C_6) -alkylamino, wobei der (C_1-C_6) -Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R^6 und R^7 zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R^6 und R^7 gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C_1-C_4) -Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N- (C_1-C_4) -alkylamino, wobei der (C_1-C_4) -Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R^5 und R^8 H bedeuten;

oder pharmazeutisch akzeptable Salz davon.

[0025] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen mit der Bezeichnung Gruppe J umfasst Verbindungen der vorstehenden Formel I, wobei

R^2 β ist;

der C^4 -Stickstoff β ist;

R^1 W-X bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N(Y)₂- hat;

Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, wobei der (C_1-C_4) -Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C_1-C_4) -Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist; wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, bei der die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet und mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- und die (C₁-C₄)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkyl- und (C₁-C₄)-Alkoxysubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und R⁵ und R⁸ H bedeuten;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0026] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Atherosklerose, peripheren Gefäßkrankheiten, Dyslipidämie, Hyperbetalipoproteinämie, Hypoalphalipoproteinämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, familiärer Hypercholesterinämie, kardiovaskulären Störungen, Angina, Ischämie, Herzischämie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Reperfusionsschädigungen, angioplastischer Restenose, Hochdruck, Gefäßkomplikationen bei Diabetes, Fettleibigkeit oder Endotoxämie bei einem Säuger, einschließlich eines Menschen männlichen oder weiblichen Geschlechts, unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0027] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Atherosklerose bei einem Säuger (einschließlich des Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0028] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von peripheren vaskulären Krankheiten bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0029] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Dyslipidämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0030] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Hyperbetalipoproteinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0031] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Hypoalphalipoproteinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0032] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Hypercholesterinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0033] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0034] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0035] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0036] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Angina bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0037] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Ischämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0038] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Herzischämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0039] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Schlaganfall bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0040] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung eines Myokardinfarkts bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0041] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Reperfusionsschädigungen bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0042] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von angioplastischer Restenose bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0043] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Hochdruck bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0044] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung der vaskulären Komplikationen bei Diabetes bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0045] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Fettleibigkeit bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0046] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Endotoxämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen) unter Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0047] Eine bevorzugte Dosierung beträgt etwa 0,001 bis 100 mg/kg/Tag der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung. Eine besonders bevorzugte Dosierung beträgt etwa 0,01 bis 10 mg/kg/Tag der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung.

[0048] Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0049] Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Atherosklerose, peripheren Gefäßkrankheiten, Dyslipidämie, Hyperbetalipoproteinämie, Hypoalphalipoproteinämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, familiärer Hypercholesterinämie, kardiovaskulären Störungen, Angina, Ischämie, Herzischämie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Reperfusionsschädigungen, angioplastischer Restenose, Hochdruck, Gefäßkomplikationen bei Diabetes, Fettleibigkeit oder Endotoxämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine therapeutische wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindungen und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0050] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Atherosklerose bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Atherosklerose bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0051] Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von peripheren Gefäßkrankheiten bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von peripheren Gefäßkrankheiten bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0052] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Dyslipidämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Dyslipidämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0053] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hyperbetalipoproteinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Hyperbetalipoproteinämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0054] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypoalphalipoproteinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Hypoalphalipoproteinämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0055] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypercholesterinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0056] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Hypertriglyceridämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0057] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0058] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Angina bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Angina bewirkende Menge einer Ver-

bindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0059] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Ischämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Ischämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0060] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Herzischämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Herzischämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0061] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Schlaganfall bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Schlaganfall bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0062] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Myokardinfarkt bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Myokardinfarkt bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0063] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Reperfusionsschädigungen bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Reperfusionsschädigungen bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0064] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von angioplastischer Restenose bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von angioplastischer Restenose bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0065] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hochdruck bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Hochdruck bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0066] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von vaskulären Komplikationen bei Diabetes bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von vaskulären Komplikationen bei Diabetes bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0067] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Fettleibigkeit bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Fettleibigkeit bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0068] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Endotoxämie bei einem Säuger (einschließlich eines Menschen), die eine eine Behandlung von Endotoxämie bewirkende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes dieser Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfassen.

[0069] Die Erfindung betrifft ferner ein pharmazeutisches Kombinationspräparat, das eine therapeutisch wirksame Menge einer Zusammensetzung umfasst, die folgendes umfasst:
eine erste Verbindung, wobei es sich bei der ersten Verbindung um eine Verbindung der Formel I oder um ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung handelt;
eine zweite Verbindung, wobei es sich bei der zweiten Verbindung um einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, einen mikrosomalen Triglycerid-Transferprotein (MTP)/Apo B-Sekretionsinhibitor, einen PPAR-Aktivator, einen Gallensäure-Wiederaufnahme-Inhibitor, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, einen Cholesterin-Synthes-

ein Inhibitor, ein Fibrat, Niacin, ein Ionenaustauscherharz, ein Antioxidationsmittel, einen ACAT-Inhibitor oder ein Gallensäure-Maskierungsmittel (bile acid sequestrant) handelt; und/oder optional einen pharmazeutischen Träger.

[0070] Unter den zweiten Verbindungen sind ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und ein MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor bevorzugt.

[0071] Besonders bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Rivastatin.

[0072] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atherosklerose bei einem Säuger unter Verwendung einer ersten Verbindung, wobei es sich bei der ersten Verbindung um eine Verbindung der Formel I oder um ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung handelt, und einer zweiten Verbindung, wobei es sich bei der zweiten Verbindung um einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, einen MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, einen Cholesterin-Syntheseinhibitor, ein Fibrat, Niacin, ein Ionenaustauscherharz, ein Antioxidationsmittel, einen ACAT-Inhibitor oder ein Gallensäure-Maskierungsmittel handelt, wobei die Mengen der ersten und zweiten Verbindung zu einer therapeutischen Wirkung führen.

[0073] Ein bevorzugter Aspekt des vorstehenden Verfahrens liegt dann vor, wenn es sich bei der zweiten Verbindung um einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor oder einen MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor handelt.

[0074] Ein besonders bevorzugter Aspekt des vorstehenden Verfahrens liegt dann vor, wenn es sich beim HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor um Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Rivastatin handelt.

[0075] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Packung (Kit), die folgendes umfasst:

- a. eine erste Verbindung, wobei es sich bei der ersten Verbindung um eine Verbindung der Formel I oder um ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung handelt, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer ersten Dosiseinheitsform (unit dosage form);
- b. eine zweite Verbindung, wobei es sich bei der zweiten Verbindung um einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, einen MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, einen Cholesterin-Syntheseinhibitor, ein Fibrat, Niacin, ein Ionenaustauscherharz, ein Antioxidationsmittel, einen ACAT-Inhibitor oder ein Gallensäure-Maskierungsmittel handelt, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger in einer zweiten Dosiseinheitsform; und
- c. Mittel zur Aufnahme der ersten und zweiten Dosierungsform, wobei die Mengen der ersten und zweiten Verbindung zu einer therapeutischen Wirkung führen.

[0076] Eine bevorzugte zweite Verbindung ist ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor oder ein MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor.

[0077] Besonders bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Rivastatin.

[0078] Der hier verwendete Ausdruck "Säugetiere" oder "Säuger" bezieht sich auf sämtliche Säugetiere, die CETP im Plasma enthalten, z. B. Kaninchen und Primaten, wie Affen und Menschen. Bestimmte andere Säugetiere, z. B. Hunde, Katzen, Rinder, Ziegen, Schafe und Pferde, enthalten kein CETP im Plasma und werden daher hier nicht umfasst.

[0079] Die hier verwendeten Ausdrücke "behandeln" oder "Behandlung" umfassen eine präventive (z. B. prophylaktische) und palliative Behandlung.

[0080] Unter "pharmazeutisch akzeptabel" ist zu verstehen, dass der Trägerstoff, das Verdünnungsmittel, die Exzipienten und/oder Salze mit den übrigen Bestandteilen der Zubereitung verträglich und für den Empfänger unschädlich sein müssen.

[0081] Die nachstehenden Passagen beschreiben beispielhafte Ringe für die hier aufgeführten allgemeinen Ausführungen über Ringe.

[0082] Beispiele für 5- bis 6-gliedrige aromatische Ringe, die optional 1 oder 2 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind, umfassen Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl.

[0083] Beispiele für partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 5- bis 8-gliedrige Ringe, die optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, umfassen Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl und Phenyl. Zu weiteren Beispielen für 5-gliedrige Ringe gehören 2H-Pyrrolyl, 3H-Pyrrolyl, 2-Pyrrolinyl, 3-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, 1,3-Dioxolanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, 2H-Imidazolyl, 2-Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolyl, 2-Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2-Dithiolyl, 1,3-Dithiolyl, 3H-1,2-Oxathiolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,3,4-Oxatriazolyl, 1,2,3,5-Oxatriazolyl, 3H-1,2,3-Dioxazolyl, 1,2,4-Dioxazolyl, 1,3,2-Dioxazolyl, 1,3,4-Dioxazolyl, 5H-1,2,5-Oxathiazolyl und 1,3-Oxathiolyl.

[0084] Zu weiteren Beispielen für 6-gliedrige Ringe gehören 2H-Pyranyl, 4H-Pyranyl, Pyridinyl, Piperidinyl, 1,2-Dioxinyl, 1,3-Dioxinyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, 1,4-Dithianyl, Thiomorpholinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Piperazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,3,5-Trithianyl, 4H-1,2-Oxazinyl, 2H-1,3-Oxazinyl, 6H-1,3-Oxazinyl, 6H-1,2-Oxazinyl, 1,4-Oxazinyl, 2H-1,2-Oxazinyl, 4H-1,4-Oxazinyl, 1,2,5-Oxathiazinyl, 1,4-Oxazinyl, o-Isoxazinyl, p-Isoxazinyl, 1,2,5-Oxathiazinyl, 1,2,6-Oxathiazinyl, 1,4,2-Oxadiazinyl und 1,3,5,2-Oxadiazinyl.

[0085] Beispiele für 7-gliedrige Ringe sind ferner Azepinyl, Oxepinyl und Thiepinyl.

[0086] Beispiele für 8-gliedrige Ringe sind ferner Cyclooctyl, Cyclooctenyl und Cyclooctadienyl.

[0087] Beispiele für bicyclische Ringe, die aus zwei fusionierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ringen bestehen und unabhängig voneinander optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise unter Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind, umfassen Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, 1H-Isoindolyl, Indolinyl, Cyclopenta(b)pyridinyl, Pyrano(3,4-b)pyrrolyl, Benzofuryl, Isobenzofuryl, Benzo(b)thienyl, Benzo(c)thienyl, 1H-Indazolyl, Indoxazinyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Purinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, 1,8-Naphthyridinyl, Pteridinyl, Indenyl, Isoindenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Decalinyl, 2H-1-Benzopyranyl, Pyrido(3,4-b)pyridinyl, Pyrido(3,2,-b)pyridinyl, Pyrido(4,3-b)pyridinyl, 2H-1,3-Benzoxazinyl, 2H-1,4-Benzoxazinyl, 1H-2,3-Benzoxazinyl, 4H-3,1-Benzoxazinyl, 2H-1,2-Benzoxazinyl und 4H-1,4-Benzoxazinyl.

[0088] Unter "Alkylen" ist ein gesättigter Kohlenwasserstoff (geradkettig oder verzweigt) zu verstehen, wobei ein Wasserstoffatom von jedem der terminalen Kohlenstoffatome entfernt ist. Zu Beispielen für derartige Gruppen (unter der Annahme, dass die bezeichnete Länge das spezielle Beispiel umfasst) gehören Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen und Heptylen.

[0089] Unter "Halogen" ist Chlor, Brom, Iod oder Fluor zu verstehen.

[0090] Unter "Alkyl" ist ein geradkettiger, gesättigter Kohlenwasserstoff oder ein verzweigter, gesättigter Kohlenwasserstoff zu verstehen. Zu Beispielen für derartige Alkylgruppen (unter der Annahme, dass die angegebene Länge das spezielle Beispiel umfasst) gehören Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl und Octyl.

[0091] Unter "Alkoxy" ist geradkettiges, gesättigtes Alkyl oder verzweigtes, gesättigtes Alkyl, das über eine Oxygruppe gebunden ist, zu verstehen. Zu Beispielen für derartige Alkoxygruppen (unter der Annahme, dass die angegebene Länge das spezielle Beispiel umfasst) gehören Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Neopentoxy, tert.-Pentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy und Octoxy.

[0092] Der hier verwendete Ausdruck "Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C_x)-alkyl..." bezieht sich auf den (C₁-C_x)-Alkylrest, der in unabhängiger Weise definiert ist, wenn es sich um Di-N,N-(C₁-C_x)-alkyl... handelt (x bedeutet ganze Zahlen).

[0093] Es ist darauf hinzuweisen, dass dann, wenn ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest an ein bezeichnetes Substrat über unterschiedliche Ringatome gebunden oder anderweitig angebracht ist, ohne dass eine spezielle Verbindungsstelle genannt ist, sämtliche möglichen Punkte in Frage kommen, unabhängig davon, ob die Bindung über ein Kohlenstoffatom oder beispielsweise über ein dreiwertiges Stickstoffatom erfolgt. Der Ausdruck "Pyridyl" bedeutet beispielsweise 2-, 3- oder 4-Pyridyl, der Ausdruck "Thienyl" bedeutet 2- oder 3-Thienyl und dergl.

[0094] Die Hinweise (z. B. in Anspruch 1) auf "der Kohlenstoff" im Ausdruck "der Kohlenstoff ist optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert, der Kohlenstoff ist optional mit Hydroxy monosubstituiert, der Kohlenstoff ist optional mit Oxo monosubstituiert" bezieht sich auf die einzelnen Kohlenstoffatome in der Kohlenstoffkette, einschließlich des Verbindungskohlenstoffatoms.

[0095] Hinweise auf "Stickstoff..., disubstituiert mit Oxo" (z. B. im Anspruch 1) bezieht sich auf einen terminalen Stickstoff, der eine Nitrogruppe darstellt.

[0096] Der Ausdruck "pharmazeutisch akzeptables Salz" bezieht sich auf nicht-toxische, anionische Salze, die Anionen enthalten, z. B. (ohne Beschränkung hierauf) das Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Bisulfat, Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Oxalat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Methansulfonat und 4-Toluolsulfonat. Dieser Ausdruck bezieht sich ferner auf nicht-toxische, kationische Salze, wie (ohne Beschränkung hierauf) die Salze von Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Ammonium oder protoniertem Benzathin (N,N'-Dibenzylthylendiamin), Cholin, Ethanolamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglamin (N-Methyl-glucamin), Benethamin (N-Benzylphenethylamin), Piperazin oder Tromethamin (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol).

[0097] Die hier verwendeten Ausdrücke "reaktionsinertes Lösungsmittel" und "inertes Lösungsmittel" beziehen sich auf ein Lösungsmittel oder auf ein Gemisch davon, das nicht mit den Ausgangsmaterialien, Reagenzien, Zwischenprodukten oder Produkten in einer Weise in Wechselwirkung tritt, die in nachteiliger Weise den Erhalt des angestrebten Produkts beeinflusst.

[0098] Der Ausdruck "cis" bezieht sich auf die Orientierung der beiden Substituenten in Bezug zueinander und in Bezug auf die Ringebene (entweder befinden sich beide "oben" oder beide "unten"). In analoger Weise betrifft der Ausdruck "trans" die Orientierung der beiden Substituenten in Bezug zueinander und in Bezug zum Ring (die Substituenten befinden sich auf entgegengesetzten Seiten des Rings).

[0099] Alpha und beta beziehen sich auf die Orientierung eines Substituenten in Bezug auf die Ringebene (d. h. Seite). Beta ist oberhalb der Ringebene (d. h. Seite) und alpha unterhalb der Ringebene (d. h. Seite).

[0100] Für den Chemiker mit üblichem Fachwissen ist es ersichtlich, dass bestimmte Verbindungen der Erfindung ein oder mehr Atome enthalten, die in einer bestimmten stereochemischen oder geometrischen Konfiguration stehen können, was zu Stereoisomeren und Konfigurationsisomeren führt. Alle diese Isomeren und Gemische davon fallen unter die Erfindung. Ferner werden auch Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen umfasst.

[0101] Es ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in radioaktiv markierter Form vorliegen können, d. h. dass die Verbindungen ein oder mehr Atome enthalten können, die eine Atommasse oder Massenzahl aufweisen, die sich von der Atommasse oder der Massenzahl, die üblicherweise in der Natur auftritt, unterscheidet. Radioisotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Phosphor, Fluor und Chlor umfassen ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F bzw. ^{36}Cl . Verbindungen der Erfindung, Arzneistoffvorstufen davon oder pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen oder der Arzneistoffvorstufen, die derartige Radioisotope und/oder andere Radioisotope von anderen Atomen enthalten, fallen unter den Umfang der Erfindung. Tritiierte, d. h. ^3H , und Kohlenstoff-14-, d. h. ^{14}C -Radioisotope, sind besonders bevorzugt, da sie leicht herstellbar und leicht nachweisbar sind. Radioaktiv markierte Verbindungen der Formel I gemäß der Erfindung und Arzneistoffvorstufen davon können im allgemeinen nach Verfahren, die dem Fachmann geläufig sind, hergestellt werden. Zweckmäßigerweise lassen sich derartige radioaktiv markierten Verbindungen herstellen, indem man die in den nachstehenden Schemata und/oder Beispielen und Präparationen offenbarten Verfahren durchführt und dabei ein nicht-radioaktiv markiertes Reagenz durch ein leicht verfügbares, radioaktiv markiertes Reagenz ersetzt.

[0102] DTT bedeutet Dithiothreit. DMSO bedeutet Dimethylsulfoxid. EDTA bedeutet Ethylendiamintetraessigsäure.

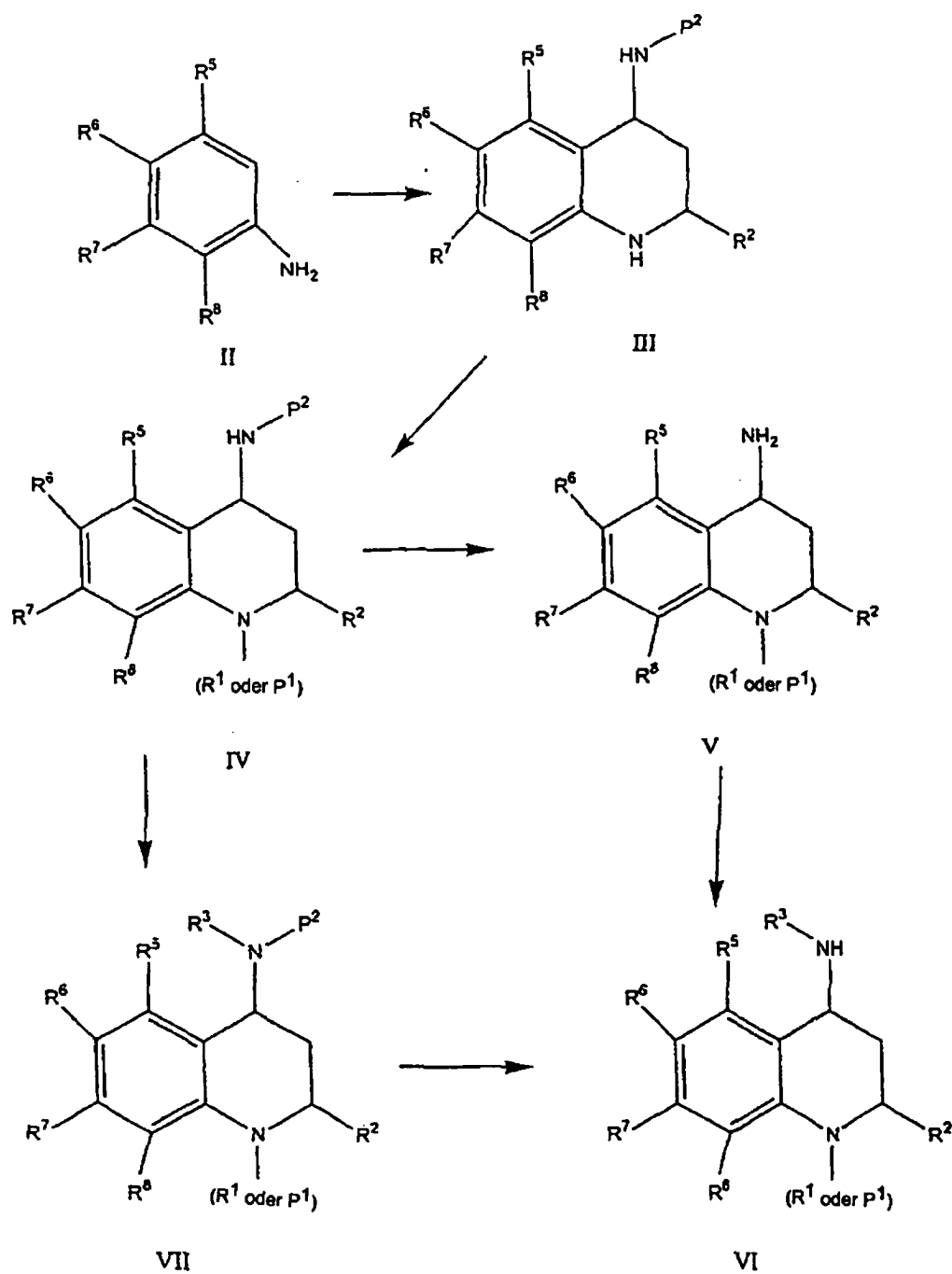
[0103] Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung und den beigefügten

Ansprüchen, die die Erfindung beschreiben.

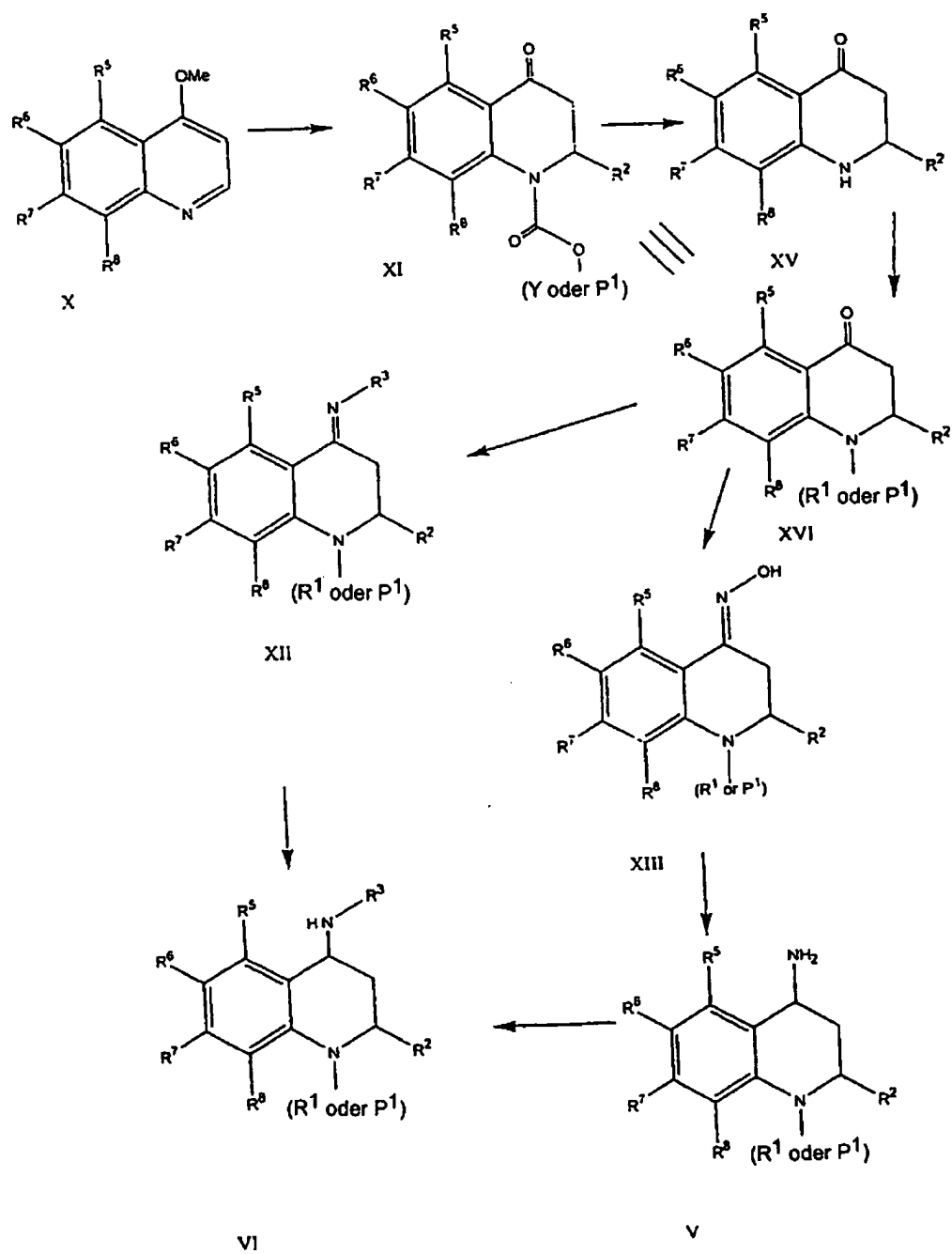
Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0104] Im allgemeinen lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Verfahren herstellen, die Verfahren umfassen, die in analoger Weise zu auf dem Gebiet der Chemie bekannten Verfahren verlaufen, insbesondere wenn man die hier gemachten Ausführungen berücksichtigt. Bestimmte Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen weitere Merkmale der Erfindung dar und werden durch die folgenden Reaktionsschemata erläutert. Weitere Verfahren werden im experimentellen Teil beschrieben.

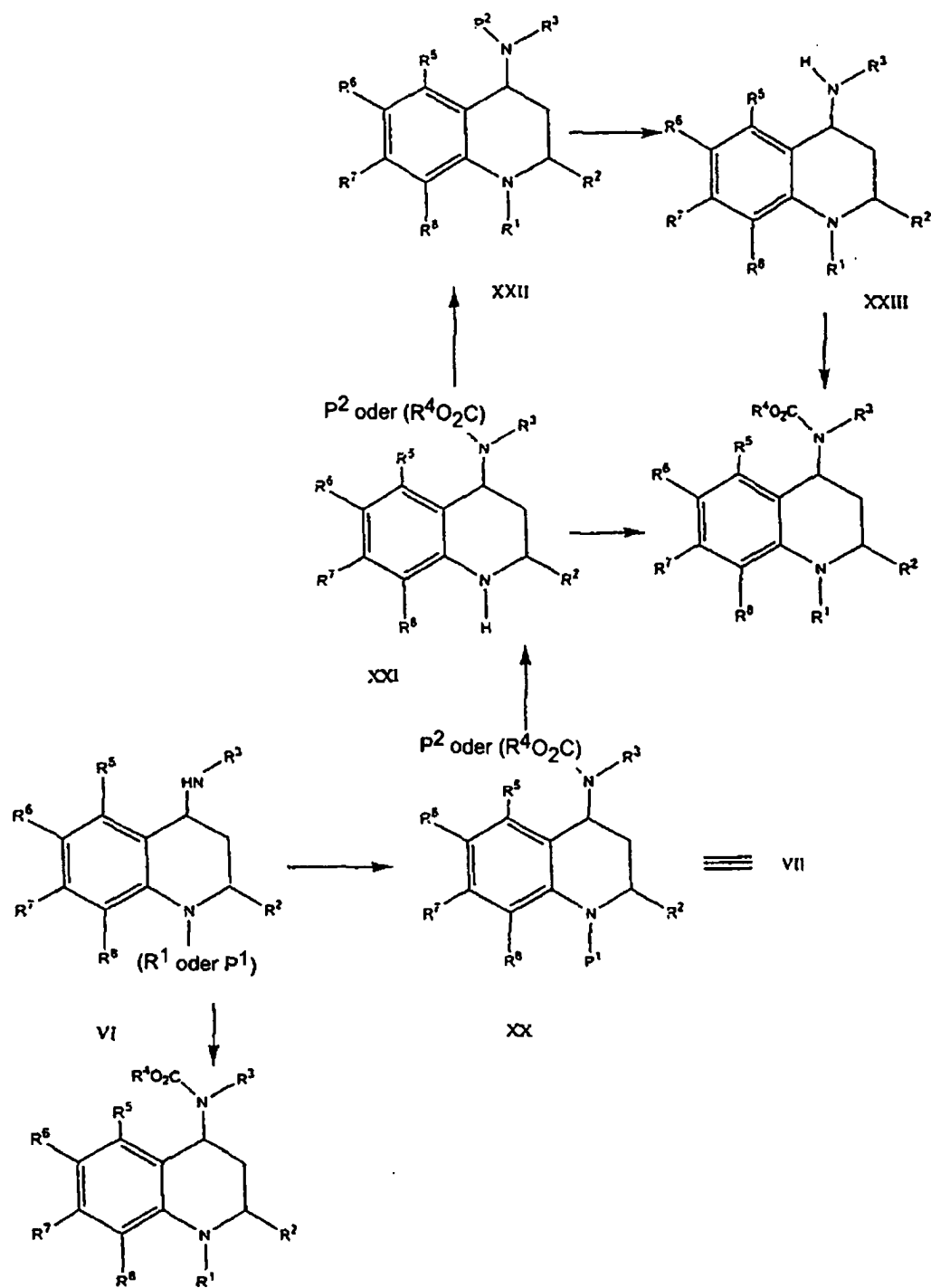
Schema I



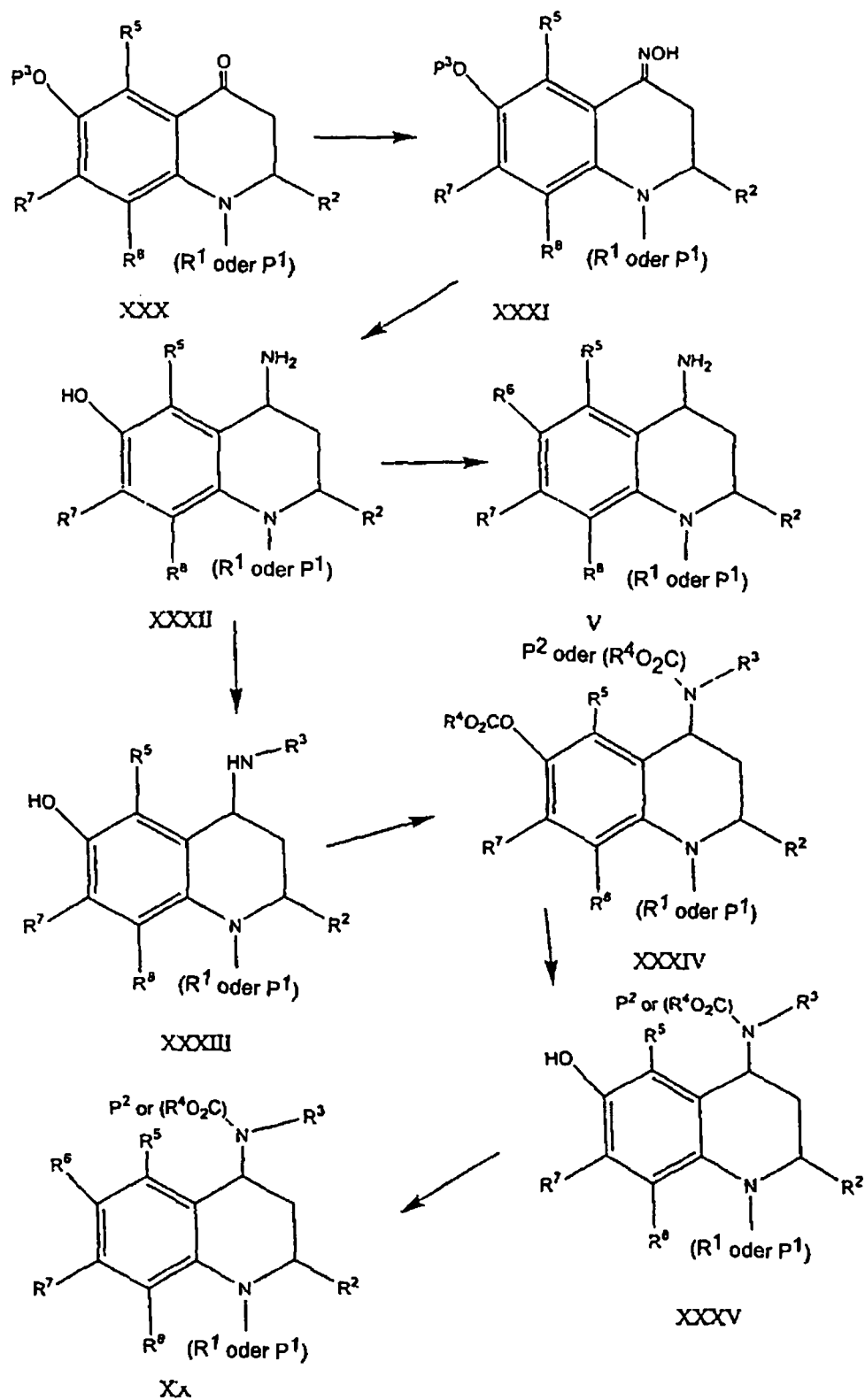
Schema II



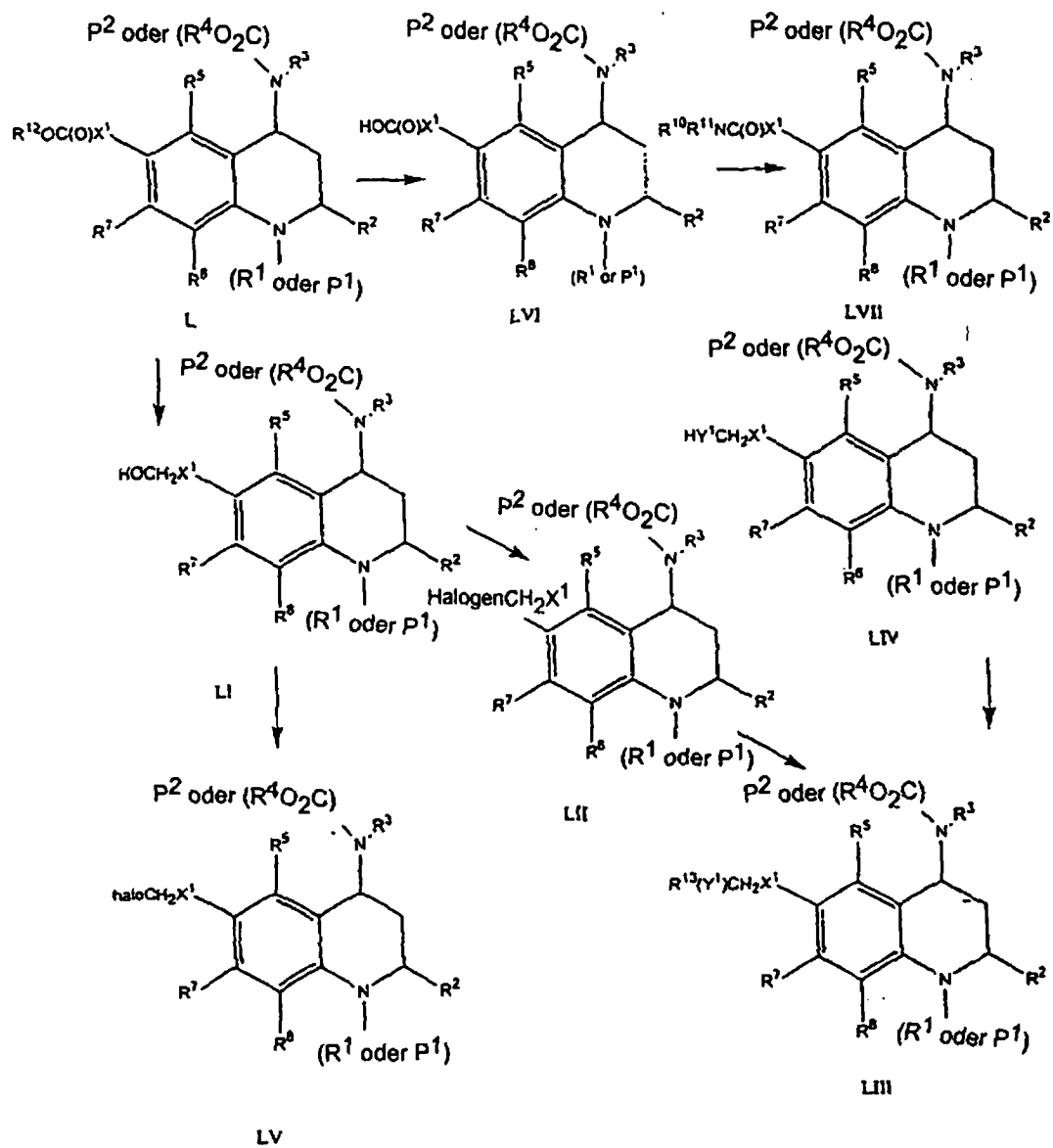
Schema III



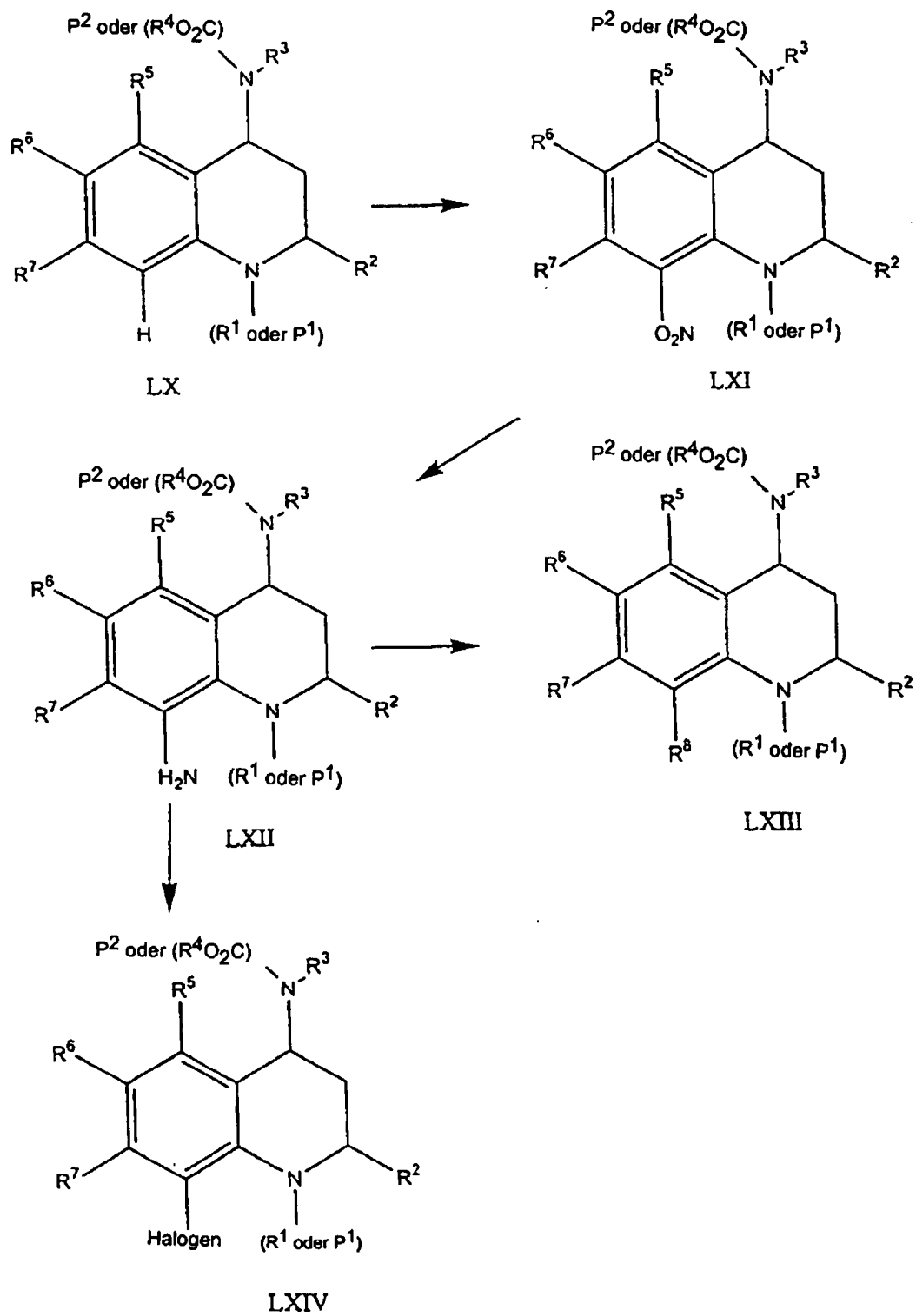
Schema IV



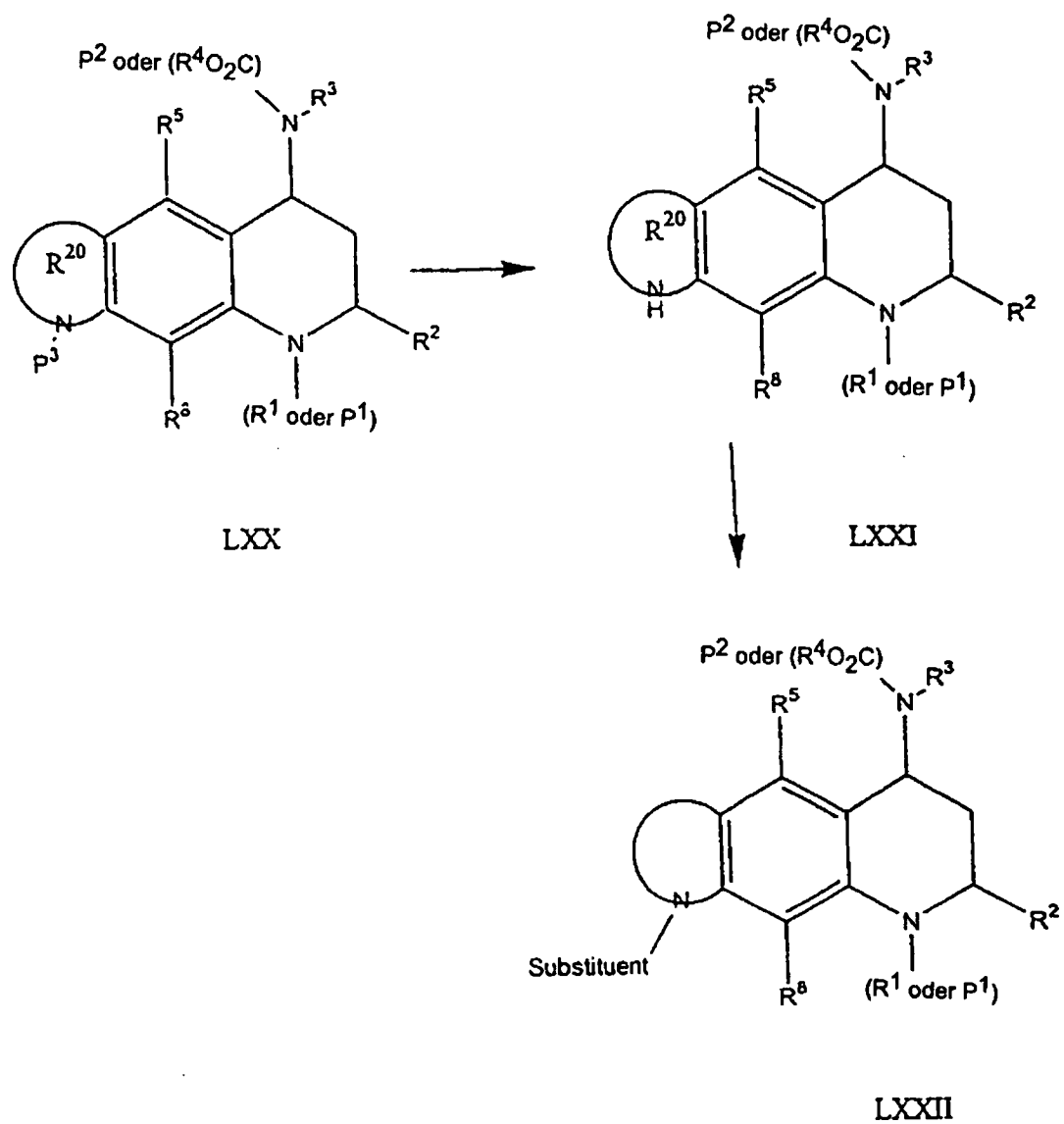
Schema V



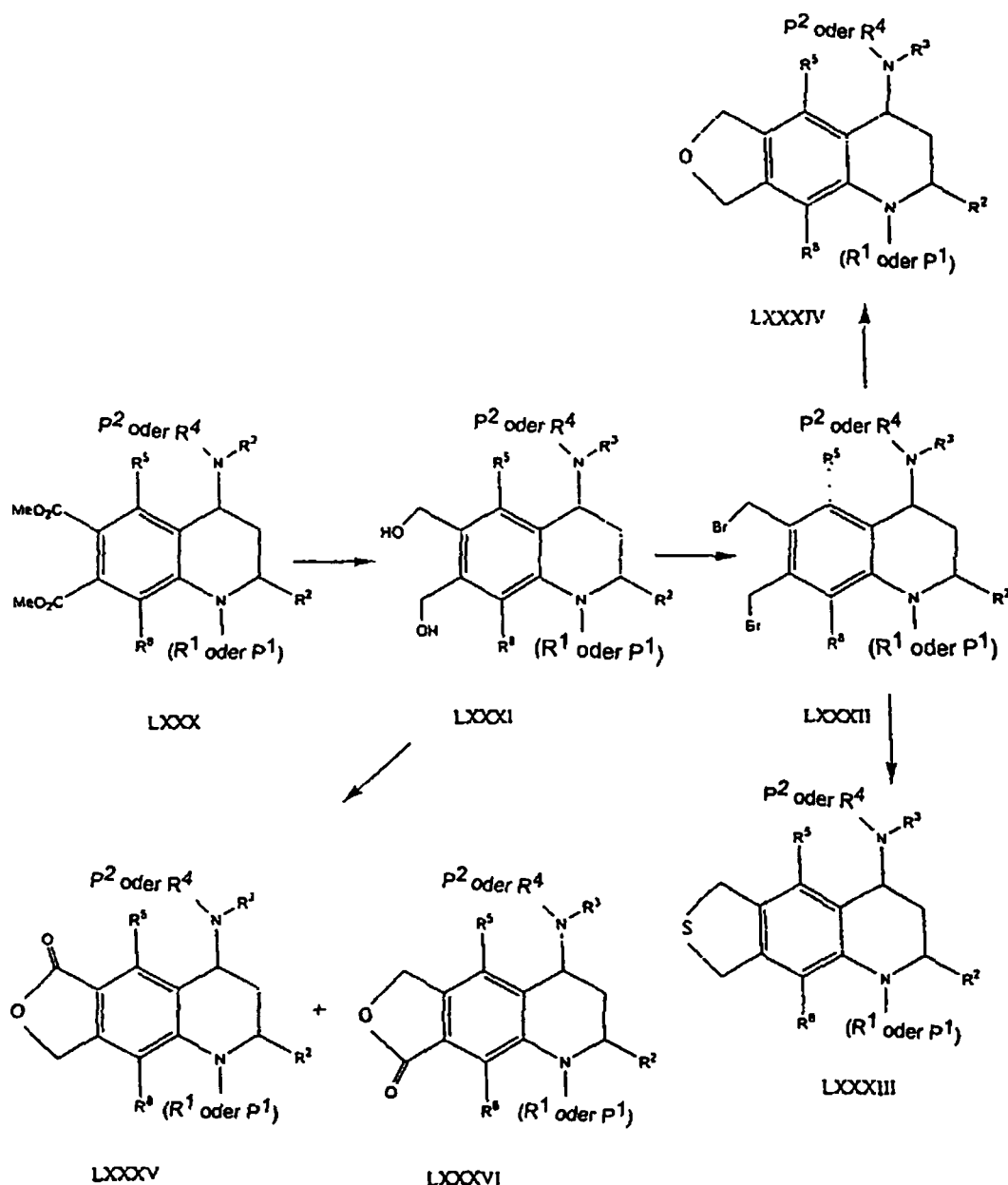
Schema VI



Schema VII



Schema VIII



[0105] Vorausgeschickt wird, dass bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I einige der Herstellungsverfahren, die sich zur Herstellung der hier beschriebenen Verbindungen eignen, einen Schutz von entfernt liegenden funktionellen Gruppen erforderlich machen (z. B. primäre Amin-, sekundäre Amin- und Carboxylgruppen in Vorstufen der Formel I). Die Notwendigkeit für einen derartigen Schutz variiert je nach der Natur der entfernt liegenden funktionellen Gruppe und je nach den Bedingungen der Herstellungsverfahren. Die Notwendigkeit für einen derartigen Schutz kann vom Fachmann leicht ermittelt werden. Die Verwendung derartiger Verfahren zur Einführung und Entfernung von Schutzgruppen liegt im Rahmen der Kenntnisse des Fachmanns. Bezüglich einer allgemeinen Beschreibung von Schutzgruppen und ihrer Verwendung wird auf T. w. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, 1991, verwiesen.

[0106] Beispielsweise enthalten in den Reaktionsschemata I und II bestimmte Verbindungen der Formel I primäre Amine oder funktionelle Carboxylgruppen, die die Reaktionen an anderen Stellen des Moleküls stören können, wenn sie ungeschützt bleiben. Demzufolge können derartige funktionelle Gruppen durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt werden, die in einer anschließenden Stufe entfernt werden kann. Zu geeigneten Schutzgruppen für einen Schutz von Amin- und Carbonsäuregruppen gehören Schutzgruppen, die üblicherweise in der Peptidsynthese eingesetzt werden (z. B. N-tert.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl und 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl für Amine und niedere Alkyl- oder Benzylester für Carbonsäuren), wobei diese Schutzgruppen im allgemeinen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen chemisch nicht reaktiv sind und typischerweise entfernt werden können, ohne dass andere funktionelle Gruppen in der Verbindung der

Formel I chemisch verändert werden.

[0107] Gemäß dem Reaktionsschema I lassen sich die Verbindungen der Formel III, in der R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^2 eine geeignete Schutzgruppe bedeutet, aus dem entsprechenden aromatischen Amin der Formel II, in der R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, herstellen.

[0108] Das Tetrahydrochinolin der Formel III wird hergestellt, indem man das entsprechende aromatische Amin der Formel II mit dem erforderlichen Carboxaldehyd in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Kohlenwasserstoff (wie Hexane, Pentane oder Cyclohexan), einem aromatischen Kohlenwasserstoff (z. B. Benzol, Toluol oder Xylol), einer Halogenkohlenstoffverbindung (z. B. Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Dichlorethan), einem Ether (z. B. Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Dioxan, Dimethoxyethan, Methyl-tert.-butylether und dergl.), einem Nitril (z. B. Acetonitril oder Propionitril), einem Nitroalkan (z. B. Nitromethan oder Nitrobenzol), vorzugsweise Dichlormethan zusammen mit einem Dehydratisierungsmittel (z. B. Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat), bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) für 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt. Die erhaltene Lösung wird mit einer in geeigneter Weise substituierten Verbindung (z. B. Benzyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Diallyl oder Dibenzyl) und vorzugsweise einer Carboxybenzyloxy- oder N-Vinylverbindung und mit einer Lewis-Säure (z. B. Bortrifluorid, Bortrifluorid-etherat, Zinkchlorid, Titantetrachlorid, Eisentrichlorid, Aluminiumtrichlorid, Alkylaluminiumdichlorid, Dialkylaluminiumchlorid oder Ytterbium(III)-triflat; vorzugsweise Bortrifluorid-etherat) oder einer Protonensäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod), einer Alkylsulfonsäure (z. B. p-Toluol-, Methan- oder Trifluormethansulfonsäure) oder einer Carbonsäure (z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Benzoesäure), bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 50 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) für 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt.

[0109] Alternativ lässt sich das Amin der Formel II und ein entsprechendes Carboxaldehyd kondensieren, indem man eine Lösung desamins und einer Alkylaminbase (vorzugsweise Triethylamin) in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) mit Titantetrachlorid in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (vorzugsweise in Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa -78 bis etwa 40 °C (vorzugsweise 0 °C) behandelt, wonach sich die Behandlung mit dem Carboxaldehyd bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise 0 °C) anschließt. Man lässt die Umsetzung etwa 0,1 bis etwa 10 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) ablaufen, wodurch man das Imin erhält, das mit der vorstehend angegebenen N-Vinylverbindung umgesetzt wird.

[0110] Die Verbindungen der Formel IV, in der R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend definierten Bedeutungen haben und P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, lassen sich aus dem entsprechenden Amin der Formel III durch verschiedene Amin-Reaktionswege, die dem Fachmann geläufig sind, herstellen.

[0111] So werden die Verbindungen der Formel IV, in der R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 und P^2 in entsprechender Weise differenzierte Schutzgruppen für die Aminreste bedeuten, aus dem entsprechenden Tetrahydrochinolin der Formel III unter Anwendung üblicher Verfahren zur Derivatisierung von Aminen zu funktionellen Gruppen, die vorstehend für R^1 beschrieben worden sind, hergestellt; vergl. Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, 1989, und Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1985. Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel III mit dem entsprechenden Carbonylchlorid, Sulfonylchlorid oder Sulfinylchlorid, Isocyanat oder Thioisocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) in Gegenwart einer Base (vorzugsweise Pyridin) bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise beginnend bei 0 °C und Erwärmen auf Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt.

[0112] Carbamat- und Harnstoffverbindungen der Formel IV (wobei R^1 die Bedeutung $W=C(O)$, $X=O-Y$, $S-Y$, $N(H)-Y$ oder NY_2) hat) lassen sich aus den Aminen der Formel III über die entsprechenden Carbamoylchloride herstellen, indem man das Amin der Formel III mit einer Phosgenlösung in einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel (vorzugsweise Toluol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 200 °C (vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur) etwa 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 2 Stunden) behandelt.

[0113] Die entsprechenden Harnstoffe lassen sich herstellen, indem man eine Lösung der Carbamoylchloride (hergestellt auf die vorstehend angegebene Weise) mit dem entsprechenden Amin in einem polaren Lösungsmittel

mittel (vorzugsweise Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa -78°C bis etwa 100°C (vorzugsweise bei Umgebungstemperatur) etwa 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt.

[0114] Das entsprechende Carbamat lässt sich herstellen, indem man eine Lösung der Carbamoylchloride (hergestellt auf die vorstehend beschriebene Weise) mit dem entsprechenden Alkohol und einer geeigneten Base (vorzugsweise Natriumhydrid) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dioxan) bei Temperaturen von etwa -78°C bis etwa 100°C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt.

[0115] Alternativ lässt sich das entsprechende Carbamat herstellen, indem man eine Lösung der Carbamoylchloride bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 200°C im entsprechenden Alkohol 1 bis 240 Stunden (vorzugsweise 24 Stunden) behandelt.

[0116] Die Verbindung der Formel IV, in der R^1 Y bedeutet, lässt sich unter Anwendung von dem Fachmann geläufigen Verfahren zur Einführung von Y-Substituenten, z. B. eines Alkylsubstituenten oder eines alkylverknüpften Substituenten, herstellen. Zu den Verfahren gehören beispielsweise die Bildung des Amids aus dem Amin der Formel III und einer aktivierten Carbonsäure unter anschließender Reduktion des Amids mit Boran in einem Etherlösungsmittel, wie Tetrahydrofuran. Alternativ kann der Alkylsubstituent oder alkylverknüpfte Substituent durch Reduktion nach Kondensation desamins der Formel III mit dem erforderlichen carbonylhaltigen Reaktanten angebracht werden. Ferner kann das Amin mit dem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid gemäß dem Fachmann geläufigen Verfahren umgesetzt werden.

[0117] Somit werden das Amin der Formel III und eine Säure (z. B. Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure oder Carbonsäure, vorzugsweise Essigsäure) mit dem entsprechenden carbonylhaltigen Reaktanten in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 100°C (vorzugsweise Raumtemperatur) etwa 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt, wonach sich eine Behandlung mit einer Hydridquelle (z. B. Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, vorzugsweise Natriumtriacetoxyborhydrid) bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa 100°C (vorzugsweise bei Umgebungstemperatur) für etwa 0,1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 5 Stunden) anschließt.

[0118] Das Amin der Formel V, in der R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 eine Schutzgruppe bedeutet, lässt sich aus einer entsprechenden Verbindung der Formel IV herstellen, indem man sich bekannter Verfahren zur Entfernung von Schutzgruppen (P^2) bedient, einschließlich Hydrogenolyse, Behandlung mit einer Säure (z. B. Trifluoressigsäure, Bromwasserstoffsäure), einer Base (Natriumhydroxid) oder Umsetzung mit einem nukleophilen Reagenz (z. B. Natriummethylthiolat, Natriumcyanid und dergl.), wobei für die Trialkylsilylethoxycarbonylgruppe ein Fluorid verwendet wird (z. B. Tetrabutylammoniumfluorid). Zur Entfernung einer Benzyloxycarbonylgruppe wird eine Hydrogenolyse durchgeführt, indem man die Verbindung der Formel IV mit einer Hydridquelle (z. B. 1 bis 10 Atmosphären Wasserstoffgas, Cyclohexen oder Ammoniumformiat) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (z. B. 5–20 Palladium-auf-Kohlenstoff, Palladiumhydroxid; vorzugsweise 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff) in einem polaren Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol oder Ethylacetat; vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa -78°C bis etwa 100°C , vorzugsweise Umgebungstemperatur, 0,1 bis 24 Stunden und vorzugsweise 1 Stunde behandelt.

[0119] Die Verbindungen der Formel VI, bei denen R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 eine Schutzgruppe gemäß den vorstehenden Ausführungen bedeutet, lassen sich aus dem entsprechenden Amin der Formel V durch verschiedene Amin-Reaktionswege, die dem Fachmann geläufig sind, herstellen.

[0120] Das sekundäre Amin der Formel VI, in der R^3 die vorstehend beschriebene Bedeutung hat, lässt sich gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren zur Einführung von R^3 -Substituenten, z. B. eines Alkyl- oder alkylverknüpften Substituenten, herstellen. Die Verfahren umfassen beispielsweise die Bildung eines Amids aus dem Amin der Formel V und einer aktivierten Carbonsäure und die anschließende Reduktion des Amids mit Boran in einem Etherlösungsmittel, wie Tetrahydrofuran. Alternativ kann ein Alkylsubstituent oder ein alkylverknüpfter Substituent angebracht werden, indem man das entsprechende Imin reduziert, wobei das Imin durch Kondensation desamins der Formel V mit dem erforderlichen carbonylhaltigen Reaktanten gebildet wird. Ferner kann das Amin der Formel V mit dem entsprechenden Alkylhalogenid gemäß dem Fachmann geläufigen Verfahren umgesetzt werden.

[0121] Somit werden das Amin der Formel V und eine Säure (z. B. Halogensäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure oder Carbonsäure, vorzugsweise Salzsäure) mit dem entsprechenden carbonylhaltigen Reaktanten in ei-

nem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) etwa 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt, wonach sich die Behandlung mit einer Hydridquelle (z. B. Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid; vorzugsweise Natriumtriacetoxyborhydrid) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) für 0,1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 5 Stunden) anschließt.

[0122] Die Verbindung der Formel VII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, lassen sich gemäß dem Fachmann geläufigen Verfahren aus der entsprechenden Verbindung der Formel IV herstellen; beispielsweise gemäß den Verfahren, die vorstehend für die Einführung des R^3 -Substituenten bei der Umwandlung der Verbindung der Formel V zur Verbindung der Formel VI beschrieben worden sind. Im Anschluss daran lässt sich die entsprechende Verbindung der Formel VI aus der Verbindung der Formel VII durch eine entsprechende Schutzgruppenentfernung herstellen, z. B. gemäß den vorstehend für die Umwandlung der Verbindung der Formel IV zur Verbindung der Formel V beschriebenen Verfahren.

[0123] Wenn R^3 H bedeutet und R^4 die vorstehend beschriebene Bedeutung hat, lässt sich R^4 in den Formeln VI und VII in Schema I durch R^3 wiedergeben, wodurch sich ein Syntheschema für derartige Verbindungen ergibt.

[0124] Gemäß Schema II lassen sich Dihydrochinolon-Verbindungen der Formel XI, in der R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und Y die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 eine Schutzgruppe bedeutet, aus den entsprechenden Chinolinen der Formel X herstellen, indem man eine Behandlung mit einer organometallischen Verbindung und einem Chlorformiat sowie eine anschließende Hydrolyse durchführt.

[0125] So wird ein Gemisch aus einem Chinolin der Formel X und einem Überschuss (vorzugsweise 1,5 Äquivalente) einer Organomagnesiumverbindung (Grignard-Reagenz) in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (z. B. Diethylether oder Dichlormethan; vorzugsweise Tetrahydrofuran) mit einem Überschuss (vorzugsweise 1,5 Äquivalente) eines Y- oder P^1 -Chlorformiats bei einer Temperatur von etwa -100 °C bis etwa 70 °C (vorzugsweise -78 °C) behandelt, wonach sich eine Erwärmung auf eine Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 70 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) für eine Zeitspanne von 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) anschließt. Das erhaltene Gemisch wird mit einem Überschuss (vorzugsweise 2 Äquivalente) einer wässrigen Säure (vorzugsweise 1 M Salzsäure) vereinigt und 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde oder bis festgestellt wird, dass die Hydrolyse des als Zwischenprodukt gebildeten Enolethers vollständig ist) heftig vermischt.

[0126] Selbstverständlich handelt es sich bei den Verbindungen der Formel XI um Verbindungen der Formel XVI, in der R^1 die Bedeutung -C(O)OY oder P^1 die Bedeutung -C(O)OP¹ hat, ohne dass eine weitere Umwandlung stattfindet.

[0127] Die Verbindungen der Formel XV, in der R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, lassen sich aus dem entsprechenden Dihydrochinolon der Formel XI (wobei die Verbindung XI P^1 enthält) durch eine entsprechende Schutzgruppenentfernung (einschließlich eine spontane Decarboxylierung) gemäß den Ausführungen für die Umwandlung der Verbindung der Formel IV in die Verbindung der Formel V herstellen.

[0128] Die Verbindungen der Formel XVI, in der R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 eine Schutzgruppe bedeutet, lassen sich aus dem entsprechenden Dihydrochinolon der Formel XV gemäß den vorstehenden Angaben für die Umwandlung der Verbindung der Formel III in die Verbindung der Formel IV herstellen. In bestimmten Fällen, bei denen das Reagenz auch mit dem Carbonylsauerstoff in der 4-Position reagiert hat, kann der Substituent in zweckmäßiger Weise durch Behandlung mit Säure (z. B. HCl) oder Base (z. B. wässrigem Natriumhydroxid) entfernt werden.

[0129] Auch hier ist für Verbindungen der Formel XVI, in der R^1 oder P^1 die gleichen Bedeutungen wie in der Verbindung der Formel XI haben, eine derartige Umwandlung gemäß den vorstehenden Ausführungen nicht erforderlich.

[0130] Die Aminverbindungen der Formel VI, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P^1 eine Schutzgruppe bedeutet, lassen sich aus dem entsprechenden Dihydrochinolon der Formel XVI durch eine reduktive Aminierungsfolge herstellen. Das Dihydrochinolon der Formel XVI, ein Überschuss (vorzugsweise 1,1 Äquivalente) eines R^3 -Amins und ein Überschuss (vorzugsweise 7

Äquivalente) einer Aminbase (vorzugsweise Triethylamin) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) werden mit 0,5 bis 1,0 Äquivalenten (vorzugsweise 0,55 Äquivalente) Titan-tetrachlorid in Form einer Lösung in einem geeigneten polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt. Das erhaltene Imin der Formel XII wird durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel (vorzugsweise Natriumborhydrid) in einem geeigneten polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 80 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) reduziert, wodurch man ein Gemisch von diastereomeren Aminen der Formel VI erhält, wobei im allgemeinen das trans-Isomere begünstigt ist. Alternativ lässt sich die Reduktion durchführen, indem man das Imin der Formel XII direkt mit einem Überschuss (vorzugsweise 5 Äquivalente) Zinkborhydrid in Form einer Lösung in Ether (vorzugsweise 0,2 M) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt, wodurch man ein Gemisch von diastereomeren Aminen der Formel VI erhält, wobei im allgemeinen das cis-Isomere begünstigt ist.

[0131] Alternativ lassen sich die Aminverbindungen der Formel VI, in der R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P¹ eine Schutzgruppe bedeutet, sich aus den entsprechenden Dihydrochinolen der Formel XVI durch Bildung eines Oxims, Reduktion und Substitution des Amins herstellen. Dabei werden das Dihydrochinolon der Formel XVI, ein Überschuss (vorzugsweise 3 Äquivalente) Hydroxylamin-hydrochlorid und ein Überschuss (vorzugsweise 2,5 Äquivalente) einer Base (vorzugsweise Natriumacetat) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 2 Stunden) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) umgesetzt. Das erhaltene Oxim der Formel XIII wird mit einem Überschuss (vorzugsweise 6 Äquivalente) einer wässrigen Base (vorzugsweise 2 N Kaliumhydroxid) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) und einem Überschuss (vorzugsweise 4 Äquivalente) einer Nickel-Aluminium-Legierung (vorzugsweise im Gewichtsverhältnis 1:1) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 0,25 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt. Das erhaltene Amin der Formel V wird als diastereomeres Gemisch erhalten (wobei im allgemeinen das cis-Isomere begünstigt ist).

[0132] Das sekundäre Amin der Formel VI, in der R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P¹ eine Schutzgruppe bedeutet, lässt sich aus dem entsprechenden Amin der Formel V gemäß den Angaben in Schema I zur Umwandlung der Verbindung der Formel V in die Verbindung der Formel VI herstellen.

[0133] Gemäß dem Schema III lassen sich die vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI durch Umwandlung in das gewünschte Carbamat herstellen. Dabei wird das Amin der Formel VI mit dem entsprechenden, aktivierten Carbonat (z. B. Chlorformiat, Dicarbonat oder Carbonyldiimidazol, gefolgt vom entsprechenden Alkohol) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) in Gegenwart eines Überschusses einer Aminbase (vorzugsweise Pyridin) bei Temperaturen von etwa -20 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt, wodurch man die Verbindung der Formel I erhält.

[0134] Alternativ kann gemäß Schema III (sofern zutreffend) dann, wenn die funktionelle Gruppe an R¹ mit der Umsetzung zur Bildung der Verbindung der Formel I unverträglich ist, die P¹-geschützte Verbindung der Formel VI durch Sequenzen der Schutzgruppeneinführung und Schutzgruppenentfernung und Einführung der gewünschten Substituenten in die Verbindung der Formel I umgewandelt werden. Dabei wird das Amin der Formel VI mit dem entsprechenden Mittel (z. B. Schutzgruppenvorläufer, aktiviertes Carbonat (z. B. Chlorformiat, Dicarbonat oder Carbonylimidazol) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) in Gegenwart eines Überschusses einer Aminbase (vorzugsweise Pyridin) bei einer Temperatur von etwa -20 °C bis etwa 40 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt, wodurch man die Verbindung der Formel XX erhält.

[0135] Ferner lassen sich die Verbindungen der Formel XX, in der P² vorhanden ist, gemäß den Angaben in Schema I für die Verbindungen der Formel VII (mit P¹) erhalten.

[0136] Die Amine der Formel XXI, in der R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁴ die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P² eine Schutzgruppe bedeutet, lassen sich aus der Verbindung der Formel XX durch selektive Schutzgruppenentfernung von P¹ herstellen.

[0137] Wenn P¹ beispielsweise tert.-Butoxycarbonyl bedeutet, wird die Verbindung der Formel XXI zweckmäßigerweise durch Behandlung mit einer Säure (vorzugsweise Trifluoressigsäure) bei einer Temperatur von

etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) hergestellt.

[0138] Die Verbindungen der Formel I oder die Verbindungen der Formel XXII (in der R¹ die vorstehend beschriebene Bedeutung hat) lassen sich aus dem entsprechenden Amin der Formel XXI (in der R⁴ bzw. P² vorhanden sind) durch verschiedene Amin-Reaktionswege, die dem Fachmann geläufig sind, herstellen; beispielsweise gemäß den Angaben in Schema I zur Umwandlung der Verbindung der Formel III in die Verbindung der Formel IV.

[0139] Die Amine der Formel XXIII lassen sich aus den Verbindungen der Formel XXII durch geeignete Schutzgruppenentfernung herstellen. Wenn beispielsweise P² Benzyloxycarbonyl bedeutet, wird die Verbindung der Formel XXII durch Behandlung mit einem Überschuss einer Hydridquelle (z. B. Cyclohexen, Wasserstoffgas oder vorzugsweise Ammoniumformiat) in Gegenwart von 0,01 bis 2 Äquivalenten (vorzugsweise 0,1 Äquivalent) eines geeigneten Katalysators (vorzugsweise 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) hergestellt.

[0140] Die Verbindung der Formel I, in der R⁴ die vorstehend beschriebene Bedeutung hat, lässt sich unter Anwendung der Verfahren, die für die Umwandlung der Verbindung der Formel VI in die Verbindung der Formel I im vorstehenden Schema III beschrieben worden sind, herstellen.

[0141] Gemäß dem Schema IV lassen sich die Verbindungen der Formel V, in der R¹, R², R⁵, R⁷ und R⁸ die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und R⁶ einen etherverknüpften Rest bedeutet, aus den Chinolonen der Formel XXX erhalten, die einen OP³-Rest, wobei P³ eine Schutzgruppe bedeutet, in der R⁶-Position aufweisen, wobei man sich der nachstehend angegebenen Verfahren bedient. Ferner lassen sich in analoger Weise derartige Verfahren zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen, bei denen R⁵, R⁷ oder R⁸ einen etherverknüpften Rest bedeuten, ausgehend von der entsprechenden Verbindung der Formel XXX mit einem OP³-Rest an einer der Positionen R⁵, R⁷ oder R⁸ verwenden.

[0142] Somit wird das Chinolon der Formel XXX mit Hydroxylamin-hydrochlorid und einer Mineralbase (vorzugsweise Natriumacetat) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 2 Stunden) vereinigt, wodurch man das Oxim der Formel XXXI erhält.

[0143] Das Oxim der Formel XXXI wird mit einem Überschuss (vorzugsweise 6 Äquivalente) einer wässrigen Base (vorzugsweise 2 N Kaliumhydroxid) und einem Überschuss (vorzugsweise 4 Äquivalente) einer Nickel-Aluminium-Legierung (vorzugsweise 1:1, bezogen auf das Gewicht) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 0,25 bis 24 Stunden (vorzugsweise 2 Stunden) behandelt, um das entsprechende Amin der Formel XXXII herzustellen. Gegebenenfalls kann die P³-Schutzgruppe unter Anwendung üblicher Verfahren entfernt werden, wenn die Oxim-Umwandlung nicht zu einer derartigen Spaltung führt.

[0144] Alternativ lässt sich die Verbindung der Formel XXX einer Schutzgruppenentfernung (Entfernung von P³) unterziehen, wobei man sich dem Fachmann geläufiger Verfahren zur Bildung des Oxims der Formel XXXI (in der P³ H bedeutet) bedient, das dann zum Amin der Formel XXXII reduziert werden kann.

[0145] Die Verbindung der Formel V, in der R⁶ einen oxyverknüpften Rest bedeutet, lässt sich durch Behandlung des Alkohols der Formel XXXII beispielsweise unter Mitsunobu-Bedingungen herstellen. Dabei wird das Phenol der Formel XXXII mit einem Phosphin (vorzugsweise Triphenylphosphin) und einem Azodicarboxylat (vorzugsweise Bis-(N-methylpiperazinyl)-azodicarboxamid) und dem erforderlichen Alkohol in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Benzol) behandelt.

[0146] Selbstverständlich lassen sich über die Schemata I und II die erhaltene Verbindung der Formel V in die Vorläufer der Verbindung VI für die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umwandeln.

[0147] Alternativ kann die Verbindung der Formel XX, in der R⁶ einen etherverknüpften Rest bedeutet und R¹, R², R³ und R⁴ die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben und P¹ und P² Schutzgruppen bedeuten, aus Alkoholen der Formel XXXII gemäß den nachstehenden Angaben herstellen. Ferner können in analoger Weise derartige Verfahren herangezogen werden, um die entsprechenden Verbindungen, bei denen R⁵, R⁷ und R⁸ einen etherverknüpften Rest bedeuten, ausgehend von der entsprechenden Verbindung der Formel XXXII und

somit letztlich der Verbindung der Formel XXX herstellen (d. h. die Verbindung der Formel XXX weist einen P^3O -Rest an einer der Positionen R^5 , R^7 oder R^8 auf).

[0148] Das sekundäre Amin der Formel XXXIII, in der R^3 die vorstehend beschriebene Bedeutung hat, lässt sich aus der entsprechenden Verbindung der Formel XXXII gemäß den im vorstehenden Schema I zur Umwandlung der Verbindung der Formel V in die Verbindung der Formel VI angegebenen Verfahren herstellen.

[0149] Die Verbindungen der Formel XXXIV, in der R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, lassen sich aus den Aminen der Formel XXXIII nach analogen Verfahren, wie sie im Schema III zur Umwandlung der Verbindung der Formel VI zur Verbindung der Formel I beschrieben worden sind, herstellen.

[0150] Das Phenol der Formel XXXV lässt sich selektiv einer Schutzgruppenentfernung unterziehen, beispielsweise wenn R^4O_2CO - vorhanden ist, indem man das Carbonat der Formel XXXIV mit Kaliumcarbonat in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Methanol) bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 100 °C (vorzugsweise Umgebungstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) behandelt.

[0151] Die entsprechenden Ester XX lassen sich aus dem Phenol der Formel XXXV herstellen, indem man beispielsweise die vorstehend beschriebenen Mitsunobu-Bedingungen zur Umwandlung der Verbindungen der Formel XXXII in die Verbindungen der Formel V heranzieht.

[0152] Selbstverständlich ist es für den Fachmann ersichtlich, dass das Phenol unter Bildung einer Vielzahl von funktionellen Gruppen unter Anwendung üblicher Verfahren derivatisiert werden kann, z. B. gemäß den Angaben von March oder Larock oder durch Umwandlung des entsprechenden Triflats zur Verwendung bei einer Vielzahl von Reaktionen, bei denen eine Übergangsmetallkatalyse beteiligt ist.

[0153] Obgleich sich die nachstehende Beschreibung von Schema V auf Modifikationen der R^6 -Position (die in der vorstehenden Formel I beschriebene R^6 -Position) bezieht, ist es für den Fachmann ersichtlich, dass analoge Verfahren auch für die R^5 -, R^7 - und R^8 -Positionen herangezogen werden können.

[0154] Gemäß dem Schema V kann der Alkohol der Formel LI, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten und X^1 eine Verknüpfungsgruppe bedeutet, wobei ein Kohlenstoff (z. B. Methylen) direkt mit dem Carbonylrest verknüpft ist, aus dem entsprechenden Ester (wobei R^{12} einen zweckmäßigen Alkylrest bedeutet) durch Reduktion herstellen.

[0155] Somit wird der Ester der Formel L mit Natriumborhydrid/Methanol oder einem Boran-Dimethylsulfid-Komplex in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 3 Stunden) behandelt.

[0156] Die Verbindungen der Formel LII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten und die R^6 -Position eine funktionelle Alkylhalogenidgruppe umfasst, lassen sich aus dem entsprechenden Alkohol der Formel LI durch Behandlung mit einem Trialkylphosphin (vorzugsweise Triphenylphosphin) und einem Dihalog (z. B. Brom) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise 0 °C) für eine Zeitspanne von 0,1 bis 10 Stunden (vorzugsweise 0,5 Stunden) und durch anschließendes Erwärmen auf Raumtemperatur für 0,1 bis 10 Stunden (vorzugsweise 3 Stunden) herstellen.

[0157] Die Verbindungen der Formel LIII in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, die R^6 -Position Ether- oder Thioetherreste umfasst (d. h. Y^1 bedeutet S oder O) und R^{13} einen kohlenstoffverknüpften Substituenten bedeutet, lassen sich herstellen, indem man das Alkylhalogenid der Formel LII in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise N,N-Dimethylformamid) mit dem erforderlichen Alkoxid oder Thioalkoxid bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) 1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 6 Stunden) behandelt.

[0158] Alternativ lassen sich die Ether und Thioether der Formel LIII durch Behandeln der entsprechenden Alkohole und Thiole der Formel LIV (d. h. Y^1 bedeutet S oder O), wobei X^1 einen Substituenten bedeutet, der direkt über Kohlenstoff an den Methylenrest gebunden ist) mit einer Base (vorzugsweise Natriumhydrid) und dem erforderlichen Alkylierungsmittel in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise N,N-Dimethylformamid) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 1 bis 50 Stunden (vorzugsweise 18 Stunden) herstellen.

[0159] Die Verbindungen der Formel LV, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, die R^6 -Position Alkylhalogenide (z. B. Fluoride) umfasst und X^1 einen Substituenten bedeutet, der bei dem Kohlenstoff direkt an den Methylenrest gebunden ist, lassen sich durch Behandeln des entsprechenden Alkohols der Formel LI mit einem Halogenierungsmittel herstellen. Beispielsweise wird der Alkohol mit einem Fluorierungsmittel (vorzugsweise Diethylaminoschwefeltrifluorid) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise 1,2-Dichlorethan) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise 80 °C) 0,1 bis 10 Stunden (vorzugsweise 0,75 Stunden) behandelt.

[0160] Die Amidverbindungen der Formel LVII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten und R^6 eine funktionelle Amidgruppe bedeutet (so dass X einen Substituenten bedeutet, der direkt mit dem Carbonylrest über Kohlenstoff verknüpft ist, und R^{10} und R^{11} Substituenten bedeuten, die so ausgewählt sind, dass der vorstehend definierte angestrebte R^6 -Substituent erhalten wird), lassen sich aus der entsprechenden Carbonsäure der Formel LVI herstellen, die wiederum aus dem entsprechenden Carbonsäureester der Formel L hergestellt werden kann.

[0161] Somit wird der Ester der Formel L mit wässrigem Hydroxid (vorzugsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Tetrahydrofuran und/oder Methanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) 0,1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) behandelt.

[0162] Das Amid der Formel LVII lässt sich aus der entsprechenden Säure LVI nach üblichen Verfahren herstellen. Bevorzugt wird die Umwandlung der Carbonsäure in das Säurechlorid durch Lösen der Säure in Thionylchlorid und Belassen der Lösung bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und etwa 80 °C (vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur) für etwa 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde), wonach überschüssiges Thionylchlorid abgedampft wird. Dieser Stufe folgt eine Behandlung des erhaltenen Säurechloridrestes in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) mit dem entsprechenden Amin, das in Bezug auf die Bildung der funktionellen Amidgruppe ausgewählt wird, und gegebenenfalls einer Aminbase (vorzugsweise Triethylamin) bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 0,1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde).

[0163] Obgleich die nachstehende Beschreibung des Schemas VI auf Modifikationen an der R^8 -Position abgeleitet ist, ist es für den Fachmann ersichtlich, dass analoge Verfahren für die R^5 -, R^6 - und R^7 -Positionen gelten.

[0164] Gemäß dem Schema VI lässt sich die Verbindung der Formel LXI, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, aus der entsprechenden Verbindung der Formel LX durch Nitrierung herstellen. Die Verbindung der Formel LX wird mit Nitrosyltriflat in einem halogenierten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei einer Temperatur von etwa -78 °C bis etwa 0 °C für eine Zeitspanne von 0,5 Stunden bis etwa 3 Stunden behandelt, wonach sich eine Erwärmung auf Umgebungstemperatur anschließt.

[0165] Das Amin der Formel LXII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, lässt sich aus der entsprechenden Verbindung der Formel LXI durch Reduktion herstellen. Die Verbindung der Formel LXI wird durch Behandlung mit Wasserstoffgas in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators (z. B. Palladium-auf-Kohlenstoff) in einem polaren Lösungsmittel, wie Ethanol, bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C für eine Zeitspanne von etwa 1 bis 24 Stunden bei erhöhtem Druck (z. B. 1 bis 3 Atmosphären) hydriert.

[0166] Die Verbindung der Formel LXIII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten und R^8 eine aminverknüpfte funktionelle Gruppe bedeutet, lässt sich aus der entsprechenden Verbindung der Formel LXII herstellen.

[0167] Kurz zusammengefasst, das Amin LXII wird gemäß Verfahren derivatisiert, die analog zu den Verfahren sind, wie sie im Schema I für die Umwandlung der Verbindung der Formel III in die Verbindung der Formel IV beschrieben worden sind.

[0168] Die Verbindung der Formel LXIV, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, lassen sich aus der entsprechenden Verbindung der Formel LXII herstellen. Das Amin der Formel LXII wird mit tert.-Butylnitrat und wasserfreiem Kupfer(II)-halogenid in einem polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa 30 bis etwa 100 °C etwa 1 Stunde bis

etwa 24 Stunden behandelt.

[0169] Selbstverständlich ist es für den Fachmann ersichtlich, dass das Halogenid unter Anwendung üblicher Verfahren, z. B. gemäß Larock oder March, einer Derivatbildung zu verschiedenen funktionellen Gruppen unterzogen werden kann.

[0170] Gemäß dem Schema VII lassen sich die Heterocyklen der Formel LXXI, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^8 die vorstehend beschriebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten und R^{20} einen stickstoffhaltigen Heterocyclus, der an die Chinolin-Ringstruktur kondensiert ist, bedeutet, aus der Verbindung der Formel LXX, in der P^3 eine Schutzgruppe bedeutet, durch selektive Schutzgruppenentfernung herstellen.

[0171] Wenn P^3 beispielsweise Benzyloxycarbonyl bedeutet, wird die Verbindung der Formel LXX zweckmäßigerweise unter Bildung der Verbindung der Formel LXXI gespalten, indem man eine Behandlung mit einer Wasserstoffquelle (vorzugsweise 3 Atmosphären Wasserstoffgas) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (vorzugsweise 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff) in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Ethanol) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für 0,1 bis 24 Stunden (vorzugsweise 1 Stunde) vornimmt.

[0172] Die Verbindungen der Formel LXXII, in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^8 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, P^1 und P^2 Schutzgruppen bedeuten, R^{20} einen stickstoffhaltigen Heterocyclus, der an die Chinolin-Ringstruktur kondensiert ist, bedeutet, und der "Substituent" so gewählt ist, dass sich die vorstehend angegebenen gewünschten Verbindungen ergeben, lassen sich aus dem entsprechenden Amin der Formel LXXI durch verschiedene Amin-Reaktionswege, die dem Fachmann geläufig sind, herstellen. Beispielsweise handelt es sich um Reaktionen, die im Schema I für die Umwandlung der Verbindungen der Formel III in die Verbindungen der Formel IV beschrieben worden sind.

[0173] Die Verbindungen der Formel LXX lassen sich gemäß den in den Schemata I, II und III beschriebenen Verfahren herstellen. Beispielsweise werden im Schema II die Chinoline der Formel X nach dem Fachmann geläufigen Verfahren aus Arylaminen der Formel II, in der R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 einen Ring gemäß den vorstehenden Angaben umfassen, gebildet. Diese bicyclischen Arylamine werden ebenfalls nach verschiedenen, dem Fachmann geläufigen Verfahren synthetisiert. Derartige bicyclische Arylamine werden in der Umwandlungsfolge gemäß der Darstellung in den Schemata I und III zur Herstellung der angestrebten Verbindungen verwendet.

[0174] Die Verbindungen der Formel LXX lassen sich auch aus den Verbindungen der Formel I, in der R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 eine der Cyclisierung zugängliche funktionelle Gruppe enthalten, beispielsweise gemäß Schema VIII herstellen, wodurch der angestrebte Ring gebildet wird. Dabei werden dem Fachmann geläufige Verfahren zur Cyclisierung derartiger Substituenten herangezogen.

[0175] Beispielsweise wird die Verbindung der Formel LXXXII von Schema VIII mit P^3NH_2 unter Bildung des P^3 -geschützten Isoindolins umgesetzt.

[0176] Gemäß dem Schema VIII werden die Diester der Formel LXXX unter Bildung der entsprechenden Di-alkohole der Formel LXXXI reduziert, wobei man analoge Verfahren heranzieht, wie sie im Schema V für die Umwandlung der Verbindungen der Formel L in die Verbindungen der Formel LI beschrieben worden sind. Eine Aktivierung dieser Alkohole für einen elektrophilen Angriff lässt sich durch eine Anzahl von üblichen Verfahren erreichen, z. B. durch Umwandlung in ein Halogenid oder Sulfonat (vorzugsweise Umwandlung in das Bisbromid der Formel LXXXII durch Behandlung mit 2 Äquivalenten Dibromtriphenylphosphoran). Die Bildung des Thiacyclus der Formel LXXXIII lässt sich durch Behandlung des Bisbromids mit einem Sulfid (vorzugsweise Natriumsulfid) in einem wässrigen/organischen, nicht-mischbaren Lösungsmittelsystem (vorzugsweise ein Gemisch aus Wasser und Toluol), das einen geeigneten Phasenübertragungskatalysator (vorzugsweise Triethylhexylammoniumbromid) enthält, bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 12 Stunden) erreichen.

[0177] Die Sauerstoff-Heterocyklen der Formel LXXXIV lassen sich durch übliche Veretherungsverfahren, einschließlich einer nukleophilen Verdrängungsreaktion mit einem geeigneten bis-elektrophilen Reagenz aus der entsprechenden Verbindung der Formel LXXXII bilden. Beispielsweise lässt sich die Bildung des Oxacyclus durch Behandlung eines Bisbromids in einem mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel (vorzugsweise Benzol) mit einer wässrigen Hydroxidlösung (vorzugsweise 30%iges Natriumhydroxid) mit einem Gehalt an einem geeigneten Phasenübertragungskatalysator (vorzugsweise Benzyl-tri-n-butylammoniumchlorid) bei ei-

ner Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (vorzugsweise 80 °C) für eine Zeitspanne von 1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 4 Stunden) erreichen.

[0178] Die Lactone der Formeln LXXXV und LXXXVI, in denen R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁸ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und P¹ und P² Schutzgruppen bedeuten, lassen sich unter Anwendung üblicher Lactonisierungsverfahren, einschließlich einer oxidativen Cyclisierung des entsprechenden Dialkohols der Formel LXXXI, herstellen. Somit wird ein geeigneter Bisalkohol mit einem Oxidationsmittel (vorzugsweise Pyridiniumchlorchromat) in einem polaren aprotischen Lösungsmittel (vorzugsweise Dichlormethan) bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis etwa 100 °C (zweckmäßigerweise Raumtemperatur) für eine Zeitspanne von 1 bis 100 Stunden (vorzugsweise 24 Stunden) behandelt, wodurch man ein Gemisch der Lactone der Formeln LXXXV und LXXXVI, die durch übliche Verfahren getrennt werden können, erhält.

[0179] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen pharmazeutischen Mitteln (z. B. LDL-Cholesterinspiegelsenkern, Triglyceridspiegelsenkern) zur Behandlung der hier beschriebenen Krankheiten/Zustände verwendet werden. Beispielsweise können sie in Kombination mit Inhibitoren der Cholesterinsynthese, Inhibitoren der Cholesterinresorption, Inhibitoren der MTP/Apo B-Sekretion und anderen Cholesterinspiegelsenkern, wie Fibraten, Niacin, Ionenaustauscherharzen, Antioxidationsmitteln, ACAT-Inhibitoren und Gallensäure-Maskierungsmitteln, verwendet werden. Bei einer Behandlung durch Kombinationstherapie werden sowohl die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch die anderen Arzneistoffe Säugetieren (z. B. Menschen, Männern oder Frauen) nach herkömmlichen Verfahren verabreicht.

[0180] Als zweite Verbindung im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt können beliebige HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verwendet werden. Der Ausdruck HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die biologische Umwandlung von Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A zu Mevalonsäure, die durch das Enzym HMG-CoA-Reduktase katalysiert wird, hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht gemäß üblichen Tests bestimmen (z. B. Meth. Enzymol., Bd. 71 (1981), S. 455–509, und die darin zitierte Literatur). Eine Reihe dieser Verbindungen werden nachstehend beschrieben und erwähnt, wobei jedoch auch andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dem Fachmann geläufig sind. Das US-Patent 4 231 938 (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) beschreibt bestimmte Verbindungen, die nach Züchtung eines Mikroorganismus der Gattung *Aspergillus*, isoliert werden, z. B. Lovastatin. Ferner beschreibt das US-Patent 4 444 784 (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) beschreibt bestimmte synthetische Derivate der vorerwähnten Verbindungen, wie Simvastatin. Ferner beschreibt US-4 739 073 (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) bestimmte substituierte Indole, wie Fluvastatin. Ferner beschreibt das US-Patent 4 346 227 (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) ML-236B-Derivate, wie Pravastatin. Ferner beschreibt EP-491 226-A (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) bestimmte Pyridyldihydroxyheptensäuren, wie Rivastatin. Ferner beschreibt das US-Patent 5 273 995 (die Offenbarung dieser Druckschrift wird durch Verweis zum Gegenstand der Beschreibung gemacht) bestimmte 6-[2-(subst.-Pyrrol-1-yl)-alkyl]-pyran-2-one, wie Atorvastatin.

[0181] Beliebige Inhibitoren der MTP/Apo B-Sekretion (mikrosomales Triglycerid-Transferprotein und/oder Apolipoprotein B) können als zweite Verbindung im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Der Ausdruck MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die Sekretion von Triglyceriden, Cholesterylestern und Phospholipiden hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht gemäß üblichen Verfahren feststellen (z. B. J. R. Wetterau, Science, Bd. 258 (1992), S. 999). Eine Vielzahl dieser Verbindungen wird nachstehend beschrieben und erwähnt, wobei jedoch dem Fachmann auch andere MTP/Apo B-Sekretionsinhibitoren geläufig sind.

[0182] WO-96/40640 und WO-98/23593 sind zwei beispielhafte Veröffentlichungen.

[0183] Beispielsweise sind die folgenden MTP/Apo B-Sekretionsinhibitoren besonders geeignet:

4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-[2-(1H-[1,2,4,]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-amid;

4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure)-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-amid; (2-{6-[(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-carbaminsäure-methylester;

4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-[2-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-amid;

4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-[2-{2,2-diphenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-amid; und

4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-ethoxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-amid.

[0184] Beliebige HMG-CoA-Synthase-Inhibitoren können als zweite Verbindung im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Der Ausdruck "HMG-CoA-Synthase-Inhibitor" bezieht sich auf Verbindungen, die die Biosynthese von Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A aus Acetyl-Coenzym A und Acetoacetyl-Coenzym A, die durch das Enzym HMG-CoA-Synthase katalysiert wird, hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht nach üblichen Verfahren bestimmen (Meth. Enzymol., Bd. 35 (1975), S. 155–160; Meth. Enzymol., Bd. 110 (1985), S. 19–26 und die dort genannten Literaturstellen). Eine Vielzahl dieser Verbindungen ist nachstehend beschrieben und erwähnt, jedoch sind dem Fachmann auch andere HMG-CoA-Synthase-Inhibitoren geläufig. Das US-Patent 5 120 729 beschreibt bestimmte beta-Lactamderivate. Das US-Patent 5 064 856 beschreibt bestimmte Spirolacton-Derivate, die durch Züchtung eines Mikroorganismus (MF5253) hergestellt werden. Das US-Patent 4 847 271 beschreibt bestimmte Oxetan-Verbindungen, wie 11-(3-Hydroxymethyl-4-oxo-2-oxetanyl)-3,5,7-trimethyl-2,4-undecadiensäure-Derivate.

[0185] Beliebige Verbindungen, die die Genexpression von HMG-CoA-Reduktase verringern, können als zweite Verbindung im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Bei diesen Mitteln kann es sich um Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Transkription, die die Transkription von DNA hemmen, oder um Translationsinhibitoren handeln, die die Translation von mRNA, die für die Proteinbildung zu HMG-CoA-Reduktase kodiert, handeln. Derartige Verbindungen können entweder direkt die Transkription oder Translation beeinflussen oder sie können biologisch in Verbindungen, die die vorerwähnten Aktivitäten aufweisen, durch ein oder mehr Enzyme in der Cholesterin-Biosynthesekaskade umgewandelt werden oder sie können zur Anreicherung eines Isopren-Metaboliten, der die vorerwähnten Aktivitäten aufweist, führen. Eine derartige Regulierung lässt sich vom Fachmann leicht durch übliche Tests bestimmen (Meth. Enzymol., Bd. 110 (1985), S. 9–19). Nachstehend werden mehrere Verbindungen beschrieben und erwähnt, wobei der Fachmann jedoch weitere Inhibitoren der Expression des HMG-CoA-Reduktase-Gens kennt. Das US-Patent 5 041 432 beschreibt bestimmte 15-substituierte Lanosterol-Derivate. Weitere oxygenierte Sterole, die die Synthese von HMG-CoA-Reduktase unterdrücken, werden von E. I. Mercer (Prof. Lip. Res., Bd. 32 (1993), S. 357–416) erörtert.

[0186] Beliebige Inhibitoren der Squalen-Synthetase können als zweite erfindungsgemäße Verbindung verwendet werden. Der Ausdruck Squalen-Synthetase-Inhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die Kondensation von zwei Molekülen Farnesylpyrophosphat unter Bildung von Squalen, die durch das Enzym Squalen-Synthetase katalysiert wird, hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht nach üblichen Verfahren bestimmen (Meth. Enzymol., Bd. 15 (1969), S. 393–454; und Meth. Enzymol., Bd. 110 (1985), S. 359–373 und die dort genannten Literaturstellen). Eine Vielzahl dieser Verbindungen wird nachstehend beschrieben und erwähnt, jedoch sind dem Fachmann auch andere Squalen-Synthetase-Inhibitoren bekannt. Das US-Patent 5 026 554 beschreibt Fermentationsprodukte des Mikroorganismus MF5465 (ATCC 74011) einschließlich Zaragozinsäure. Ein Übersichtsartikel über weitere patentierte Squalen-Synthetase-Inhibitoren wurde zusammengestellt (Curr. Op. Ther. Patents, (1993), S. 861–864).

[0187] Beliebige Squalen-Epoxidase-Inhibitoren können als zweite Verbindung im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Der Ausdruck Squalen-Epoxidase-Inhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die biologische Umwandlung von Squalen und molekularem Sauerstoff zu Squalen-2,3-epoxid, die durch das Enzym Squalen-Epoxidase katalysiert wird, hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht nach üblichen Verfahren feststellen (Biochim. Biophys. Acta, Bd. 794 (1984), S. 466–471). Eine Reihe dieser Verbindungen wird nachstehend beschrieben und erwähnt, jedoch sind dem Fachmann auch andere Squalen-Epoxidase-Inhibitoren geläufig. Die US-Patente 5 011 859 und 5 064 864 beschreiben bestimmte Fluoranaloga von Squalen. EP-395 768-A beschreibt bestimmte substituierte Allylamin-Derivate. Die PCT-Veröffentlichung WO-93/12069 beschreibt bestimmte Aminoalkohol-Derivate. Das US-Patent 5 051 534 beschreibt bestimmte Cyclopropyloxysqualen-Derivate.

[0188] Beliebige Squalen-Cyclase-Inhibitoren können als zweite Komponente im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Der Ausdruck Squalen-Cyclase-Inhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die biologische Umwandlung von Squalen-2,3-epoxid zu Lanosterol, die durch das Enzym Squalen-Cyclase katalysiert wird, hemmen. Eine derartige Hemmung lässt sich vom Fachmann leicht gemäß üblichen Tests feststellen (FEBS Lett., Bd. 244 (1989), S. 347–350). Ferner werden nachstehend Squalen-Cyclase-Inhibitoren beschrieben und erwähnt, jedoch sind dem Fachmann auch andere Squalen-Cyclase-Inhibitoren geläufig. Die PCT-Veröffentlichung WO-94/10150 beschreibt bestimmte 1,2,3,5,6,7,8,8α-Octahydro-5,5,8α(beta)-trimethyl-6-isochinolinamin-Derivate, wie N-Trifluoracetyl-1,2,3,5,6,7,8,8α-octahydro-2-allyl-5,5,8α(beta)-trimethyl-6-(beta)-isochinolinamin. Die französische Patentveröffentlichung 2697250 beschreibt bestimmte β,β-Dimethyl-4-piperidinethanol-Derivate, wie 1-(1,5,9-Trimethyldecyl)-β,β-dimethyl-4-piperidinethanol.

[0189] Beliebige kombinierte Squalen-Epoxidase/Squalen-Cyclase-Inhibitoren können als zweite Komponente im erfindungsgemäßen Kombinationsaspekt verwendet werden. Der Ausdruck kombinierter Squalen-Epoxidase/Squalen-Cyclase-Inhibitor bezieht sich auf Verbindungen, die die biologische Umwandlung von Squalen zu Lanosterol über das Zwischenprodukt Squalen-2,3-epoxid hemmen. Bei einigen Tests ist es nicht möglich, zwischen Squalen-Epoxidase-Inhibitoren und Squalen-Cyclase-Inhibitoren zu unterscheiden, jedoch sind diese Tests dem Fachmann geläufig. So lässt sich die Hemmung durch kombinierte Squalen-Epoxidase/Squalen-Cyclase-Inhibitoren leicht vom Fachmann gemäß den vorerwähnten üblichen Tests für Squalen-Cyclase- oder Squalen-Epoxidase-Inhibitoren bestimmen. Eine Vielzahl dieser Verbindungen wird nachstehend beschrieben und erwähnt, jedoch sind dem Fachmann auch andere Squalen-Epoxidase/Squalen-Cyclase-Inhibitoren geläufig. Die US-Patente 5 084 461 und 5 278 171 beschreiben bestimmte Azadecalin-Derivate. Die EP-Veröffentlichung 468 434 beschreibt bestimmte Piperidylether- und Thioether-Derivate, wie 2-(1-Piperidyl)-pentyliisopentylsulfoxid und 2-(1-Piperidyl)-ethylethylsulfid. Die PCT-Veröffentlichung WO-94/01404 beschreibt bestimmte Acylpiperidine, wie 1-(1-Oxopentyl-5-phenylthio)-4-(2-hydroxy-1-methyl)-ethylpiperidin. Das US-Patent 5 102 915 beschreibt bestimmte Cyclopropyloxysqualen-Derivate.

[0190] Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien für die Verbindungen der vorstehend beschriebenen Formel I sind leicht zugänglich oder lassen sich vom Fachmann leicht unter Anwendung herkömmlicher Verfahren der organischen Synthese herstellen. Beispielsweise sind zahlreiche der hier verwendeten Verbindungen mit Verbindungen verwandt oder leiten sich von Verbindungen ab, für die ein großes wissenschaftliches Interesse und eine gewerbliche Nachfrage besteht. Demzufolge sind zahlreiche derartiger Verbindungen im Handel erhältlich oder werden in der Literatur beschrieben oder lassen sich leicht aus handelsüblichen Substanzen nach in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen.

[0191] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder der bei ihrer Synthese verwendeten Zwischenprodukte weisen asymmetrische Kohlenstoffatome auf und bilden somit Enantiomere oder Diastereomere. Diastereomere Gemische lassen sich auf der Grundlage physikochemischer Unterschiede nach an sich bekannten Verfahren in ihre einzelnen Diastereomeren auftrennen, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierende Kristallisation. Enantiomere lassen sich beispielsweise durch chirale HPLC-Verfahren oder Umwandlung des enantiomeren Gemisches in ein diastereomeres Gemisch durch Umsetzung mit einer geeigneten optisch aktiven Verbindung (z. B. Alkohol), Trennen der Diastereomeren und Umwandlung (z. B. Hydrolyse) der einzelnen Diastereomeren in die entsprechenden reinen Enantiomeren auftrennen. Ferner lässt sich ein enantiomeres Gemisch der Verbindungen der Formel I oder von Zwischenprodukten ihrer Synthese, die einen sauren oder basischen Rest enthalten, in die entsprechenden reinen Enantiomeren auftrennen, indem man ein diastereomeres Salz mit einer optisch reinen chiralen Base oder Säure (z. B. 1-Phenylethylamin oder Weinsäure) bildet und die Diastereomeren durch fraktionierende Kristallisation und anschließende Neutralisation zum Aufbrechen des Salzes auftrennt, wodurch man die entsprechenden reinen Enantiomeren erhält. Alle diese Isomeren, einschließlich Diastereomeren, Enantiomeren und Gemische davon fallen unter die Erfindung. Ferner handelt es sich bei einigen erfindungsgemäßen Verbindungen um Atropisomere (z. B. substituierte Biaryle), die ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

[0192] Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer enantiomer angereicherten Form erhalten, indem man das Razemat der endgültigen Verbindung oder eines Zwischenprodukts bei der Synthese (vorzugsweise die endgültige Verbindung) auftrennt, wozu man eine Chromatographie (vorzugsweise Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC)) an einem asymmetrischen Harz (vorzugsweise Chiralcel® AD oder OD (Produkt der Fa. Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania)) mit einer mobilen Phase, die aus einem Kohlenwasserstoff (vorzugsweise Heptan oder Hexan) mit einem Gehalt an 0 bis 50 % Isopropanol (vorzugsweise 2 bis 20 %) und 0 bis 5 % eines Alkylamins (vorzugsweise 0,1 % Diethylamin) durchführt. Durch Einnengen der produkthaltigen Fraktionen erhält man die angestrebten Materialien.

[0193] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind sauer und bilden ein Salz mit einem pharmazeutisch akzeptablen Kation. Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind basisch und bilden ein Salz mit einem pharmazeutisch akzeptablen Anion. Alle derartigen Salze fallen unter den Umfang der Erfindung und lassen sich nach herkömmlichen Verfahren herstellen, z. B. durch Vereinigen der sauren und basischen Bestandteile, üblicherweise in einem stöchiometrischen Verhältnis, in einem wässrigen, nicht-wässrigen oder partiell wässrigen Medium, je nach Zweckmäßigkeit. Die Salze werden entweder durch Filtration, Fällung mit einem Nichtlösungsmittel und anschließende Filtration, durch Eindampfen des Lösungsmittels oder im Fall von wässrigen Lösungen durch Lyophilisation, je nachdem was zweckmäßig ist, gewonnen. Die Verbindungen lassen sich durch Auflösen in einem oder mehreren entsprechenden Lösungsmitteln, wie Ethanol, Hexane, Wasser/Ethanol-Gemische, in kristalliner Form erhalten.

[0194] Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I Hydrate oder Solvate bilden, so fallen auch diese unter den Umfang der Erfindung.

[0195] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und die Salze dieser Verbindungen eignen sich alle zur therapeutischen Verwendung als Mittel, die bei Säugetieren, insbesondere Menschen, die Aktivität des Cholesterinester-Transferproteins hemmen. Somit erhöhen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Plasmakonzentration von HDL-Cholesterin, von dessen verbundenen Komponenten und die von ihnen in Säugetieren, insbesondere Menschen, ausgeübten Funktionen. Aufgrund ihrer Aktivität können diese Mittel auch die Plasmaspiegel von Triglyceriden, VLDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und deren verbundenen Komponenten in Säugetieren, einschließlich Menschen, verringern. Somit eignen sich diese Verbindungen zur Behandlung und Korrektur der verschiedenen Dyslipidämien, von denen festgestellt wird, dass sie mit der Entwicklung und dem Auftreten von Atherosklerose und kardiovaskulären Krankheiten verbunden sind, einschließlich Hypoalbuminoproteinämie, Hyperbetalipoproteinämie, Hypertriglyceridämie und familiäre Hypercholesterinämie.

[0196] Ferner führt die Einführung eines funktionellen CETP-Gens in ein Tier, dem CETP fehlt (Maus), zu verringerten HDL-Spiegeln (L. B. Rgellon et al., J. Biol. Chem., Bd. 266 (1991), S. 10796–10801) und zu einer erhöhten Anfälligkeit für Atherosklerose (K. R. Marotti et al., Nature, Bd. 364 (1993), S. 73–75). Ferner erhöht eine Hemmung der CETP-Aktivität mit einem hemmenden Antikörper das HDL-Cholesterin beim Hamster (G. F. Evans et al., J. of Lipid Research, Bd. 35 (1994), S. 1634–1645) und beim Kaninchen (M. E. Whitlock et al., J. Clin. Invest., Bd. 84 (1989), S. 129–137). Die Unterdrückung von erhöhtem Plasma-CETP durch intravenöse Injektion von antisense-Oligodesoxynucleotiden gegen CETP-mRNA verringerte die Atherosklerose bei Kaninchen mit Cholesterindiät (M. Sugano et al., J. of Biol. Chem., Bd. 273 (1998), S. 5033–5036). Von Bedeutung ist, dass Menschen, die aufgrund einer genetischen Mutation einen Mangel an Plasma-CETP aufweisen, deutlich erhöhte Konzentrationen an HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A-1, der hauptsächlichen Apoprotein-Komponente von HDL, aufweisen. Ferner zeigen sich meistens deutlich verringerte Spiegel an Plasma-LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B (die hauptsächliche Apolipoprotein-Komponente von LDL) (A. Inazu, M. L. Brown, C. B. Hesler et al., N. Engl. J. Med., Bd. 323 (1990), S. 1234–1238).

[0197] Aufgrund der negativen Korrelation zwischen den Spiegeln von HDL-Cholesterin und HDL-assoziierten Lipoproteinen und der positiven Korrelation zwischen Triglyceriden, LDL-Cholesterin und ihren assoziierten Apolipoproteinen im Blut mit der Entwicklung von kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripher vaskulären Krankheiten, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, ihre Arzneistoffvorstufen sowie die Salze dieser Verbindungen und Arzneistoffvorstufen aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung zur Prophylaxe, zur Einhaltgebiung und/oder zur Regression von Atherosklerose und damit assoziierten Krankheitszuständen. Hierzu gehören kardiovaskuläre Störungen (z. B. Angina, Herzischämie und Myokardinfarkt), Komplikationen aufgrund von Therapien kardiovaskulärer Krankheiten (z. B. Reperfusionsschädigungen und angioplastische Restenose), Hochdruck, Schlaganfall und Atherosklerose in Verbindung mit Organtransplantationen.

[0198] Aufgrund der günstigen Wirkungen, die in breitem Umfang mit erhöhten HDL-Spiegeln verbunden sind, bietet ein Mittel, das die CETP-Aktivität beim Menschen hemmt, aufgrund der Fähigkeit zur Erhöhung des HDL-Spiegels auch wertvolle Ansätze zur Therapie einer Anzahl von anderen Krankheitsbereichen.

[0199] So sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und die Salze derartiger Verbindungen aufgrund ihrer Fähigkeit, die Lipoprotein-Zusammensetzung durch eine Hemmung des Cholesterinester-Transfers zu verändern, wertvoll bei der Behandlung von vaskulären Komplikationen im Zusammenhang mit Diabetes. Hyperlipidämie tritt bei den meisten Personen mit Diabetes mellitus auf (B.V. Howard, J. Lipid Res., Bd. 28 (1987), S. 613). Auch bei normalen Lipidspiegeln besteht bei diabetischen Personen ein größeres Risiko für eine kardiovaskuläre Krankheit (W. B. Kannel und D. L. McGee, Diabetes Care, Bd. 2 (1979), S. 120). Es ist bekannt, dass der CETP-vermittelte Cholesterylester-Transfer abnormal erhöht ist sowohl bei insulinabhängigem (J. D. Bagdade, P. V. Subbaiah und M. C. Ritter, Eur. J. Clin. Invest., Bd. 21 (1991), S. 161) als auch bei von Insulin nicht abhängigem Diabetes (J. D. Bagdade, M. C. Ritter, J. Lane und Subbaiah, Atherosclerosis, Bd. 104 (1993), S. 69). Es wurde die Theorie vertreten, dass die abnormale Zunahme des Cholesterin-Transfers zu Veränderungen der Lipoprotein-Zusammensetzung, insbesondere für VLDL und LDL, die stärker atherogen sind, führt (J. D. Bagdade, J. D. Wagner, L. L. Rudel und T. B. Clarkson, J. Lipid Res., Bd. 36 (1995), S. 759). Diese Veränderungen würden bei einem routinemäßigen Lipid-Screening nicht notwendigerweise festgestellt. Somit eignet sich die vorliegende Erfindung zur Verringerung des Risikos von vaskulären Komplikationen als Folge eines diabetischen Zustands.

[0200] Die beschriebenen Mittel eignen sich zur Behandlung von Fettleibigkeit. Sowohl bei humanen Patienten

ten (T. Radeau, P. Lau, M. Robb, M. McDonnell, G. Ailhaud und R. McPherson, *Journal of Lipid Research*, Bd. 36 (12) (1995), S. 2552–2561) als auch bei nicht-humanen Primaten (E. Quinet, A. Tall, R. Ramakrishnan und L. Rudel, *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 87 (5) (1991), S. 1559–1566) wird mRNA für CETP in hohen Konzentrationen in adipösem Gewebe exprimiert. Die "adipöse Botschaft" nimmt mit der Fettzufuhr zu (L. J. Martin, P. W. Connelly, D. Nancoo, N. Wood, Z. J. Zhang, G. Maguire, E. Quinet, A. R. Tall, Y. L. Marcel und R. McPherson, *Journal of Lipid Research*, Bd. 34 (3) (1993), S. 437–446) und wird in funktionelles Transferprotein übersetzt und trägt durch Ausscheidung in erheblichem Maße zu den Plasma-CETP-Spiegeln bei. In humanen Adipozyten wird der Großteil des Cholesterins durch Plasma-LDL und -HDL bereitgestellt (B. S. Fong und A. Angel, *Biochimica et Biophysica Acta*, Bd. 1004 (1) (1989), S. 53–60). Die Aufnahme von HDL-Cholesterylester hängt weitgehend von CETP ab (F. Benoist, P. Lau, M. McDonnell, H. Doelle, R. Milne und R. McPherson, *Journal of Biological Chemistry*, Bd. 272 (38) (1997), S. 23572–23577). Diese Fähigkeit von CETP zur Stimulation der HDL-Cholesterinaufnahme, gekuppelt mit einer verstärkten Bindung von HDL an Adipozyten bei dicken Personen (J. G. Jimenez, B. Fong, P. Julien, J. P. Despres, L. Rotstein und A. Angel, *International Journal of Obesity*, Bd. 13 (5) (1989), S. 699–709), lässt auf eine Rolle von CETP nicht nur bei der Erzeugung des Nieder-HDL-Phänotyps bei diesen Personen, sondern auch bei der Entwicklung der Fettleibigkeit selbst durch Förderung der Cholesterinanreicherung schließen. Inhibitoren der CETP-Aktivität, die diesen Vorgang blockieren, dienen daher als wertvolle Adjuvantien zu einer diätetischen Therapie zur Herbeiführung einer Gewichtsverringering.

[0201] CETP-Inhibitoren eignen sich bei der Behandlung von Entzündungen aufgrund einer gram-negativen Sepsis und septischem Schock. Beispielsweise ist die systemische Toxizität von gramnegativer Sepsis großenteils auf Endotoxin, einem von der äußeren Oberfläche von Bakterien freigesetzten Lipopolysaccharid (LPS), das eine umfangreiche entzündliche Reaktion hervorruft, zurückzuführen. Lipopolysaccharid kann Komplexe mit Lipoproteinen bilden (R. J. Ulevitch, A. R. Johnston und D. B. Weinstein, *J. Clin. Invest.*, Bd. 67 (1981), S. 827–837). In vitro-Studien haben gezeigt, dass eine Bindung von LPS an HDL die Produktion und Freisetzung von Mediatoren der Entzündung erheblich verringert (R. J. Ulevitch, A. R. Johnston, *J. Clin. Invest.*, Bd. 62 (1978), S. 1313–1324). In vivo-Studien zeigen, dass transgene Mäuse, die humanes apo-AI und erhöhte HDL-Spiegel exprimieren, gegen septischen Schock geschützt sind (D. M. Levine, T. S. Parker, T. M. Donnelly, A. M. Walsh und A. L. Rubin, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 90 (1993), S. 12040–12044).

[0202] Von Bedeutung ist, dass die Verabreichung von rekonstituiertem HDL an Menschen, die einer Belastung mit Endotoxin ausgesetzt waren, zu einer verringerten entzündlichen Reaktion führte (D. Pajkrt, J. E. Doran, F. Koster, P. G. Lerch, B. Arnet, T. van der Poll, J. W. ten Cate und S. J. H. van Deventer, *J. Exp. Med.*, Bd. 184 (1996), S. 1601–1608). Die CETP-Inhibitoren schwächen aufgrund der Tatsache, dass sie die HDL-Spiegel erhöhen, die Entwicklung von Entzündungen und septischem Schock ab.

[0203] Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und der Salze dieser Verbindungen als medizinische Mittel bei der Behandlung der vorstehend beschriebenen Krankheiten/Zustände bei Säugetieren (z. B. Menschen, männlich oder weiblich) wird durch die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen bei herkömmlichen Tests und bei dem nachstehend beschriebenen in vivo-Test belegt. Der in vivo-Test (unter entsprechenden Modifikationen, die zum Fachwissen gehören) kann dazu herangezogen werden, die Aktivität von anderen Lipid- oder Triglycerid-Steuerungsmitteln sowie der erfindungsgemäßen Verbindungen zu bestimmen. Das nachstehend beschriebene Kombinationsverfahren eignet sich zum Nachweis der Eignung der Kombinationen der hier beschriebenen Lipid- und Triglycerid-Mittel (z. B. der erfindungsgemäßen Verbindungen). Derartige Tests bieten auch eine Möglichkeit, mit der die Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und der Salze derartiger Verbindungen (oder anderer hier beschriebener Mittel) miteinander und mit den Aktivitäten von anderen bekannten Verbindungen verglichen werden können. Die Ergebnisse dieser Vergleiche eignen sich zur Festlegung der Dosierungshöhen bei Säugetieren, einschließlich Menschen, zur Behandlung derartiger Krankheiten.

[0204] Die nachstehenden Verfahren lassen sich selbstverständlich vom Fachmann abändern.

[0205] Die hyper-alpha-cholesterinämische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann bestimmt werden, indem man den Einfluss dieser Verbindungen auf die Wirkung des Cholesterylester-Transferproteins bestimmt, und zwar durch Messen des relativen Übertragungsverhältnisses von radioaktiv markierten Lipiden zwischen Lipoproteinfraktionen; im wesentlichen gemäß Morton, *J. Biol. Chem.*, Bd. 256 (1981), S. 11992, und Dias, *Clin. Chem.*, Bd. 34 (1988), S. 2322.

CETP-in vitro-Test

[0206] Nachstehend findet sich eine kurze Beschreibung des Tests auf den Cholesterylester-Transfer in humanem Plasma (in vitro) und tierischem Plasma (ex vivo): Die CETP-Aktivität in Gegenwart oder Abwesenheit eines Arzneistoffes wird getestet, indem man den Transfer von ^3H -markiertem Cholesteryloleat (CO) von exogener Tracer-HDL auf die Nicht-HDL-Lipoproteinfraktion in humanem Plasma oder von ^3H -markiertem LDL auf die HDL-Fraktion in transgenem Mäuseplasma bestimmt. Markierte humane Lipoproteinsubstrate werden auf ähnliche Weise wie beim Verfahren von Morton hergestellt, wobei die endogene CETP-Aktivität im Plasma dazu herangezogen wird, ^3H -CO von Phospholipid-Liposomen auf sämtliche Lipoproteinfraktionen im Plasma zu übertragen. ^3H -markiertes LDL und HDL werden anschließend durch sequentielle Ultrazentrifugation mit Dichtegrenzen von 1,019–1,063 bzw. 1,10–1,21 g/ml isoliert. Für den Aktivitätstest wird ^3H -markiertes Lipoprotein zu Plasma mit 10–25 nmol CO/ml gegeben und die Proben werden 2,5 bis 3 Stunden bei 37 °C inkubiert. Nicht-HDL-Lipoproteine werden sodann durch Zugabe eines gleichen Volumens an 20%igem (Gew./Vol.) Polyethylenglykol 8000 (Dias) gefällt. Die Proben werden 20 Minuten mit 750 g zentrifugiert. Die Radioaktivität im HDL enthaltenden Überstand wird durch Flüssigszintillationszählung bestimmt. Eine Einführung verschiedener Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form einer Lösung in Dimethylsulfoxid in humanes Plasma (vor der Zugabe von radioaktiv markiertem Cholesteryloleat) und ein Vergleich der relativen Mengen der übertragenen radioaktiven Markierung ermöglicht die Bestimmung der relativen Cholesterylester-Transfer-Hemmaktivitäten.

CETP-in vivo-Test

[0207] Die in vivo-Aktivität dieser Verbindungen lässt sich bestimmen, indem man die Menge ermittelt, die (im Vergleich zu einer Kontrolle) erforderlich ist, um die Cholesterylester-Transferaktivität um 50 % zu verschiedenen Zeitpunkten ex vivo zu hemmen oder um das HDL-Cholesterin um einen gegebenen prozentualen Anteil in einer CETP enthaltenden Tierspezies zu erhöhen. Transgene Mäuse, die sowohl humanes CETP als auch humanes Apolipoprotein AI exprimieren (Charles River, Boston, MA) können zur in vivo-Bestimmung der Verbindungen verwendet werden. Die zu prüfenden Verbindungen werden über eine orale Sonde in einem Emulsionsträger mit einem Gehalt an Olivenöl und Natriumtaurocholat verabreicht. Vor der Dosierung wird den Mäusen Blut retroorbital entnommen. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Dosierung im Bereich von 4 Stunden bis 24 Stunden werden die Tiere getötet. Blut wird durch Herzpunktur entnommen und die Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyceride werden gemessen. Die CETP-Aktivität wird durch ein ähnliches Verfahren, wie es vorstehend beschrieben worden ist, bestimmt, mit der Ausnahme, dass ^3H -Cholesteryloleat mit einem Gehalt an LDL als Donatorquelle statt HDL verwendet wird. Die erhaltenen Werte für die Lipide und die Transferaktivität werden mit den Werten verglichen, die vor der Dosierung erhalten wurden und/oder mit den Werten, die von Mäusen, die nur den Träger allein erhalten hatten.

Test auf Plasmalipide

[0208] Die Aktivität dieser Verbindungen kann auch nachgewiesen werden, indem man die Menge des Mittels bestimmt, die zur Veränderung der Plasmalipidspiegel, z. B. der HDL-Cholesterinspiegel, LDL-Cholesterinspiegel, VLDL-Cholesterinspiegel oder Triglyceride, in Plasma bestimmter Säugetiere, z. B. Krallenaffen, die eine CETP-Aktivität und ein Plasmalipoproteinprofil ähnlich wie beim Menschen aufweisen (Crook et al., *Atherosclerosis*, Bd. 10 (1990), S. 625), erforderlich ist. Erwachsene Krallenaffen werden so in Behandlungsgruppen eingeteilt, dass die einzelnen Gruppen ähnliche Mittelwerte \pm SD-Werte für die Konzentrationen an Gesamt-, HDL- und/oder LDL-Plasmacholesterin aufweisen. Nach der Gruppeneinteilung erhalten die Krallenaffen eine tägliche Dosierung der Verbindung in Form einer Futterzumischung oder durch intragastrische Intubation für eine Zeitspanne von 1 bis 8 Tagen. Kontroll-Krallenaffen erhalten nur den Dosierungsträger. Die Plasmawerte für Gesamt-LDL-, VLDL- und HDL-Cholesterin können zu jedem Zeitpunkt während der Untersuchung bestimmt werden, indem man Blut aus einer vor dem Ellbogen liegenden Vene entnimmt und Plasmalipoproteine durch Dichtegradientenzentrifugation in ihre einzelnen Unterklassen aufteilt und die Cholesterinkonzentration gemäß Literaturangaben (Crook et al., *Atherosclerosis*, Bd. 10 (1990), S. 625) misst.

In vivo-Atherosklerosetest

[0209] Anti-atherosklerotische Wirkungen der Verbindungen lassen sich aufgrund der Menge einer Verbindung bestimmen, die zur Verringerung der Lipidablagerung in Kaninchenaorta erforderlich ist. Männliche weiße Neuseeland-Kaninchen erhielten 4 Tage lang ein Futter mit einem Gehalt an 0,2 Cholesterin und 10 % Kokosnussöl (Fütterung 1 \times täglich). Den Kaninchen wurde an der marginalen Ohrvene Blut entnommen. In diesen Proben wurden die Plasmawerte für das Gesamtcholesterin bestimmt. Die Kaninchen wurden so in Behand-

lungsgruppen eingeteilt, dass die einzelnen Gruppen einen ähnlichen Mittelwert +SD-Wert im Plasma für die Konzentrationen an Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und/oder für die Aktivität des Cholesterylester-Transferproteins aufwiesen. Nach Zuordnung zu den Gruppen erhielten die Tiere täglich eine Dosis der Verbindung in Form einer Futterzumischung oder auf einem kleinen Stück einer süßen Zubereitung auf Gelatinebasis. Kontrollkaninchen erhalten nur den Dosierungsträger, bei dem es sich entweder um das Futter oder um die süße Gelatinezubereitung handelt. Das Cholesterin/Kokosnussöl-Futter wird während der gesamten Studie weiter zusammen mit der Verabreichung der Verbindung verfüttert. Die Werte für Plasmacholesterin und für die Aktivität des Cholesterylester-Transferproteins lassen sich zu jedem Zeitpunkt der Studie bestimmen, indem man Blut aus der marginalen Ohrvene entnimmt. Nach 3 bis 5 Monaten werden die Kaninchen getötet. Die Aorten werden aus dem Thoraxbogen bis zur Abzweigung der Hüftschlagadern entnommen. Die Aorten werden von der Adventitia gesäubert, in Längsrichtung geöffnet und sodann mit Sudan IV gemäß den Angaben von Holman et. al. (Lab. Invest., Bd. 7 (1958), S. 42–47) gefärbt. Der prozentuale Anteil der gefärbten Oberfläche wird quantitativ durch Densitometrie unter Anwendung des "Optimas Image Analyzing System" (Image Processing Systems) bestimmt. Eine verringerte Lipidabscheidung zeigt sich durch eine Verringerung der prozentualen gefärbten Oberfläche der mit der Verbindung behandelten Gruppe im Vergleich zu den Kontrollkaninchen.

Verfahren zur Bekämpfung von Fettleibigkeit

[0210] Die Fähigkeit von CETP-Inhibitoren, einen Gewichtsverlust hervorzurufen, kann bei fettleibigen Personen mit einem Körpermasseindex (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bestimmt werden. Dosen des Inhibitors werden in ausreichender Menge verabreicht, so dass sich eine Erhöhung von $\geq 25 \%$ der HDL-Cholesterinspiegel ergibt. Der BMI-Wert und die Körperfettverteilung, bestimmt als Verhältnis von Taille (W) zu Hüfte (H) (WHR) werden im Verlauf der 3- bis 6-monatigen Studien aufgezeichnet. Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen werden mit Placebo-Gruppen verglichen.

In vivo-Sepsistest

[0211] In vivo-Studien zeigen, dass transgene Mäuse, die humanes apo-AI und erhöhte HDL-Spiegel exprimieren, gegen septischen Schock geschützt sind. Somit kann die Fähigkeit von CETP-Inhibitoren zum Schutz gegen septischen Schock in transgenen Mäusen nachgewiesen werden, die sowohl humanes apo-AI als auch humane CETP-Transgene exprimieren (D. M. Levine, T. S. Parker, T. M. Donnelly, A. M. Walsh und A. L. Rubin, Proc. Natl. Acad. Sci., Bd. 90 (1993), S. 12040–12044). Von E. coli abgeleitetes LPS wird in einer Dosis von 30 mg/kg intraperitoneal an Tiere verabreicht, die einen CETP-Inhibitor in einer zur Erhöhung von HDL geeigneten Dosis erhalten haben. Die Anzahl der überlebenden Mäuse wird im Zeitraum bis zu 48 Stunden nach der LPS-Injektion bestimmt und mit der Anzahl an Mäusen verglichen, die nur den Träger (ohne CETP-Inhibitor) erhalten haben.

[0212] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach einem beliebigen Verfahren erfolgen, das eine erfindungsgemäße Verbindung systemisch und/oder lokal abgibt. Diese Verfahren umfassen orale, parenterale, intraduodenale Wege und dergl. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht, wobei aber eine parenterale Verabreichung (z. B. intravenös, intramuskulär, subkutan oder intramedullär) beispielsweise dann herangezogen werden kann, wenn eine orale Verabreichung für das Ziel ungeeignet ist oder wenn der Patient das Arzneimittel nicht einnehmen kann.

[0213] Im allgemeinen wird eine solche Menge der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet, die zur Erzielung der angestrebten therapeutischen Wirkung ausreicht (z. B. HDL-Erhöhung).

[0214] Im allgemeinen liegt eine wirksame Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und der Salze derartiger Verbindungen im Bereich von 0,01 bis 10 mg/kg/Tag und vorzugsweise von 0,1 bis 5 mg/kg/Tag.

[0215] Es wird eine Dosierung der Kombination der zu verwendenden pharmazeutischen Mittel in Verbindung mit den CETP-Inhibitoren herangezogen, die für die zu behandelnde Indikation wirksam ist. Beispielsweise liegt eine typische wirksame Dosis für HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Bereich von 0,01 bis 100 mg/kg/Tag. Im allgemeinen liegt eine wirksame Dosierung für die MTP/Apo B-Sekretionsinhibitoren im Bereich von 0,01 bis 100 mg/kg/Tag.

[0216] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem pharma-

zeitisch akzeptablen Vehikel, Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthält. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen individuell oder zusammen in einer beliebigen herkömmlichen oralen, parenteralen, rektalen oder transdermalen Dosierungsform verabreicht werden.

[0217] Für eine orale Verabreichung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung die Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen; Kapseln, Pulvern und dergl. aufweisen. Tabletten mit einem Gehalt an verschiedenen Exzipientien, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat werden zusammen mit verschiedenen Sprengmitteln, wie Stärke und vorzugsweise Kartoffel- oder Tapiokastärke, und bestimmten komplexen Silicaten und zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Gummi arabicum verwendet. Ferner sind Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum, für Tablettierungszwecke häufig sehr wertvoll. Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs werden als Füllstoffe in weichen und harten, gefüllten Gelatinekapseln verwendet. Bevorzugt werden diesbezüglich Materialien, die auch Lactose oder Milchzucker, sowie hochmolekulare Polyethylenglykole enthalten. Bei einer bevorzugten Zubereitung handelt es sich um eine Lösung oder Suspension in einem Öl, z. B. Olivenöl, Miglyol® oder Capmul®, in einer Weichgelatine kapsel. Antioxidantien können gegebenenfalls zur Verhinderung eines Langzeitabbaus zugesetzt werden. Wenn wässrige Suspensionen und/oder Elixiere für die orale Verabreichung erwünscht sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit verschiedenen Süßungsmitteln, Aromastoffen, farbgebenden Mitteln, Emulgiermitteln und/oder Suspendiermitteln sowie mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Ethanol, Propylenglykol, Glycerin und verschiedenartigen Kombinationen davon, kombiniert werden.

[0218] Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung können Lösungen in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden wasserlöslichen Salze verwendet werden. Derartige wässrige Lösungen können gegebenenfalls in geeigneter Weise gepuffert werden und das flüssige Verdünnungsmittel kann zunächst mit einer ausreichenden Menge an Kochsalzlösung oder Glucose isotonisch gemacht werden. Diese wässrigen Lösungen eignen sich insbesondere für intravenöse, intramuskuläre, subkutane und intraperitoneale Injektionszwecke. Dabei sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien alle nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Techniken leicht zugänglich.

[0219] Für eine transdermale (z. B. topische) Verabreichung werden verdünnte, sterile, wässrige oder partiell wässrige Lösungen (üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 5 %), die ansonsten ähnlich den vorerwähnten parenteralen Lösungen sind, hergestellt.

[0220] Verfahren zur Herstellung verschiedener pharmazeutischer Zusammensetzungen mit einer bestimmten Menge an Wirkstoffen sind bekannt oder ergeben sich für den Fachmann aus den hier gemachten Angaben. Zu Beispielen für Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen wird auf Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15. Aufl. (1975), verwiesen.

[0221] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können 0,1–95 % der erfindungsgemäßen Verbindung(en) und vorzugsweise 1 bis 70 % enthalten. Auf jeden Fall enthält die zu verabreichende Zusammensetzung oder Zubereitung eine Menge an einer oder mehreren Verbindungen der Erfindung, die ausreicht, die Krankheit oder den Zustand des zu behandelnden Subjekts, z. B. die Atherosklerose, in wirksamer Weise zu behandeln.

[0222] Da ein Aspekt der vorliegenden Erfindung sich auf die Behandlung der hier beschriebenen Krankheiten/Zustände mit einer Kombination von Wirkstoffen, die getrennt verabreicht werden können, bezieht, betrifft die Erfindung auch die Kombination von getrennten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer Packung. Die Packung enthält zwei getrennte pharmazeutische Zusammensetzungen: eine Verbindung der Formel I, eine Arzneistoffvorstufe davon oder ein Salz einer derartigen Verbindung oder einer Arzneistoffvorstufe davon sowie eine zweite Verbindung gemäß den vorstehenden Angaben. Die Packung umfasst Mittel, um die getrennten Zusammensetzungen aufzunehmen, z. B. einen Behälter, eine unterteilte Flasche oder eine unterteilte Folienpackung. Typischerweise umfasst die Packung Anweisungen zur Verabreichung der getrennten Komponenten. Die Packungsform ist insbesondere vorteilhaft, wenn getrennte Komponenten vorzugsweise in unterschiedlichen Dosierungsformen (z. B. oral und parenteral) verabreicht werden, wenn sie in unterschiedlichen Dosierungsabständen verabreicht werden oder wenn eine Titration der individuellen Komponenten der Kombination vom verschreibenden Arzt erwünscht ist.

[0223] Ein Beispiel für eine derartige Packung ist eine sogenannte Blisterpackung. Blisterpackungen sind in der Verpackungsindustrie bekannt und werden in breitem Umfang zur Verpackung von pharmazeutischen Dosisformen (Tabletten, Kapseln und dergl.) verwendet. Blisterpackungen bestehen im allgemeinen aus einem Blatt von relativ steifem Material, das mit einer Folie aus einem vorzugsweise durchsichtigen Kunststoff-

material bedeckt ist. Während des Verpackungsvorgangs werden in der Kunststoffolie Ausnehmungen geformt. Die Ausnehmungen haben die Größe und die Gestalt der zu verpackenden Tabletten oder Kapseln. Anschließend werden die Tabletten oder Kapseln in die Ausnehmungen gegeben und das Blatt aus relativ steifem Material wird mit der Kunststoffolie versiegelt, und zwar auf der gegenüberliegenden Seite der Folie, bezogen auf die Richtung, in der die Ausnehmungen gebildet worden sind. Somit werden die Tabletten oder Kapseln in den Ausnehmungen zwischen der Kunststoffolie und dem Blatt versiegelt. Vorzugsweise ist die Festigkeit des Blattes so beschaffen, dass die Tabletten oder Kapseln aus der Blisterpackung entnommen werden können, indem man manuell Druck auf die Ausnehmungen ausübt, wodurch eine Öffnung im Blatt am Ort der Ausnehmung entsteht. Die Tablette oder Kapsel kann sodann durch die Öffnung entnommen werden.

[0224] Es kann erstrebenswert sein, auf der Packung eine Gedächtnishilfe anzubringen, z. B. in Form von Nummern in der Nähe der Tabletten oder Kapseln, wobei die Nummern den Verabreichungstagen entsprechen, an denen die auf diese Weise bezeichneten Tabletten oder Kapseln eingenommen werden sollen. Ein weiteres Beispiel für eine Gedächtnishilfe ist ein auf die Karte aufgedruckter Kalender, z. B. folgendermaßen: "Erste Woche, Montag, Dienstag, ... und dergl.; zweite Woche, Montag, Dienstag, ... und dergl.". Weitere Variationen von Gedächtnishilfen sind leicht ersichtlich. Bei einer "Tagesdosis" kann es sich um eine einzelne Tablette oder Kapsel oder um mehrere Pillen oder Kapseln handeln, die an einem bestimmten Tag einzunehmen sind. Ferner kann eine Tagesdosis der Formel I aus einer Tablette oder Kapsel bestehen, während die Tagesdosis der zweiten Verbindung aus mehreren Tabletten oder Kapseln bestehen kann und umgekehrt. Die Gedächtnishilfe sollte darauf eingehen.

[0225] Bei einer weiteren speziellen Ausführungsform der Erfindung wird eine Spendevorrichtung bereitgestellt, die so konzipiert ist, dass sie die Tagesdosen jeweils einzeln in der Reihenfolge der vorgesehenen Verwendung ausgibt. Vorzugsweise ist die Spendevorrichtung mit einer Gedächtnishilfe ausgestattet, um die Akzeptanz für das Dosierungsschema weiter zu erleichtern. Ein Beispiel für eine derartige Gedächtnishilfe ist ein mechanisches Zählgerät, das die Anzahl der Tagesdosen, die bereits ausgegeben worden sind, anzeigt. Ein weiteres Beispiel für eine derartige Gedächtnishilfe ist ein von einer Batterie gespeister Mikrochip, der mit einer Flüssigkristallanzeige oder einem akustischen Erinnerungssignal gekoppelt ist, mit Hilfe derer beispielsweise das Datum der letzten Tagesdosis, die eingenommen worden ist, abgelesen werden kann und/oder eine Erinnerung erfolgt, wann die nächste Tagesdosis einzunehmen ist.

[0226] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden entweder allein oder in Kombination miteinander oder mit anderen Verbindungen im allgemeinen in einer zweckmäßigen Zubereitung verabreicht. Die folgenden Zubereitungsbeispiele dienen lediglich der Erläuterung und sollen den Schutzzumfang der Erfindung nicht beschränken.

[0227] Bei den nachstehenden Zubereitungen bedeutet der Ausdruck "Wirkstoff" eine erfindungsgemäße Verbindung.

Zubereitung 1: Gelatinekapseln

[0228] Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung der folgenden Bestandteile hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	0,25-100
Stärke, NF	0-650
Fließfähiges Stärkepulver	0-50
Silicon-Fluid 350 Centistokes	0-15

[0229] Eine Tablettenzubereitung wird unter Verwendung der nachstehenden Bestandteile hergestellt:

Zubereitung 2: Tabletten

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	0,25-100
Mikrokristalline Cellulose	200-650
Quarzpulver	10-650
Stearinsäure	5-15

[0230] Die Bestandteile werden vermischt und zu Tabletten verpresst.

[0231] Alternativ werden Tabletten mit einem Gehalt an jeweils 0,25–100 mg Wirkstoff folgendermaßen hergestellt:

Zubereitung 3: Tabletten

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	0,25-100
Stärke	45
Mikrokristalline Cellulose	35
Polyvinylpyrrolidon (10%ige Lösung in Wasser)	4
Natriumcarboxymethylcellulose	4,5
Magnesiumstearat	0,5
Talcum	1

[0232] Wirkstoffe, Stärke und Cellulose werden durch ein Sieb mit 45 mesh (U.S. sieve) gegeben und gründlich vermischt. Die Lösung des Polyvinylpyrrolidons wird mit dem erhaltenen Pulver vermischt und sodann durch ein Sieb mit 14 mesh (U.S. sieve) gegeben. Das auf diese Weise hergestellte Granulat wird bei 50–60 °C getrocknet und durch ein Sieb mit 18 mesh (U.S. sieve) gegeben.

[0233] Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke, Magnesiumstearat und Talcum, die vorher durch ein Sieb Nr. 60 (U.S. sieve) gegeben worden sind, werden sodann zu den Granalien gegeben, die nach Vermischen auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst werden.

[0234] Suspensionen mit einem Gehalt an jeweils 0,25–100 mg Wirkstoff pro 5 ml-Dosis werden folgendermaßen hergestellt:

Zubereitung 4: Suspensionen

Bestandteil	Menge (mg/5 ml)
Wirkstoff	0,25-100 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 mg
Benzoessäurelösung	0,10 ml
Aromastoff	q.v.
Farbstoff	q.v.
Gereinigtes Wasser ad	5 ml

[0235] Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 45 mesh (U.S. sieve) gegeben und mit der Natriumcarboxymethylcellulose und dem Sirup unter Bildung einer glatten Paste vermischt. Die Benzoesäurelösung, der Aromastoff und der Farbstoff werden mit etwas Wasser verdünnt und unter Rühren zugegeben. Sodann wird eine ausreichende Menge an Wasser zugesetzt, um das erforderliche Volumen zu erzeugen.

[0236] Eine Aerosollösung wird aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Zubereitung 5: Aerosol

Bestandteil	Menge (Gew.-%)
Wirkstoff	0,25
Ethanol	25,75
Treibmittel 22 (Chlordifluormethan)	70,00

[0237] Der Wirkstoff wird mit dem Ethanol vermischt. Das Gemisch wird zu einem Teil des Treibmittels 22 gegeben, auf 30 °C abgekühlt und in eine Abfüllvorrichtung übertragen. Die erforderliche Menge wird sodann in einen Behälter aus rostfreiem Stahl gegeben und mit dem restlichen Treibmittel verdünnt. Sodann werden die Ventilanlagen am Behälter angebracht.

[0238] Suppositorien werden folgendermaßen hergestellt:

Zubereitung 6: Suppositorien

Bestandteil	Menge (mg/Suppositorium)
Wirkstoff	250
Glyceride von gesättigten Fettsäuren	2000

[0239] Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 60 mesh (U.S. sieve) gegeben und in den Glyceriden der gesättigten Fettsäuren, die vorher unter Einwirkung der minimal erforderlichen Wärme geschmolzen worden sind, suspendiert. Das Gemisch wird sodann in eine Suppositorienform mit einem Fassungsvermögen von nominal 2 g gegossen und abgekühlt.

[0240] Eine intravenöse Zubereitung wird folgendermaßen hergestellt:

Zubereitung 7: Intravenöse Lösung

Bestandteil	Menge
Wirkstoff, gelöst in Ethanol 1 %	20 mg
Intralipid ^R -Emulsion	1000 ml

[0241] Die Lösung der vorstehenden Bestandteile wird intravenös einem Patienten in einer Geschwindigkeit von etwa 1 ml pro Minute verabreicht.

[0242] Weichgelatine kapseln werden unter Verwendung folgender Bestandteile hergestellt:

Zubereitung 8: Weichgelatinekapselformung mit öliger Zubereitung

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	10-500
Olivenöl oder Miglyol ^R -Öl	500-1000

[0243] Beim vorstehenden Wirkstoff kann es sich auch um eine Kombination von Wirkstoffen handeln.

Allgemeine experimentelle Verfahren

[0244] NMR-Spektren wurden mit einem Varian XL-300-Gerät (Varian Co., Palo Alto, Kalifornien), mit einem Bruker AM-300-Spektrometer (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) oder einem Varian Unity 400-Gerät bei etwa 23 °C mit 300 MHz für Protonen und 75,4 MHz für Kohlenstoffkerne aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Teilen pro Million feldabwärts von Tetramethylsilan angegeben. Die Peakformen werden folgendermaßen bezeichnet: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multipllett; bs = breites Singulett. Als austauschbar bezeichnete Resonanzen traten in einem getrennten NMR-Experiment nicht auf, bei dem die Probe mit mehreren Tropfen D₂O im gleichen Lösungsmittel geschüttelt worden war. Chemische Ionisationsmassenspektren bei atmosphärischem Druck (APCI) wurden an einem Fisons Platform II-Spektrometer erhalten. Chemische Ionisierungsmassenspektren wurden an einem Hewlett-Packard 5989-Instrument (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Kalifornien) (Ammoniak-Ionisierung, PBMS) erhalten. Sofern die Intensität von Chlor oder Brom enthaltenden Ionen beschrieben wird, wurde das erwartete Intensitätsverhältnis beobachtet (etwa 3:1 für ³⁵Cl/³⁷Cl enthaltende Ionen) und 1:1 für ⁷⁹Br/⁸¹Br enthaltende Ionen. Es wird nur die Intensität für das Ion von geringerer Masse angegeben.

[0245] Eine Säulenchromatographie wurde entweder mit Baker Silica Gel (40 µm) (J. T. Baker, Philipsburg, N. J.) oder Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J.) in Glassäulen unter geringem Stickstoffdruck durchgeführt. Eine radiale Chromatographie wurde unter Verwendung eines Chromatron-Geräts (Modell 7924T, Harrison Research) durchgeführt. Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden die Reagenzien direkt in der gelieferten Form verwendet. Dimethylformamid, 2-Propanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan, die als Reaktionslösungsmittel verwendet wurden, wurden als wasserfreie Produkte von der Fa. Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) bezogen. Mikroanalysen wurden vom Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY, durchgeführt. Die Ausdrücke "eingengt" und "eingedampft" beziehen sich auf die Entfernung von Lösungsmittel beim Druck einer Wasserstrahlpumpe mit einem Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von weniger als 45 °C. Bei "0–20 °C" oder "0–25 °C" durchgeführte Reaktionen wurden unter anfänglicher Kühlung des Gefäßes in einem isolierten Eisbad vorgenommen, das man dann innerhalb mehrerer Stunden auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Die Abkürzungen "min" und "h" bedeuten "Minuten" bzw. "Stunden".

Beispiele

Beispiel 1

cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-butylester

[0246] 3,4-Dimethoxyanilin (7,5 g, 49,0 mmol), n-Butylglyoxylat (6,5 g, 49,0 mmol) und wasserfreies Natriumsulfat (20 g) wurden bei Raumtemperatur in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) gerührt. Nach 90 Minuten wurde das Natriumsulfat abfiltriert und das Filtrat wurde mit O-Benzyl-N-vinylcarbammat (5,0 g, 28,2 mmol) und anschließend mit Bortrifluorid-diethyletherat (1,0 ml) versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch eingengt. Das rohe Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 25 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 7,0 g der Titelverbindung. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2, 5 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 5,2 (q, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,4 (m, 5H).

Beispiel 2

cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester

[0247] Eine Lösung von cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-

säure-butylester (Beispiel 1) (3,0 g, 6,8 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) wurde mit Pyridin (1,34 g, 16,9 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam mit Ethylchlorformiat (1,47 g, 13,6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 2-mal mit 2 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 20 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel erhielt man die Titelverbindung (3,1 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,3 (m, 5H), 1,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7, 4 (m, 6H).

Beispiel 3

cis-4-Amino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester

[0248] cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester (Beispiel 2) (800 mg) 10 % Palladium-auf Kohlenstoff (800 mg) und ein Gemisch aus Ethanol/Cyclohexen (2:1, 60 ml) wurde 2 Stunden auf 70 °C erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite® filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 5 % Methanol/Ethylacetat erhielt man die Titelverbindung (500 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 5H), 2,5 (m, 1H), 3,9 (d, 6H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (s, 1H).

Beispiel 4

cis-4-(3,5-Bis-trifluormethylbenzylamino)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester

[0249] Eine Lösung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester (Beispiel 3) (500 mg, 1,30 mmol) in wasserfreiem Dichlorethan (30 ml) wurde mit Essigsäure (79 mg, 1,30 mmol) und anschließend mit 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzaldehyd (318 mg, 1,30 mmol) und Natriumtriacetoxymborhydrid (418 mg, 1,97 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt die rohe Titelverbindung (etwa 500 mg), die direkt in Beispiel 5 eingesetzt wurde.

Beispiel 5

cis-4-((3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester

[0250] cis-4-(3,5-Bis-trifluormethylbenzylamino)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester (Beispiel 4) (etwa 500 mg, 0,83 mmol) und Pyridin (195 mg, 2,5 mmol) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Methylchlorformiat (195 mg, 2,1 mmol) wurde langsam zugegeben. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 0 °C und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt und mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 15 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel erhielt man die Titelverbindung (400 mg). MS m/z 664,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,0 (t, 2H) 6,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 6

trans-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester

[0251] trans-4-Amino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester wurde als untergeordnete Komponente beim Verfahren von Beispiel 3 isoliert und gemäß den Angaben der Beispiele 4 und 5 zum angestrebten Produkt verarbeitet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,1 (t, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 7A

Propyliden-(4-trifluormethylphenyl)-amin

[0252] Eine Lösung von 4-Trifluormethylanilin (3,3 g, 20,5 mmol) und Triethylamin (8,3 g, 83 mmol) in 100 ml Dichlormethan wurde in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und langsam mit Titan-tetrachlorid (11,4 ml einer 1,0 M Lösung in Dichlormethan, 11,4 mmol) versetzt. Nach 25 Minuten wurde langsam Propionaldehyd (1,8 g, 25,6 mmol) in Form einer Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach einer weiteren Rührzeit von 1 Stunde im Eis/Wasser-Bad wurde eine wässrige Kaliumcarbonatlösung zugegeben (100 ml einer 1 M Lösung). Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt die rohe Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H), 2,5 (dq, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,84 (t, 1H, $J=4,4$ Hz).

Beispiel 7B

cis-(2-Ethyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-carbaminsäure-benzylester

[0253] Das rohe Propyliden-(4-trifluormethylphenyl)-amin von Beispiel 7A und O-Benzyl-N-vinylcarbammat (3,1 g, 17,4 mmol) wurden in 200 ml Dichlormethan vereinigt. Das Gemisch wurde in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und mit Bortrifluorid-diethyletherat (0,25 g, 1,7 mmol) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf ~50 ml eingeeengt und direkt durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 50 Dichlormethan/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 2,5 g der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,96 (t, 3H), 1,42 (q, 1H), 1,53 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,38 (m, 6H).

Beispiel 7C

cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0254] Eine Lösung von cis-(2-Ethyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-carbaminsäure-benzylester (Beispiel 7B) (37,0 g, 97,9 mmol) und Pyridin (23,2 g, 293,7 mmol) in Dichlormethan (1 Liter) wurde in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und langsam mit Ethylchlorformiat (37,2 g, 342,6 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und zum Stoppen der Reaktion mit einer 1 M Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde 2-mal mit einer 2 M Salzsäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt ein Rohprodukt, das durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 10–15 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt wurde. Man erhielt 40 g der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,83 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,4–1,6 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,3–7,6 (m, 8H).

Beispiel 7D

cis-4-Amino-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0255] Eine Lösung von cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 7C) (18,0 g, 40 mmol) in jeweils 150 ml Cyclohexen und Ethanol wurde mit 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff (10,0 g, 50 Gew.-% Wasser) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren unter Rückfluss wurde das abgekühlte Gemisch durch Celite® filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 25–50 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 8,8 g der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,83 (t, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

Beispiel 7E

cis-4-(3,5-Bis-trifluormethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0256] Eine Lösung von cis-4-Amino-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 7D) (8,8 g, 27,8 mmol) wurde nacheinander mit Essigsäure (5,0 g, 83,5 mmol), 3,5-Bis-trifluormethylbenzaldehyd (6,74 g, 27,8 mmol) und sodann mit Natriumtriacetoxyborhydrid (29,5 g, 139,2 mmol) behan-

delt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 500 ml 1 M Kaliumhydroxid vereinigt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 5–10 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 13,8 g der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,1–4,3 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (s, 2H).

Beispiel 7F

cis-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylster

[0257] Eine Lösung von cis-4-(3,5-Bis-trifluormethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 7E) {2,0 g, 3,7 mmol} und Pyridin (0,58 g, 7,4 mmol) in 100 ml Dichlormethan wurde in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt und langsam mit Methylchlorformiat (0,87 g, 9,2 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 2-mal mit einer 2 N Salzsäurelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das erhaltene rohe Produkt wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 5–10 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt. Man erhielt 1,8 g der Titelverbindung. MS m/z 601 ($M^+ + 1$); $^1\text{HNMR}$ (koaleszierendes Gemisch von Konformeren, CDCl_3) δ 0,6–0,8 (bm, 3H), 1,2–1,3 (bm, 3H), 1,3–1,5 (bm, 2H), 1,6–1,75 (bm, 1H), 2,1–2,3 (bm, 1H), 3,7–3,9 (bs, 3H), 4,0–4,4 (bm, 4H), 5,0–5,6 (bm, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,4–7,6 (bm, 2H), 7,6–7,8 (bm, 3H).

[0258] Unter Verwendung entsprechender Ausgangsmaterialien wurden die Verbindungen der Beispiele 8–91 in analoger Weise zu der in den Beispielen 1–5 bzw. 7A–7F beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt.

Beispiel 8

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z , 628,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,85 (s, 1H).

Beispiel 9

cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z , 580,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,8 (t, 1H).

Beispiel 10

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z , 626,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,75 (s, 3H), 7,1 (s, 1H)

Beispiel 11

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 586,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,7 (s, 1H).

Beispiel 12

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-pentafluorethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z, 662,4 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,7 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 13

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 642,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,75 (s, 1H).

Beispiel 14

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 642,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,0 (m, 1H).

Beispiel 15

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 614,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 16

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-propyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 328 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 17

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-sec.-butyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 642,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,0 (s, 1H).

Beispiel 18

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-isopropoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 655 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,8 (br, 1H), 2,4 (br, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 19

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z, 342 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (m, 6H), 1,1 (br, 1H), 2,2 (br, 1H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5–7,9 (m, 5H).

Beispiel 20

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 629,2 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,7 (d, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,6 (br, 2H), 7,8 (m, 3H).

Beispiel 21

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 328 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (br, 1H), 2,1 (br, 1H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,6 (br, 2H).

Beispiel 22

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-ethoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 643,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,7 (d, 3H), 0,8 (d, 3H), 2,1 (br, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 23

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-isopropoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 656,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,7 (d, 3H), 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,6 (br, 2H), 7,8 (s, 2H).

Beispiel 24

cis-6-Acetyl-4-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 586,4 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,6 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,5–8,0 (m, 6H).

Beispiel 25

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-methoxy-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 642,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,3 (t, 3H), 3,8 (s, 6H), 6,5 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,85 (s, 1H).

Beispiel 26

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-5,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 572,7 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,3 (t, 3H), 1,7 (d, 3H), 1,8 (d, 3H), 3,9 (d, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H).

Beispiel 27

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 272,7 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,3 (t, 3H), 2,3 (d, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,7 (m, 3H).

Beispiel 28

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z, 642,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 29

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester

MS m/z 743,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,9 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 30

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-methylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 604,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (m, 3H).

Beispiel 31

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-methansulfonyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 637,5 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (m, 6H), 3,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,5 (s, 1H).

Beispiel 32

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-ethoxycarbonylamino]-2-isobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 642,6 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (d, 6H), 1,1 (br, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 3H).

Beispiel 33

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6-chlor-2-cyclopropyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 662 ($M^+ + 2$), 679 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Beispiel 34

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6,7-dichlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 627 (M^+), 644 ($M^+ + 17$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,00 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Beispiel 35

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 627 ($M^+ + 1$), 644 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).

Beispiel 36

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-7-chlor-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,18 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Beispiel 37

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6,7-bis-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 695 ($\text{M}^+ + 1$), 712 ($\text{M}^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 3,83 (s, 1H).

Beispiel 38

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-fluor-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 645 ($\text{M}^+ + 1$), 662 ($\text{M}^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Beispiel 39

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-ethoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 654,6 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 (t, 3H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 7,6 (br, 2H), 7,7 (br, 1H)

Beispiel 40

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-ethoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-(4-trifluormethylphenyl)-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 722,6 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (br, 2H), 7,8 (br, 1H).

Beispiel 41

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 646 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,5 (br, 1H), 7,6 (br, 1H), 7,8 (br, 1H).

Beispiel 42

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 594 ($\text{M}^+ + 1$), 611 ($\text{M}^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,91 (C5, s, 1H).

Beispiel 43

cis-4-[(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 576 ($\text{M}^+ + 1$), 593 ($\text{M}^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45–2,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

Beispiel 44

cis-2-Cyclopropyl-4-(methoxycarbonylthiophen-2-ylmethylamino)-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 496 (M^+), 514 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 7,26 (s, 1H).

Beispiel 45

cis-2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlorbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 559 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,40–2,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Beispiel 46

cis-4-(Benzylmethoxycarbonylamino)-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 492 ($M^+ + 2$), 509 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,30–2,35 (m, 1H), 3,79 (s, 3H).

Beispiel 47

cis-(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-2-cyclopropyl-1-trifluoracetyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl-carbaminsäure-methylester

MS m/z 655 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (C5, s, 1H).

Beispiel 48

cis-2-Cyclopropyl-4-[(4-isopropenylcyclohex-1-enylmethyl)-methoxycarbonylamino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 536 ($M^+ + 2$), 553 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,74 (s, 3H), 7,18 (s, 1H).

Beispiel 49

cis-4-(Cyclohex-3-enylmethyl-methoxycarbonylamino)-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 496 ($M^+ + 2$), 513 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,73 (s, 3H), 5,68 (bs, 2H).

Beispiel 50

cis-2-Cyclopropyl-4-[(6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-ylmethyl)-methoxycarbonylamino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 536 ($M^+ + 2$), 553 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,74 (s, 3H), 7,16 (s, 1H).

Beispiel 51

cis-4-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl-methoxycarbonylamino)-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 508 ($M^+ + 2$), 525 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,30–1,42 (m, 6H), 3,73 (s, 3H).

Beispiel 52

cis-4-[(2-Brom-3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 706 ($M^+ + 1$), 724 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,78 (s, 3H), 7,22 (s, 1H).

Beispiel 53

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-(2-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 698,6 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H), 2,3 (br, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (g, 4H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 54

cis-4-[(2,4-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 628 ($M^+ + 2$), 645 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,78 (s, 3H), 7,20 (s, 1H).

Beispiel 55

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-methyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 642 ($M^+ + 2$), 659 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 3,80 (3H).

Beispiel 56

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-tert.-butyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 643 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,6 (s, 9H), 1,1 (br, 6H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 2H).

Beispiel 57

cis-4-[(6-Chlor-4-trifluormethylpyridin-2-ylmethyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 595 ($M^+ + 2$), 612 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,78 (s, 3H), 7,15 (s, 1H).

Beispiel 58

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclohexyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z, 669,1 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 2H).

Beispiel 59

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-ethylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 318 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,3 (t, 3H), 2,9 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 60

cis-2-Cyclopropyl-4-[(4-mercapto-3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 657 ($M^+ - 1$), 658 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,80 (s, 3H), 7,15 (s, 1H).

Beispiel 61

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z, 625,5 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 62

cis-4-[[2-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-ethyl]-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 657 ($M + \text{NH}_3$) $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,26 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,76 (s, 1H).

Beispiel 63

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

MS m/z, 627 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5–7,8 (m, 5H).

Beispiel 64

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 584 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (s, 1H).

Beispiel 65

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-ethansulfinyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,8 (m, 3H), 4,1 (2H), 3,8 (s, 3H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 66

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-ethansulfonyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 651,1 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,7 (s, H), 7,5 (s, 1H).

Beispiel 67

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 298,3 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,9 (t, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Beispiel 68

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopentyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 655,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 69

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 640,1 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 70

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-7-methoxy-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester

MS m/z 658 ($M^+ + 2$), 675 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Beispiel 71

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-1-ethylpropylester

MS m/z 326,6 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (s, 1H).

Beispiel 72

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-2,2,2-trifluorethylester

MS m/z 338,1 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,9 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H).

Beispiel 73

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-dicyclopropylmethylester

MS m/z 350,2 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H).

Beispiel 74

cis-(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(2-cyclopropyl-1-trifluoracetyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[g]chinolin-4-yl)-carbaminsäuremethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,9 (br, 1H), 7,8 (br, 2H).

Beispiel 75

cis-4-[(4-Chlor-3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 660 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,12 (s, 1H).

Beispiel 76

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 77

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 78

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z, 613,1 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 79

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

MS m/z, 314,1 ($\text{M}^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 80

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,0 (br, 3H), 3,8 (s, 5H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 81

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (s, 2H).

Beispiel 82

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-methoxyethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 83

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 326 ($\text{M}^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (br, 2H).

Beispiel 84

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester

MS m/z 316,1 ($M^+ - 300$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 85

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester

MS m/z 643,1 ($M^+ + 2$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (m, 5H), 7,1 (s, 1H), 7,5–7,8 (m, 5H).

Beispiel 86

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 87

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 88

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

MS m/z 630,9 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H).

Beispiel 89

cis-2-Cyclopropyl-4-[methoxycarbonyl-(4-methyl-3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 640,8 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Beispiel 90

cis-4-[(2,6-Bis-trifluormethylbiphenyl-4-ylmethyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 703 ($M^+ + 1$), 705 ($M^+ + 3$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,15–2,39 (m, 1H), 3,83 (bs, 3H).

Beispiel 91

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylcyclohexylmethyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

MS m/z 633 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,74, (s, 3H), 7,18 (s, 1H).

Beispiel 92

6,7-Dimethoxy-2-isopropyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0259] 4,6,7-Trimethoxychinolin (0,3 g, 1,4 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (6 ml) gelöst. Das Gemisch wurde auf -78°C gekühlt und mit Isopropylmagnesiumchlorid (0,8 ml einer 2 M Lösung in Tetrahydrofuran, 1,6 mmol) versetzt. Sodann wurde das Gemisch 10 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend mit Ethylchlorformiat (0,16 ml, 1,6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, über Nacht gerührt und sodann mit 1 N HCl (6 ml) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren wurde das Tetrahydrofuran unter Vakuum entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser (15 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0,26 g rohes Produkt. Nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 0–40 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel erhielt man die Titelverbindung (0,23 g, 51 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,85 (d, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,8 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 7,3 (bs, 1H), 7,37 (s, 1H).

Beispiele 93 und 94

cis-4-Benzylamino-6,7-dimethoxy-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester und trans-4-Benzylamino-6,7-dimethoxy-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0260] 6,7-Dimethoxy-2-isopropyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 92) (0,254 g, 0,79 mmol) wurde mit Triethylamin (0,75 ml, 5,4 mmol) und Benzylamin (0,17 ml, 1,6 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (4 ml) vereinigt. Die Lösung wurde in ein Wasserbad von Raumtemperatur gestellt und langsam mit Titantetrachlorid (0,8 ml einer 1 M Lösung in Dichlormethan, 0,8 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde vorsichtig eine Lösung von Natriumborhydrid (0,27 g, 7,2 mmol) in Methanol (6 ml) zum Gemisch gegeben. Nach 3 Tagen wurde das Gemisch mit 2 N KOH alkalisch gemacht und mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0,315 g Material. Dieses Material wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Elution mit 0–30 % Ethylacetat in Hexanen gereinigt. Man erhielt 35 mg der cis-Titelverbindung von Beispiel 93. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,78 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,43 (ddd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,25–7,45 (m, 5H). Durch weitere Elution des Kieselgels mit 40 % Ethylacetat in Hexanen erhielt man 130 mg der trans-Titelverbindung von Beispiel 94. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,78 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,08 (t, 2H), 3,70–3,85 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 4,10–4,35 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25–7,45 (m, 5H).

Beispiel 95

cis-4-(Benzylmethoxycarbonylamino)-2-isopropyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0261] Eine Lösung von cis-4-Benzylamino-6,7-dimethoxy-2-isopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester (Beispiel 93) (22 mg, 0,05 mmol) und Pyridin (0,50 ml, 6,2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (1 ml) wurde unter Kühlung mit einem Eisbad mit Methylchlorformiat (0,10 ml, 1,3 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 ml) und wässrigem 2 N KOH (10 ml) versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten gerührt. Sodann wurde das Gemisch mit Ethylacetat (2×10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit 1 N HCl (2×10 ml), einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhielt 88 mg rohes Produkt. Nach Reinigung durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 0–40 % Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel erhielt man die Titelverbindung (12 mg, 50 %). MS m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,6–0,8 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,8–2,3 (m, 3H), 3,8 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,0–4,3 (m, 5H), 5,1 (m, 1H), 6,96 (C8, bs, 1H), 6,42 (C5, bs, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H).

[0262] Die Verbindung von Beispiel 96 wurde aus der Verbindung von Beispiel 94 in analoger Weise zu Beispiel 95 hergestellt.

Beispiel 96

trans-4-(Benzyloxycarbonylamino)-2-isopropyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,86 (C6-OMe, s, 3H), 3,77 (C7-OMe, s, 3H).

[0263] Die Verbindungen der Beispiele 97–99 wurden in analoger Weise zu der in den Beispielen 92–95 beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt.

Beispiel 97

cis-4-(Benzylethoxycarbonylamino)-2-ethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,00 (C8, s, 1H), 6,42 (C5, s, 1H), 0,71 (C2-Et, m, 3H).

Beispiel 98

trans-4-(Benzylethoxycarbonylamino)-2-ethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,47 (C5, s, 1H), 0,86 (C2-Et, t, 3H).

Beispiel 99

cis-2-Allyl-4-[(3,5-bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

MS m/z 605 ($M^+ + \text{H}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,7 (bs, 1H), 7,5 (bs, 2H), 7,2 (bs, 1H), 6,3 (bs, 1H), 3,6 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Beispiel 100A

cis-4-Amino-8-Brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

[0264] Eine Lösung von cis-4-Benzyloxycarbonylamino-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (1,0 g) (hergestellt aus 2-Brom-4-trifluormethylanilin und Cyclopropan-carboxaldehyd wie in Beispiel 1) in 20 ml Dichlormethan wurde innerhalb von 5 Minuten mit 30 % HBr in HOAc (10 ml) versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 18 Stunden gerührt. Sodann wurde die Reaktion mit einer 1 M K_2CO_3 -Lösung gestoppt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (70 % EtOAc/Hexan). Man erhielt die Titelverbindung (500 mg). MS m/z 335,9 ($M^+ + 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,3 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

Beispiel 100B

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-amino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin

[0265] Eine Lösung von cis-4-Amino-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (Beispiel 100A) (250 mg, 0,75 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) wurde mit Citronensäure (112 mg, 1,90 mmol) und anschließend mit 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzaldehyd (180 mg, 0,75 mmol) und Natriumtriacetoxymethylborhydrid (791 mg, 3,73 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, sodann mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Man erhielt die Titelverbindung (420 mg), die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,3 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,9 (s, 2H).

Beispiel 100C

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin

[0266] cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-amino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin (Beispiel 100B) (420 mg, 0,75 mmol) und Pyridin (148 mg, 1,88 mmol) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Methylchlorformiat (142 mg, 1,5 mmol) wurde innerhalb von 1 Minute zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C und sodann 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und 2-mal mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Man erhielt die Titelverbindung (400 mg), die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS m/z 618,8 (M⁺).

Beispiel 100D

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonylchlorid

[0267] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin (Beispiel 100C) (1,0 g) in 50 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol wurde 24 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Weiteres Phosgen/Toluol (50 ml) wurde zugegeben. Der Erwärmungsvorgang wurde weitere 24 Stunden fortgesetzt. Überschüssiges Phosgen wurde durch Spülen mit Stickstoff entfernt. Die erhaltene Lösung wurde eingengt. Man erhielt die rohe Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS m/z 681,5 (M⁺).

Beispiel 101

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäureisopropylester

[0268] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-8-brom-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonylchlorid (Beispiel 100D) (1,5 g) in Isopropanol wurde 48 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (5–10 % EtOAc/Hexan). Man erhielt die Titelverbindung (1,0 g). MS m/z, 705,4 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,8 (s, 2H).

Beispiel 102A

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin

[0269] cis-(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(2-cyclopropyl-1-trifluoracetyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-carbaminsäure-methylester (Beispiel 47) (900 mg, 1,41 mmol) wurde in 20 ml Methanol und 60 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde mit Lithiumhydroxid (1,6 ml einer 1,0 M wässrigen Lösung, 1,6 mmol) versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurden 100 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Man erhielt die Titelverbindung (740 mg) in Form eines farblosen Feststoffes, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS m/z, 542 (M + 2)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,2 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 0,8 (m, 1H).

Beispiel 102B

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonylchlorid

[0270] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluor-

methyl-3,4-dihydro-2H-chinolin (Beispiel 102A) (180 mg, 0,33 mmol) in 2 ml einer 1,93 M Lösung von Phosgen in Toluol wurde 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt. Überschüssiges Phosgen wurde durch Spülen mit Stickstoff entfernt. Die erhaltene Lösung wurde eingengt. Die erhaltene rohe Titelverbindung (208 mg) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. MS m/z 621 ($M^+ + 19^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,2 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,55 (1H), 0,75 (m, 1H).

Beispiel 102C

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2,2,2-trifluorethylester

[0271] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonylchlorid (Beispiel 102B) (20 mg) in 2,2,2-Trifluorethanol (5 ml) wurde unter Rückfluss erwärmt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (5–10 % EtOAc/Hexan). Man erhielt die Titelverbindung (22 mg, 77 %). MS m/z 685 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,82 (s, 3H), 7,17 (C5, s, 1H).

[0272] Die Verbindungen der Beispiele 103–106 wurden unter Verwendung des entsprechenden Alkohols in analoger Weise zur Reaktionsfolge der Beispiele 102A–102C hergestellt.

Beispiel 103

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-cyclopropylmethylester

MS m/z 640 ($M^+ + 2$), 657 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,14 (C5, s, 1H).

Beispiel 104

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-butylester

MS m/z 642 ($M^+ + 2$), 659 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,14 (C5, s, 1H).

Beispiel 105

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2,2-dimethylpropylester

MS m/z 656 ($M^+ + 2$), 673 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,14 (C5, s, 1H).

Beispiel 106

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-pentylester

MS m/z 656 ($M^+ + 2$), 673 ($M^+ + 19$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 7,14 (C5, s, 1H).

Beispiel 107A

cis-4-(N-Benzylloxycarbonyl-N-tert.-butoxycarbonyl)-amino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0273] Eine Lösung von cis-(2-Cyclopropyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-carbaminsäure-benzylester (4,0 g, 10,3 mmol) (hergestellt aus 4-Trifluormethylanilin und Cyclopropancarboxaldehyd wie in Beispiel 1) in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 4-Dimethylaminopyridin (5,0 g) und Di-tert.-butyldicarbonat (8,96 g, 41 mmol) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 24 Stunden gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch in 100 ml 2 N HCl gegossen und mit 2 × 200 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Man erhielt die Titelverbindung (6,5 g), die ohne weitere

Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 (s, 9H), 1,5 (s, 9H), 2, 3,5 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 4,0 (q, 1H), 7,3 (s, 5H), 7,5 (m, 3H).

Beispiel 107B

cis-4-tert.-Butoxycarbonylamino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0274] Ein Gemisch aus cis-4-(N-Benzyloxycarbonyl-N-tert.-butoxycarbonyl)-amino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Beispiel 107A) (6,5 g) und 10 % Pd/C in 50 ml EtOH und 50 ml Cyclohexen wurde 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde durch Celite® filtriert und eingeeengt. Man erhielt die Titelverbindung (3,4 g), die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 (d, 18H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 4,0 (q, 1H), 7,6 (m, 3H).

Beispiel 107C

cis-4-Amino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0275] Trifluoressigsäure (3,4 g) wurde portionsweise zu einer Lösung von cis-4-tert.-Butoxycarbonylamino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Beispiel 107B) (3,4 g, 7,4 mmol) in 150 ml Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis durch Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr festgestellt wurde. Nach Zugabe einer geringen Menge an 1 N NaOH wurde das Reaktionsgemisch getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (50 % Ethylacetat:Hexan und 5 % MeOH:Dichlormethan) erhielt man die Titelverbindung (1,0 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 (s, 9H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 4,1 (q, 1H), 7,6 (m, 3H).

Beispiel 107D

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0276] cis-4-Amino-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Beispiel 107C) (1,0 g) wurde einer reduktiven Aminierung (mit 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzaldehyd gemäß Beispiel 4 und einer Acylierung mit Methylchlorformiat gemäß Beispiel 5) unterworfen. Man erhielt 2,4 g der Titelverbindung. MS m/z 640 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 (s, 9H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5–8,0 (m, 4H).

[0277] Die Verbindungen der Beispiele 108–111 wurden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien in analoger Weise zu der in den Beispielen 107A–107D beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt.

Beispiel 108

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

MS m/z 657,3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 6,8 (t, 1H).

Beispiel 109

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

MS m/z 529,1 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{-tBu}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 8 (s, 3H), 7,4 (s, 1H).

Beispiel 110

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 (s, 9H), 3,8 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,8 (br, 2H).

Beispiel 111

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-cyclopropyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

MS m/z 513,2 ($M^+ - CO_2\text{-tBu}$); $^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$) δ 2,1 (t, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (s, 1H).

Beispiel 112A

(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(7,8-dimethoxy-1-oxo-3,3a,4,5-tetrahydro-2-oxa-9b-aza-cyclopenta[a]naphthalin-5-yl)-carbaminsäure-methylester

[0278] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-2-butylester-1-ethylester (Beispiel 5) (100 mg, 0,15 mmol) in 8,5 ml Methanol wurde bei 0 °C mit Natriumborhydrid (57 mg, 1,5 mmol) versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und 2-mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 80 % Ethylacetat/Hexanen chromatographiert. Man erhielt die Titelverbindung (70 mg). $^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$) δ 1,8 (br, 1H), 2,4 (br, 1H), 3,6 (s, 3H), 6,5 (br, 1H), 7,6 (br, 2H), 7,9 (s, 1H).

Beispiel 112B

cis-(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(6,7-dimethoxy-2-methylsulfanylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-amin

[0279] Eine Lösung von (3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(7,8-dimethoxy-1-oxo-3,3a,4,5-tetrahydro-2-oxa-9b-azacyclopenta[a]naphthalin-5-yl)-carbaminsäure-methylester (Beispiel 112A) (700 mg) in Dimethylformamid (15 ml) wurde mit Natriummethythiolat (105 mg, 1,5 mmol) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 15 Stunden auf 90 °C erwärmt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser versetzt und 2-mal mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 25 % Ethylacetat/Hexanen chromatographiert. Man erhielt die Titelverbindung (120 mg).

Beispiel 112C

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-ethoxycarbonylamino]-6,7-dimethoxy-2-methylsulfanylmethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0280] Eine eiskühlte Lösung von cis-(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-(6,7-dimethoxy-2-methylsulfanylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-amin (Beispiel 112B) (120 mg) und Pyridin (0,50 ml) in Dichlormethan (30 ml) wurde mit Ethylchlorformiat (0,5 ml) versetzt. Die Lösung wurde sodann 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stoppen der Reaktion mit Wasser wurde das Gemisch 2-mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 25 % Ethylacetat/Hexanen chromatographiert. Man erhielt die Titelverbindung (100 mg). MS m/z, 638,3 (M^+); $^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$) δ 2,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (s, 1H).

Beispiel 113

cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-(2-hydroxymethylcyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

[0281] Eine Lösung von cis-4-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2-(2-ethoxycarbonylcyclopropyl)-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester (Beispiel 53) (100 mg, 0,14 mmol) in unter Rückfluss siedendem Methanol (40 ml) wurde portionsweise mit Natriumborhydrid (1,0 g) versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde weitere 30 Minuten unter Rückfluss erwärmt. Sodann wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und 2 N HCl ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 15–20 Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhielt die Titelverbindung (55 mg).

MS m/z, 657,2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (q, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,7 (s, 1H).

[0282] Die Verbindungen der Beispiele 114–122 wurden in optisch angereicherter Form durch Auftrennung des entsprechenden angegebenen Razemats oder eines bei dessen Synthese anfallenden Zwischenprodukts unter Anwendung der in der Beschreibung erwähnten Verfahren hergestellt.

Beispiel 114

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(S)-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

[0283] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 20.

Beispiel 115

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(S)-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

[0284] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 10.

Beispiel 116

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(S)-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester

[0285] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 107D.

Beispiel 117

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(S)-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

[0286] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 63.

Beispiel 118

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(R)-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester

[0287] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 15.

Beispiel 119

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(S)-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0288] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 78.

Beispiel 120

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(R)-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[0289] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 7F.

Beispiel 121

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(R)-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester

[0290] Enantiomeres der Titelverbindung von Beispiel 79.

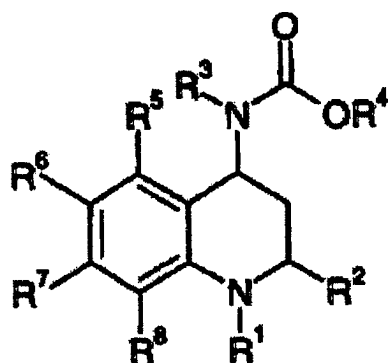
Beispiel 122

4(S)-[(3,5-Bis-trifluormethylbenzyl)-methoxycarbonylamino]-2(R)-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxyethylester

[0291] Enantiomeres der Verbindungen von Beispiel 84.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



Formel I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung;

wobei R¹ die Bedeutung Y, W-X oder W-Y hat;

wobei W Carbonyl, Thiocarbonyl, Sulfinyl oder Sulfonyl bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y oder -N(Y)₂ hat;

wobei Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 10-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sein können, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, und der Kohlenstoff optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent auch optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sind, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Ha-

logen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 7-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei der R²-Ring optional über (C₁-C₄)-Alkyl gebunden ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl;

mit der Maßgabe, dass R² nicht Methyl bedeutet;

R³ Wasserstoff oder Q bedeutet;

wobei Q eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch ein Heteroatom ersetzt sein können, das aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, und der Kohlenstoff optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit V monosubstituiert ist;

wobei V einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind,

wobei der V-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxamoyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-Alkylcarboxamoyl, Carboxy, ((C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₂-C₆)-Alkenylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₂-C₆)-Alkenylsubstituenten ferner optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert sind;

R⁴ die Bedeutung Q¹ oder V¹ hat;

wobei Q¹ eine vollständig gesättigte, partiell ungesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 6-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist und der Kohlenstoff optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und die Kohlenstoffkette optional mit V¹ monosubstituiert ist;

wobei V¹ einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V¹-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional mit Oxo monosubstituiert ist, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

wobei entweder R³ V enthalten muss oder R⁴ V¹ enthalten muss;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils in unabhängiger Weise Wasserstoff, eine Bindung, Nitro oder Halogen bedeuten, wobei die Bindung substituiert ist mit T oder einer partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₁₂)-Kohlenstoffkette, wobei Kohlenstoff optional durch 1 oder 2 Heteroatome ersetzt sein kann, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist und der Kohlenstoff optional mit T monosubstituiert ist;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 8-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind, oder einen bicyclischen Ring bedeutet, der aus 2 kondensierten, partiell gesätt-

tigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ringen besteht, die in unabhängiger Weise optional 1 bis 4 Heteroatome aufweisen, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

und wobei R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ und/oder R⁷ und R⁸ auch zusammengefasst sein können und mindestens einen 4- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, der partiell gesättigt oder vollständig ungesättigt ist und optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der oder die Ringe, die durch R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ und/oder R⁷ und R⁸ gebildet werden, optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert sind mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional auch mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β (beta) ist;

der C⁴-Stickstoff β (beta) ist;

R¹ W-X bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder -SO₂- bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N(Y)₂- hat;

Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen oder Hydroxy substituiert ist oder das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom substituiert sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise H, Halogen, T oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₆)-Alkyl optional mit T monosubstituiert ist;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen,

(C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten,

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei

W Carbonyl bedeutet;

X O-Y bedeutet, wobei Y (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen oder Hydroxy substituiert ist;

Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl bedeutet;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R² eine vollständig gesättigte geradkettige oder verzweigte (C₁-C₄)-Kohlenstoffkette bedeutet; oder R² einen vollständig gesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet; wobei die R²-Kette oder der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind; und

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei Q Methyl bedeutet und V Phenyl oder Pyridinyl bedeutet;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen (C₁-C₂)-Alkyl oder Nitro, wobei das (C₁-C₂)-Alkyl optional 1 bis 5 Fluoratome aufweist;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Verbindung handelt um:

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester; oder

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

6. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxy-ethylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;

[2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester; oder

[2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

7. Verbindung nach Anspruch 4, wobei

Y Isopropyl bedeutet;

R² Isopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

8. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Chlor bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

9. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Dichlorphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

10. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y tert.-Butyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

11. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

12. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Cyclobutyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

13. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Ethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

14. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Isopropyl bedeutet;
 R² Methoxymethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

15. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y 2-Hydroxyethyl bedeutet;
 R² Ethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

16. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Ethyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

17. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y Ethyl bedeutet;
 R² Ethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

18. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y n-Propyl bedeutet;
 R² Cyclopropyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

19. Verbindung nach Anspruch 4, wobei
 Y n-Propyl bedeutet;
 R² Ethyl bedeutet;
 R³ 3,5-Bis-trifluormethylphenylmethyl bedeutet;
 R⁴ Methyl bedeutet;
 R⁶ Trifluormethyl bedeutet; und
 R⁷ H bedeutet
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

20. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:
 [2S,4S]-4-((3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-isopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-chlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-2-Cyclopropyl-4-[(3,5-dichlor-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2Hchinoli

n-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclobutyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-methoxymethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-isopropylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-2-hydroxy-ethylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester;
 [2S,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester; und
 [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-propylester,
 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

21. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-X bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N(Y)₂- hat;

Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist,

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet; und

R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ oder R⁷ und R⁸ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind; wobei der durch R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ oder R⁷ und R⁸ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy,

(C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino oder der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

mit der Maßgabe, dass R⁵, R⁶, R⁷ und/oder R⁸, je nach Lage des Falles, die keinen Ring bilden, Wasserstoff bedeuten,

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

22. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-Y bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

Y (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₆)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

23. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ Y bedeutet;

Y (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei das (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist;

wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxy-substituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeuten, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

24. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ Z bedeutet;

Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskoh-

lenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkylloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-Z bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkylloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist,

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, wobei die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

R⁶ und R⁷ jeweils in unabhängiger Weise (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₁-C₆)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkoxy- oder die (C₁-C₆)-Alkylsubstituenten optional mit T monosubstituiert sind;

wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; oder R⁶ und R⁷ zusammengefasst sind und einen Ring bilden, bei dem es sich um einen partiell gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- oder 6-gliedrigen Ring handelt, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff ausgewählt sind;

wobei der durch R⁶ und R⁷ gebildete Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Nitro, Cyano, Oxo, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₄)-alkylamino, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und

R⁵ und R⁸ H bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

26. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

R² β ist;

der C⁴-Stickstoff β ist;

R¹ W-X bedeutet;

W Carbonyl, Thiocarbonyl oder Sulfonyl bedeutet;

X die Bedeutung -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- oder -N(Y)₂- hat;

Y bei jedem einzelnen Auftreten in unabhängiger Weise Z oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist oder das (C₁-C₄)-Alkyl optional mit Z monosubstituiert ist; wobei Z einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der Z-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Nitro, Cyano, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, wobei der (C₁-C₄)-Alkylsubstituent optional mit 1 bis 9 Fluoratomen substituiert ist;

R² eine partiell gesättigte, vollständig gesättigte oder vollständig ungesättigte, 1- bis 4-gliedrige, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette bedeutet, bei der die Kohlenstoffatome mit Ausnahme des Verbindungskohlenstoffatoms optional durch 1 Heteroatom ersetzt sein können, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist, wobei die Kohlenstoffatome optional in unabhängiger Weise mit Halogen mono-, di- oder trisubstituiert sind, der Kohlenstoff optional mit Oxo monosubstituiert ist, der Kohlenstoff optional mit Hydroxy monosubstituiert ist, der Schwefel optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist, der Stickstoff optional mit Oxo mono- oder disubstituiert ist; oder R² einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 3- bis 5-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 Heteroatom aufweist, das in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist;

wobei der R²-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl;

R³ die Bedeutung Q-V hat, wobei Q (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet und V einen 5- oder 6-gliedrigen, partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten Ring bedeutet, der optional 1 bis 3 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der V-Ring optional in unabhängiger Weise mono-, di-, tri- oder tetrasubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Cyano oder Oxo, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist;

R⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

mindestens einer der Reste R⁶ und R⁷ (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet und mindestens einer der Reste R⁵ und R⁷ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, wobei die (C₁-C₆)-Alkyl- und die (C₁-C₄)-Alkoxysubstituenten optional 1 bis 9 Fluoratome aufweisen oder die (C₁-C₆)-Alkyl- und (C₁-C₄)-Alkoxysubstituenten optional mit T monosubstituiert sind; wobei T einen partiell gesättigten, vollständig gesättigten oder vollständig ungesättigten, 5- bis 6-gliedrigen Ring bedeutet, der optional 1 bis 2 Heteroatome aufweist, die in unabhängiger Weise aus Sauerstoff, Schwefel

und Stickstoff ausgewählt sind;

wobei der T-Substituent optional in unabhängiger Weise mono-, di- oder trisubstituiert ist mit Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Amino, Oxo, Carboxy, (C₂-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Mono-N- oder Di-N,N-(C₁-C₆)-alkylamino, wobei der (C₁-C₆)-Alkylsubstituent optional 1 bis 9 Fluoratome aufweist; und R⁵ und R⁸ H bedeuten;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel, Verdünnungsmittel oder Trägerstoff.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26; (b) einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, einen MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor, einen PPAR-Aktivator, einen Gallensäure-Wiederaufnahme-Inhibitor, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, einen Cholesterin-Syntheseinhibitor, ein Fibrat, Niacin, ein Ionenaustauscherharz, ein Antioxidationsmittel, einen ACAT-Inhibitor oder ein Gallensäure-Maskierungsmittel (bile acid sequestrant); und (c) ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel, Verdünnungsmittel oder Trägerstoff.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei der für die Komponente (b) ausgewählten Verbindung um Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Rivastatin handelt.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei der für die Komponente (b) ausgewählten Verbindung um Atorvastatin handelt.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei der für die Komponente (a) ausgewählten Verbindung um [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester handelt.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei der für die Komponente (a) ausgewählten Verbindung um [2R,4S]-4-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-carbonsäure-ethylester oder um ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon handelt und es sich bei der für die Komponente (b) ausgewählten Verbindung um Atorvastatin handelt.

33. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder eine Zusammensetzung dieser Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 oder 27 bis 32 zur Verwendung als Arzneimittel.

34. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder einer Zusammensetzung dieser Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 oder 27 bis 32 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atherosklerose, peripheren Gefäßkrankheiten, Dyslipidämie, Hyperbetalipoproteinämie, Hypoalphalipoproteinämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, familiärer Hypercholesterinämie, kardiovaskulären Störungen, Angina, Ischämie, Herzischämie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Reperfusionsschädigungen, angioplastischer Restenose, Hochdruck, Gefäßkomplikationen bei Diabetes, Fettleibigkeit oder Endotoxämie.

35. Packung (Kit), umfassend (a) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel, Verdünnungsmittel oder Träger in einer ersten Dosiseinheitsform (unit dosage form); (b) einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, einen MTP/Apo B-Sekretionsinhibitor, einen PPAR-Aktivator, einen Gallensäure-Wiederaufnahme-Inhibitor, einen Cholesterin-Absorptionsinhibitor, einen Cholesterin-Synthese-Inhibitor, ein Fibrat, Niacin, ein Ionenaustauscherharz, ein Antioxidationsmittel, einen ACAT-Inhibitor oder ein Gallensäure-Maskierungsmittel und ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel, Verdünnungsmittel oder Trägerstoff in einer zweiten Dosiseinheitsform (unit dosage form)¹; und (c) Mittel zum Kontaktieren der ersten und zweiten Dosierungsformen.

36. Packung nach Anspruch 35, wobei es sich bei der für die Komponente (b) ausgewählten Verbindung

DE 699 25 845 T2 2006.05.18

um Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Rivastatin handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen