

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

17. März 2016 (17.03.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2016/037954 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 215/52 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/60 (2006.01) A61P U/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP20 15/0703 18

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. September 2015 (07.09.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
14184040.5 9. September 2014 (09.09.2014) EP

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

(72) Erfinder: **BECK, Hartmut**; Ursula-von-Reibnitz-Straße
69, 42287 Wuppertal (DE). **THALER, Tobias**; Adalbert-
Stifter-Weg 54, 42109 Wuppertal (DE). **CAST, Raimund**;
Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE). **MEIBOM,**
Daniel; In den Birken 62b, 42113 Wuppertal (DE).

MEININGHAUS, Mark; Malerstraße 20, 42105
Wuppertal (DE). **TERJUNG, Carsten**; Am Knüpp 64,
44799 Bochum (DE). **DELBECK, Martina**; Müllerweg
10, 42579 Heiligenhaus (DE). **LUSTIG, Klemens**;
Falkenberg 159, 42113 Wuppertal (DE). **MUENSTER,**
Uwe; Langendorfer Strasse 15, 42489 Wülfrath (DE).
OLENIK, Britta; Birkenstr.30, 46242 Bottrop (DE).

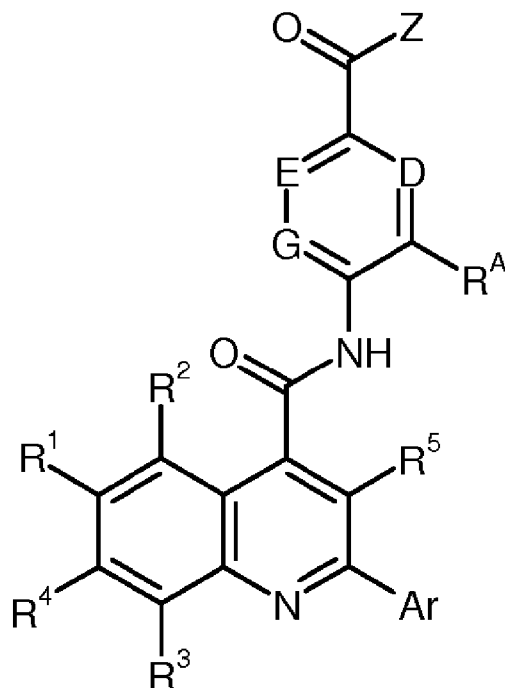
(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein
(DE).

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED N,2-DIARYLQUINOLINE-4-CARBOXAMIDES AND THE USE THEREOF AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE N,2-DIARYLCHINOLIN-4-CARBOXAMIDE UND IHRE ANTI-INFLAMMATORISCHE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel substituted N,2-diarylquinoline-4-carboxamide derivatives, to methods for producing the same, to the use thereof either alone or in combination in the treatment and/or prevention of diseases and to their use for producing drugs for the treatment and/or prevention of diseases, especially for the treatment and/or prevention of fibrotic and inflammatory diseases.

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

(I)

WO 2016/037954 A1



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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V)

SUBSTITUIERTE N,2-DIARYLCHINOLIN-4-CARBOXAMIDE UND IHRE
ANTI-INFLAMMATORISCHE VERWENDUNG

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

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

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

PGF2a ist an der Regulation zahlreicher physiologischer Funktionen, wie z.B. Ovarialfunktionen, Embryonalentwicklung, Veränderungen in der Gebärmutterschleimhaut, Gebärmutterkontraktion, Luteolyse und in der Induktion von Geburtswehen und der Entbindung, beteiligt. PGF2a wird auch im Endometrium in Epithelialzellen synthetisiert, wo es die zelluläre Proliferation stimuliert

5 [Woodward et al., *Pharmacol. Rev.* 2011, 63:471-538]. Außerdem ist PGF2a ein potenter Stimulator der Glattmuskel-, Gefäß- und Bronchokonstriktion und ist in akuten und chronischen inflammatorischen Prozessen involviert [Basu, *Mol. Cells* 2010, 30:383-391]. In der Niere ist PGF2a an der Wasserabsorption, Natriurese und Diurese beteiligt. In den Augen reguliert PGF2a den intraokularen Druck. PGF2a spielt auch eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus: Das Prostaglandin stimuliert den Natrium-abhängigen Transport von anorganischem Phosphat in Osteoblasten und es steigert die Freisetzung von Interleukin-6 und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in Osteoblasten; außerdem ist PGF2a ein starkes Mitogen und ein Überlebensfaktor für Osteoblasten [Agas et al., *J. Cell Physiol.* 2013, 228:25-29]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die PGF2a-FP-Rezeptoraktivierung in verschiedenen kardiovaskulären Dys-

10 funktionen, wie z.B. Myokardinfarkt und Hypertension, involviert ist [Zhang et al., *Frontiers in Pharmacol.* 2010, 1:1-7]. Stabilere Analoga von PGF2a wurden zur Ostrussynchronisierung und zur Beeinflussung humaner Reproduktionsfunktionen entwickelt sowie zur Reduktion des intraokularen Drucks für die Behandlung des Glaukoms eingesetzt [Basu, *Mol. Cells* 2010, 30:383-391].

20 In Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) konnte gezeigt werden, dass der stabile PGF2a-Metabolit 15-Ketodihydro-PGF2a im Plasma signifikant erhöht ist und dass die Spiegel von 15-Ketodihydro-PGF2a mit funktionalen Parametern, wie z.B. der forcierten Vitalkapazität (FVC), der Diffusionsstrecke von Kohlenmonoxid in der Lunge (DLCO) und dem 6-Minuten-Gehtest, korrelieren. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-15-Ketodihydro-PGF2a und der Mortalität der Patienten festgestellt werden [Aihara et al., *PLoS One* 2013, 8:1-6]. In Übereinstimmung damit wurde auch gezeigt, dass die Stimulation von humanen Lungenfibroblasten mit natürlich vorkommenden Silikastäuben, die im Menschen bei chronischer Inhalation zu Silikose und als Folge Lungenfibrose führen können, eine starke Hochregulation der PGF2a-Synthese bewirkt [O'Reilly et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005, 288:L1010-L1016]. In der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose in Mäusen führte das Ausschalten des FP-Rezeptors durch Knock-down (FP^{-/-}) zu deutlich reduzierter pulmonaler Fibrose im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen [Oga et al., *Nat. Med.* 2009, 15:1426-1430]. In FP^{-/-} Mäusen war nach Bleomycin-Gabe eine signifikante Reduktion des Hydroxyprolinegehalts sowie ein verminderte Induktion von profibrotischen Genen im Lungengewebe zu sehen. Außerdem war die Funktion der

35 Lunge in FP^{-/-} Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen deutlich verbessert. In humanen

Lungenfibroblasten stimuliert PGF2a die Proliferation und die Kollagenproduktion über den FP-Rezeptor. Da dies unabhängig von dem profibrotischen Mediator TGF β erfolgt, stellt die PGF2 α /FP-Rezeptor-Signalkaskade einen eigenständigen Weg bei der Entstehung der Lungenfibrose dar [Oga et al., *Nat. Med.* 2009, 15: 1426-1430]. Diese Befunde zeigen, dass der FP-Rezeptor ein therapeutisches Zielprotein zur Behandlung von IPF ist [Olman, *Nat. Med.* 2009, 15: 1360-1361]. Die Beteiligung von PGF2a bei der Induktion von fibrotischen Veränderungen konnte auch an kardialen Maus-Fibroblasten [Ding et al., *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* 2012, 44: 1031-1039], in einem Tiermodell der Sklerodermie [Kanno et al., *Arthritis Rheum.* 2013, 65: 492-502] sowie an Synoviozyten aus Patienten mit Kniegelenksarthrose [Bastiaansen et al. *Arthritis Rheum.* 2013, 65: 2070-2080] gezeigt werden.

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

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

Die idiopathische Lungenfibrose oder idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.5 bis 3.5 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist älter als 60 Jahre, und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Der Krankheitsbeginn der IPF ist schleichend und durch eine zunehmende Atemnot und trockenen Reizhusten gekennzeichnet. IPF gehört zur Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), einer heterogenen

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

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.8 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Definitionsgemäß liegt bei einer chronischen pulmonalen Hypertonie ein pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung vor (Normalwert < 20 mmHg). Die Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie ist gekennzeichnet durch Vasokonstriktion und ein Remodeling der Pulmonalgefäße. Bei der chronischen PH kommt es zu einer Neomuskularisierung primär nicht muskularisierter Lungengefäße, und die Gefäßmuskulatur der bereits muskularisierten Gefäße nimmt an Umfang zu. Durch diese zunehmende Obliteration der Lungenstrombahn kommt es zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens, die zu einer verminderten Auswurfleistung des rechten Herzens führt und letztlich in einem Rechtsherzversagen endet [M. Humbert *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 13S-24S]. Wenn auch die idiopathische (oder primäre) pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH) eine sehr seltene Erkrankung ist, so ist die sekundäre pulmonale Hypertonie (non-PAH PH, NPAHPH) weit verbreitet, und es wird zur Zeit angenommen, dass PH die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheitsgruppe nach koronarer Herzkrankheit und systemischem Bluthochdruck ist [Naeije, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, S. 3]. Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie in verschiedene Gruppen gemäß der jeweiligen Ätiologie erfolgt seit 2008

nach der Dana Point-Klassifikation [D. Montana und G. Simonneau, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, S. 197-206].

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

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

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

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

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

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

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

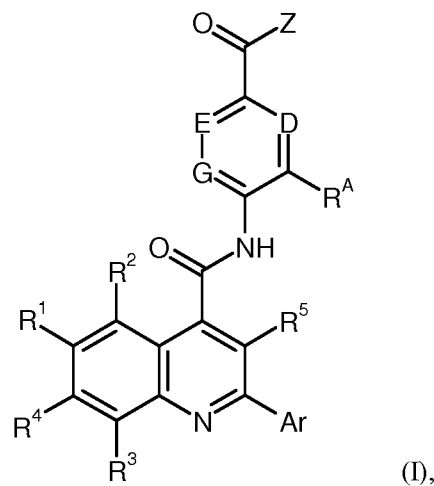
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Identifizierung und Bereitstellung neuer Substanzen, die potente, chemisch und metabolisch stabile, nicht-prostanoide Antagonisten des FP-Rezeptors darstellen und sich als solche zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von
30 fibrotischen und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

Unter anderem aus WO 95/32948-A1, WO 96/02509-A1 und WO 97/19926-A1 sind 2-Arylchinolin-4-carboxamide als NK₃- oder duale NK/NKs-Antagonisten bekannt, welche sich zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge und des Zentralnervensystems eignen. In WO 2004/045614-A1 werden bestimmte Chinolincarboxamide als Glucokinase-Liganden für die Behandlung von Dia-

- 8 -

betes beschrieben. In WO 2006/094237-A2 werden Chinolin-Derivate als Sirtuin-Modulatoren offenbart, die zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen eingesetzt werden können. In WO 201 1/009540- A2 werden bicyclische Carboxamide mit pestizider Wirkung beschrieben. In WO 201 1/153553-A2 werden verschiedene bicyclische Heteroaryl-Verbindungen als Kinase-Inhibitoren für die Behandlung insbesondere von Krebserkrankungen beansprucht. In EP 2 415 755-A1 sind unter anderem Chinolin-Derivate beschrieben, die sich zur Behandlung von Erkrankungen eignen, welche mit der Aktivität des Plasminogen- Aktivator-Inhibitor- 1 (PAI-1) assoziiert sind. In WO 2013/074059-A2 werden verschiedene Chinolin-4-carboxamid-Derivate aufgeführt, die als Inhibitoren von Cytosin-Deaminasen zur Verstärkung einer DNA-Transfektion von Zellen dienen können. In WO 20 13/1 64326- A I werden /V,3-Diphenylnaphthalin-1 -carboxamide als Agonisten des EP2-Prostaglandin-Rezeptors zur Behandlung von Atemwegserkrankungen offenbart. In WO 2014/1 17090-A1 werden verschiedene 2-Arylchinolin-Derivate als Inhibitoren von Metalloenzymen beschrieben. Zwischenzeitlich wurden in WO 2015/094912-A1 unter anderem substituierte /V,2-Diphenylchinolin-4-carboxamid-Derivate offenbart, die sich als Antagonisten des Prostaglandin EP4-Rezeptors zur Behandlung von Arthritis und damit verbundenen Schmerzzuständen eignen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

20 R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (Ci-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (Ci-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁶, -NH-C(=O)-NH-R⁶ oder -S(=O)₂-R⁷ steht,

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

und worin

R⁶ Wasserstoff oder (Ci-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

5 R⁷ (Ci-C-O-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet

und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C-R^D oder N steht,

E für C-R^E oder N steht,

10 G für C-R^G oder N steht,

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

und worin

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

15 und

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

Z für OH oder eine Gruppe der Formel -NH-R⁸, -NH-SO₂-R⁹ oder -NH-SO₂-NR^{10A}R^{10B} steht, worin

20 R⁸ Wasserstoff oder (Ci-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R⁹ (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

25 R^{10A} und R^{10B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Ci-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

- 10 -

R¹ für Halogen, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, (C_i-C₄)-Alkyl, Trimethylsilyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei (C_i-C₄)-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor

und

5 Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu zweifach mit Fluor substituiert sein können,

R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl stehen,

R⁵ für (C_i-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder für Fluor, Chlor, Methoxy oder Cyclopropyl steht,

10 und

Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor und Chlor substituiert sein kann, oder für Pyridyl oder Thienyl steht,

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

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

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

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische An-
 wendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung, Reinigung oder

25 Lagerung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen insbesondere die von üblichen Basen abgeleiteten Salze, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze), Zinksalze sowie Ammoniumsalze abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-

Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, /N,/N-Diisopropylethylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Cholin, Procain, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, /N-Mefhylmorpholin, /N-Mefhylpiperidin, Arginin, Lysin und 1,2-Ethylendiamin.

5 Darüber hinaus umfassen physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen auch Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milch-
10 säure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Benzoesäure und Embonsäure.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere sowie ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/
20 oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren. Vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren angewandt, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiralen bzw. chiralen Trennphasen. Im Falle von Carbonsäuren als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ auch eine Trennung über diastereomere Salze
25 mit Hilfe chiraler Amin-Basen erfolgen.

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

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung
30 wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkor-

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

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

Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung als Prodrugs hydrolysierbare Ester-Derivate der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der Formel (I) [mit $Z = \text{OH}$]. Hierunter werden Ester verstanden, die in physiologischen Medien, unter den Bedingungen der im weiteren beschriebenen biologischen Tests und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren, als den biologisch hauptsächlich aktiven Verbindungen, hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden (C₁-C₄)-Alkylester, in welchen die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Methyl-, Ethyl- oder *isopropyl*-Butylester.

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

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

(Ci-C4)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy und tert.-Butoxy.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor,
5 Fluor oder Brom, besonders bevorzugt Fluor oder Chlor.

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

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

R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel $-S(=O)_n-R^7$ steht, worin

15 R^7 Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für $C-R^D$ oder N steht, worin

R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

20 E für $C-H$ steht

und

G für $C-R^G$ oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

- 14 -

R^A für Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁷ steht, worin

R⁷ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

5 n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht

und

G für C-R^G oder N steht, worin

10 R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

Z für OH steht,

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl oder Trimethylsilyl steht,

20 R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen

und

R⁴ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

25

- 15 -

R¹ für Brom steht

und

R², R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ und R⁴ jeweils für Chlor stehen

und

R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen,

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

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

R⁵ für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 20 R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluor-methoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁷ steht, worin

R⁷ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

- 16 -

- D für C-R^D oder N steht, worin
R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- E für C-H steht,
- G für C-R^G oder N steht, worin
- 5 R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
- Z für OH steht,
- R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl oder Trimethylsilyl steht,
- R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,
- R⁵ für Methyl, Chlor oder Cyclopropyl steht,
- und
- Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, oder für Pyridyl steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
- 15 Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher
- R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁷ steht, worin
- R⁷ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet
- 20 und
- n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,
- D für C-H steht,
- E für C-H steht,
- G für C-R^G oder N steht, worin

- 17 -

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

Z für OH steht,

R^1 für Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Trimethylsilyl steht,

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

5 R^4 für Wasserstoff oder Chlor steht,

R^5 für Methyl steht,

und

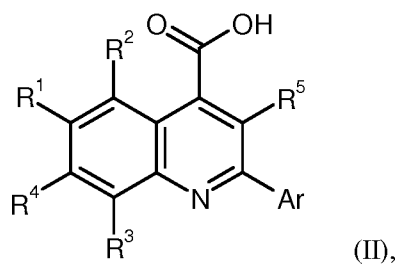
Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, oder für 4-Pyridyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

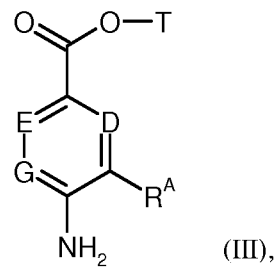
- 15 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



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

unter Aktivierung der Carbonsäure-Funktion mit einer Amin-Verbindung der Formel (III)

- 18 -

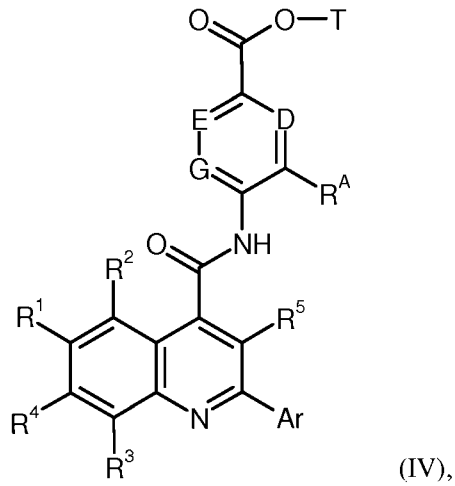


in welcher R^A , D, E und G die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

T für (Ci-C₄)-Alkyl oder Benzyl steht,

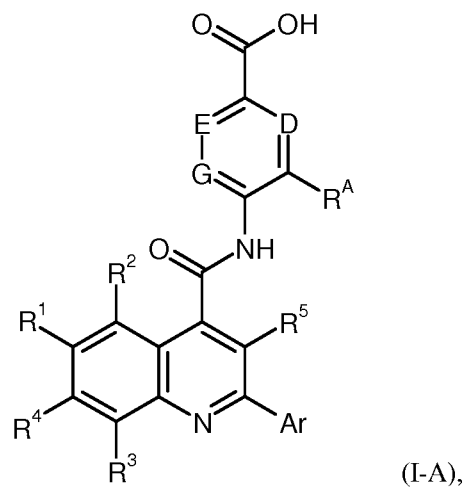
5 zu einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

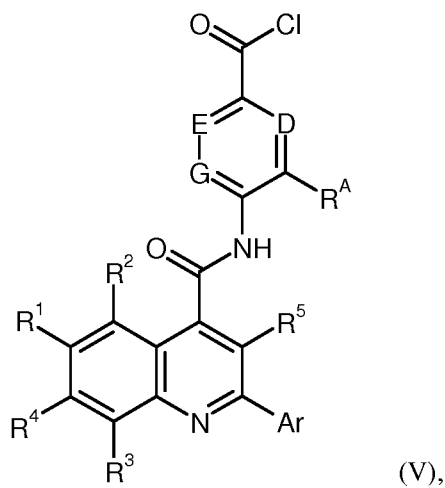
kuppelt und anschließend den Ester-Rest T zur erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel (I-A)

- 19 -



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

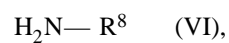
abspaltet, sowie gegebenenfalls die Carbonsäure (I-A) in das entsprechende Säurechlorid der Formel (V)



5

in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

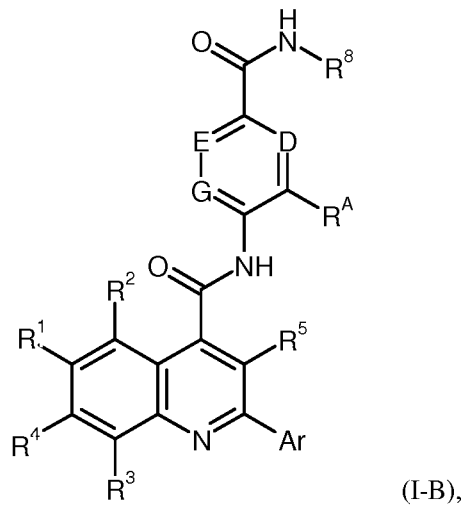
überführt und dieses nachfolgend mit einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

10 zum erfindungsgemäßen Carbonsäureamid der Formel (I-B)

- 20 -



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Kupplungsreaktion (II) + (III) \rightarrow (IV) [Amid-Bildung] kann entweder auf direktem Weg mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels oder über die Zwischenstufe eines aus (II) erhältlichen Carbonsäurechlorids oder Carbonsäureimidazolidis erfolgen.

Als solche Kondensations- oder Aktivierungsmittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie N,N'-Diefthyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder \wedge -(S-Dimethylaminopropyl)-ZV-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie MN'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Isobutylchlorformiat, 1,2-Oxazolium-Verbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-ierl-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, Acyl-amino-Verbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, α -Chlorenamine wie 1-Chlor-/V, V, 2-trimethylprop-1-en-1-amin, 1,3,5-Triazin-Derivate wie 4-(4,6-Dimefhoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid, Phosphor-Verbindungen wie n-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA), Cyanophosphonsäurediethylester, Diphenylphosphorylazid (DPPA), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (Py-BOP), oder Uronium-Verbindungen wie \wedge -(Benzotriazol-1-y \wedge -MA'/V'/V'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), 0-(Benzotriazol-1-y \wedge -MA'/V'/V'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 0-(lii-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), \wedge -(T-Azabenzotriazol-1-y \wedge -MA'/V'/V'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder 2-(2-Oxo-1-(2//)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), gegebenenfalls in Kom-

bination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder N-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder tertiäre Aminbasen wie Triethylamin, N-Mefhylmorpholin (NMM), N-Mefhylpiperidin (NMP), *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin oder 4-*V,V*-Dimethylaminopyridin(DMAP). Als Kondensations- oder Aktivierungsmittel bevorzugt eingesetzt wird 1-Chlor-*AyV*,2-trimethylprop-1-en-1-amin in Verbindung mit Pyridin oder $\text{N}^{\wedge}\text{-(T-Azabenzotriazol-1-y}^{\wedge}\text{-A}^{\wedge}\text{.M/V}^{\wedge}\text{./V}^{\wedge}\text{-tetramethyluronium-hexafluorophosphat}$ (HATU) in Kombination mit MN-Diisopropylethylamin.

Bei zweistufiger Reaktionsführung über die aus (II) erhältlichen Carbonsäurechloride oder Carbonsäureimidazolide wird die Kupplung mit der Amin-Komponente (III) in Gegenwart einer üblichen Base durchgeführt, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat, Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin, N-Mefhylmorpholin (NMM), N-Mefhylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimefhylypyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat, Natrium- oder Kalium-*ieri*-butylat oder Natrium- oder Kaliumhydrid. Im Falle der Carbonsäurechloride wird für die Kupplung bevorzugt Pyridin und bei Carbonsäureimidazoliden bevorzugt Kalium-*ieri*-butylat oder Natriumhydrid als Base verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die genannten Kupplungsreaktionen sind - je nach eingesetztem Verfahren - beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-*ieri*-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimefhylypropylenharnstoff (DMPU) oder *V*-Methylpyrrolidinon (NMP). Auch können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt werden Dichlormethan, Tetrahydrofuran, *N,N*-Diisomethylformamid oder Gemische hiervon verwendet. Die Kupplungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, bevorzugt bei 0°C bis +40°C durchgeführt.

Bevorzugte Kupplungsmethode ist die Umsetzung eines aus (II) abgeleiteten Carbonsäureimidazolids mit der Amin-Verbindung (III).

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

Die Abspaltung der Ester-Gruppe T im Verfahrensschritt (IV) → (I-A) wird nach üblichen Methoden durchgeführt, indem man den Ester in einem inerten Lösungsmittel mit einer Säure oder Base behandelt, wobei bei letzterer Variante das zunächst entstehende Salz der Carbonsäure durch nachfolgende Behandlung mit Säure in die freie Carbonsäure überführt wird. Im Falle der *tert.*-
5 Butylester erfolgt die Esterspaltung vorzugsweise mit einer Säure. Methyl- und Ethylester werden bevorzugt mittels einer Base gespalten. Benzylester können alternativ auch durch Hydrierung (Hydrogenolyse) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, abgespalten werden.

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

Als Basen sind die für eine Hydrolyse-Reaktion üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium-,
20 Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Bevorzugt wird Lithium- oder Natriumhydroxid eingesetzt.

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

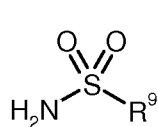
Die Esterspaltung wird in der Regel in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +80°C durchgeführt.

Die Herstellung des Säurechlorids (V) erfolgt auf übliche Weise durch Behandlung der Carbonsäure (I-A) mit Oxalylchlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, gegebenfalls unter Verwendung einer kleinen
30 Menge an *N,N*-Dimethylformamid als Katalysator. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei einer Temperatur von 0°C bis +30°C durchgeführt.

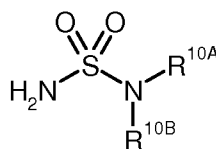
Die nachfolgende Amid-Bildung im Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I-B) erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines größeren Überschusses an der Amin-Komponente (VI). Alternativ kann auch eine übliche tertiäre Aminbase als Hilfsbase eingesetzt werden, wie beispielsweise Triethylamin, *N,N,N'*-Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin oder 4-*N,N'*-Dimethylaminopyridin(DMAP).

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

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für eine Gruppe der Formel
 -NH-SO₂-R⁹ oder -NH-SO₂-NR^{10A}R^{10B} steht, können in Analogie zur oben beschriebenen Amid-
 20 bildung (V) + (VI) \rightarrow (I-B) durch basenvermittelte Umsetzung des Säurechlorids (V) mit einer
 Verbindung der Formel (VI-A) bzw. (VI-B)



(VI-A)



(VI-B),

in welchen R⁹, R^{10A} und R^{10B} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

erhalten werden. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von Natriumhydrid als
 Base in Tetrahydrofuran oder *N,N*-Dimethylformamid als inertem Lösungsmittel bei einer Tem-
 25 peratur von 0°C bis +50°C.

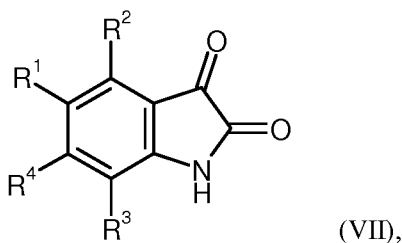
Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können, falls zweckmäßig, auch durch
 Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Reste und Substituenten, insbesondere den
 unter R^A, R¹ und R⁵ aufgeführten, hergestellt werden, wobei von anderen, nach obigen Verfahren
 erhaltenen Verbindungen der Formel (I) oder deren Vorstufen ausgegangen wird. Diese Umwand-

- 24 -

lungen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile oder elektrophile Substitutionsreaktionen, Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktionen, Herstellungs- und Additionsreaktionen von Metallorganen (z.B. Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganen), Oxidations- und Reduktionsreaktionen, Hydrierung, Halogenierung (z.B. Fluorierung, Bromierung), Dehalogenierung, Aminierung, Alkylierung und Acylierung, die Bildung von Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden und Sulfonamiden, die Esterspaltung und -hydrolyse sowie die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

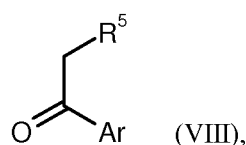
Die Verbindungen der Formel (II) können in Abhängigkeit vom jeweiligen Substitutionsmuster dadurch hergestellt werden, dass man in Analogie zu literaturbekannten Verfahren entweder

[A] ein Isatin-Derivat der Formel (VII)



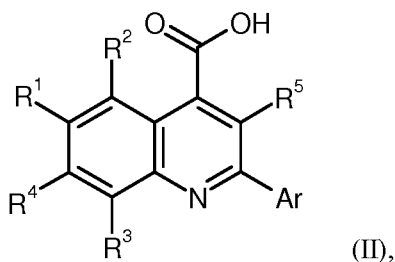
in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer Säure- oder Base-vermittelten Kondensationsreaktion mit einer Ketomethylen-Verbindung der Formel (VIII)



in welcher R^5 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zur Verbindung der Formel (II)

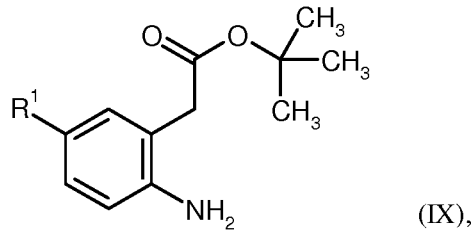


- 25 -

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

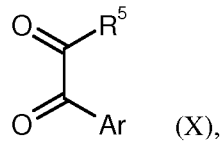
oder

[B] einen ortho-Aminophenyllessigsäureester der Formel (IX)

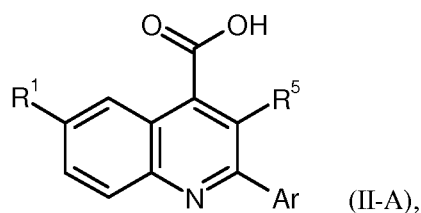


in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einer Säure-induzierten Kondensationsreaktion mit einer Diketo-Verbindung der Formel (X)



10 in welcher R^5 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,
zu einer Verbindung der Formel (II-A)



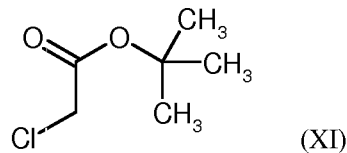
in welcher R^1 , R^5 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt.

15 Die Kondensation des Isatin-Derivats (VII) mit der Ketomethylen-Verbindung (VIII) zur Chinolin-4-carbonsäure (II) in Variante [A] kann durch Erhitzen der Reaktanden in Gegenwart einer wässrigen Säure, wie Schwefelsäure oder konzentrierte Salzsäure, oder in Gegenwart einer wässrigen Base, wie Natron- oder Kalilauge, erzielt werden. Bei Verwendung einer Säure wird für die Umsetzung vorzugsweise Essigsäure als Lösungsmittel eingesetzt; bei basischer Reaktionsführung

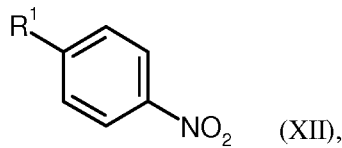
wird bevorzugt ein alkoholisches Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol verwendet. Die Kondensation wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +70°C bis +120°C durchgeführt [vgl. z.B. K. Lackey und D. D. Sternbach, *Synthesis*, 993-997 (1993); A. N. Boa et al., *Bioorg. Med. Chem.* 13 (6), 1945-1967 (2005)].

- 5 Die Kondensationsreaktion nach Variante [B] zur Chinolin-4-carbonsäure (II-A) erfolgt auf analoge Weise durch Erhitzen des *ortho*-Aminophenyllessigsäureesters (IX) und des Diketons (X) mit wässriger Säure, insbesondere konzentrierter Salzsäure. Als inertes Lösungsmittel für die Umsetzung wird auch hier bevorzugt Essigsäure eingesetzt.

Der *ortho*-Aminophenyllessigsäureester (IX) seinerseits kann in Anlehnung an ein in der Literatur
10 beschriebenes Verfahren durch basenvermittelte Reaktion des α -Chloressigsäureesters (XI)

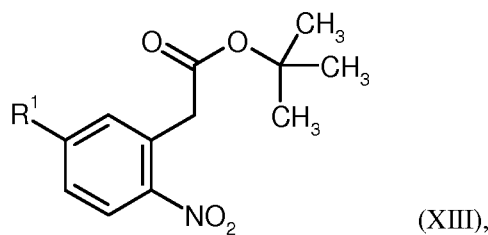


mit dem Nitrophenyl-Derivat (XII)



in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 15 zum *ortho*-Nitrophenyllessigsäureester (XIII)



in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

und nachfolgende Reduktion der Nitro-Gruppe, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, erhalten werden [vgl. P. Beier et al., *J. Org. Chem.* 76, 4781-4786 (2011)].

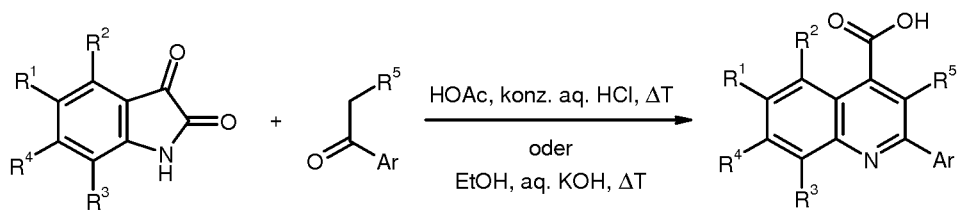
- 20 Die Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich oder ihre Herstellung ist in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen

dungen, nach dem Fachmann geläufigen, literaturbekannten Methoden hergestellt werden. Beispiele hierzu sind in den nachfolgenden Reaktionsschemata wiedergegeben. Detaillierte Vorschriften und weitere Literaturangaben befinden sich auch im Experimentellen Teil im Abschnitt zur Herstellung der Ausgangsverbindungen und Intermediate.

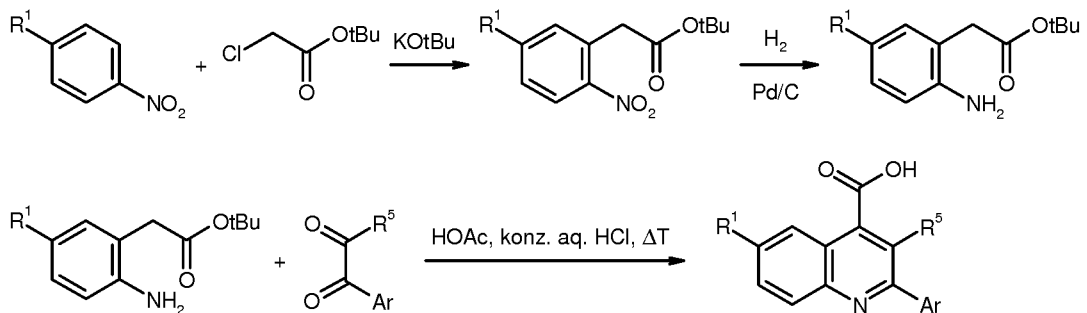
- 5 Die Verbindungen der Formeln (VI), (VI-A), (VI-B), (VII), (VIII), (X), (XI) und (XII) sind gleichfalls kommerziell erhältlich oder als solche in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, auf einfache Weise in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Reaktions-
10 Schemata beispielhaft veranschaulicht werden:

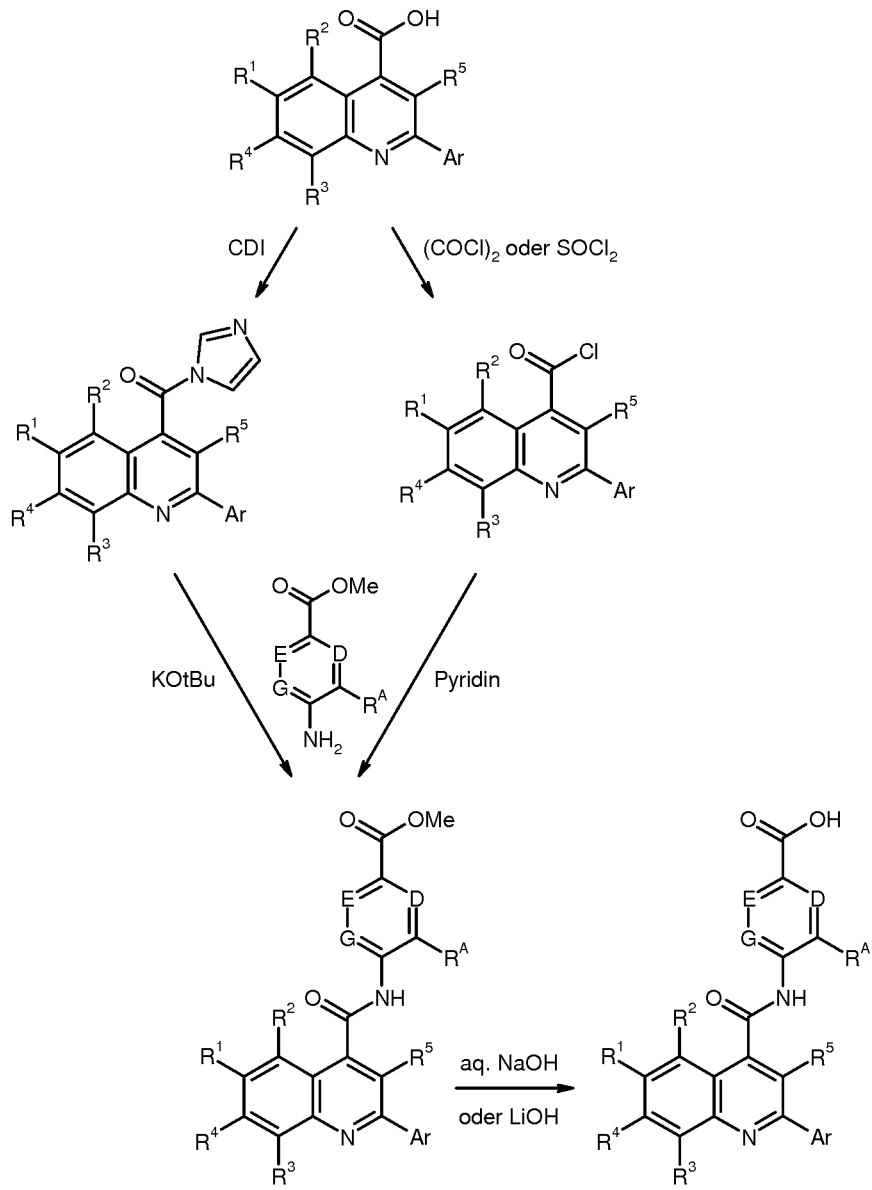
Schema 1

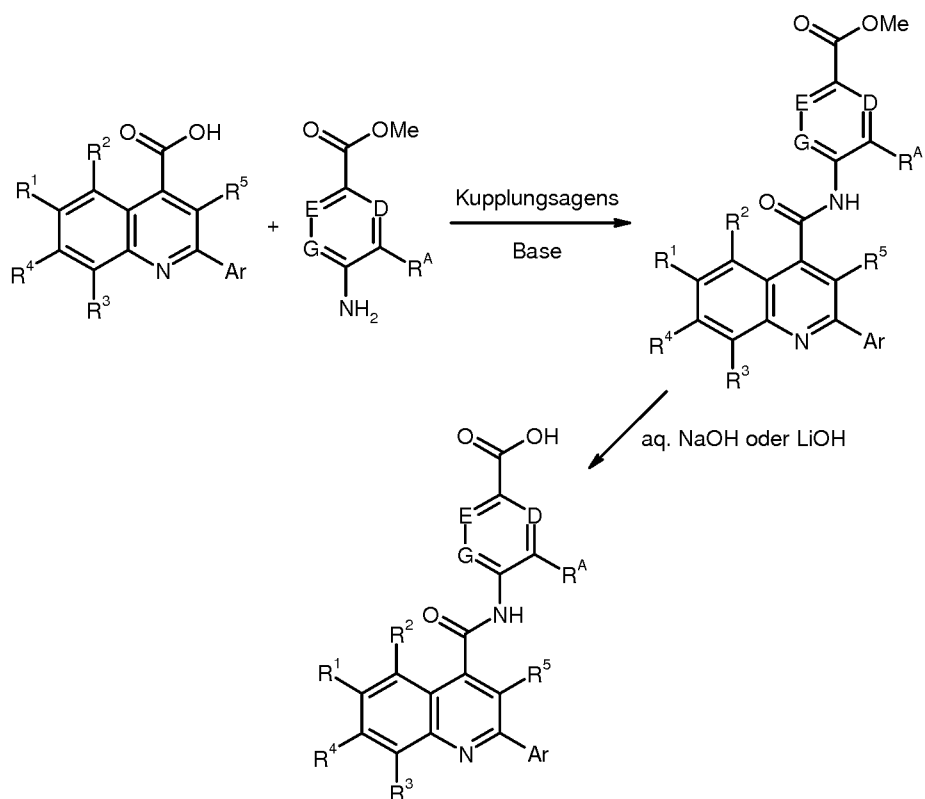


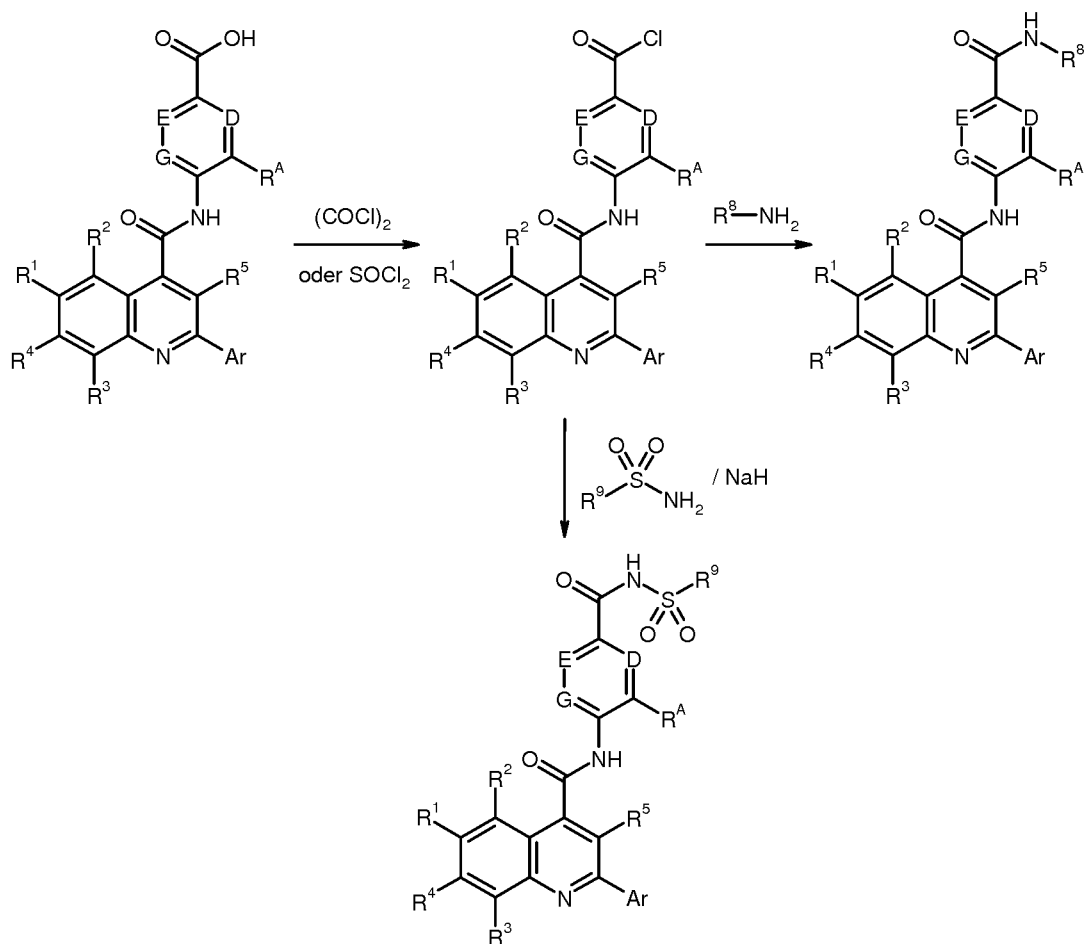
Schema 2



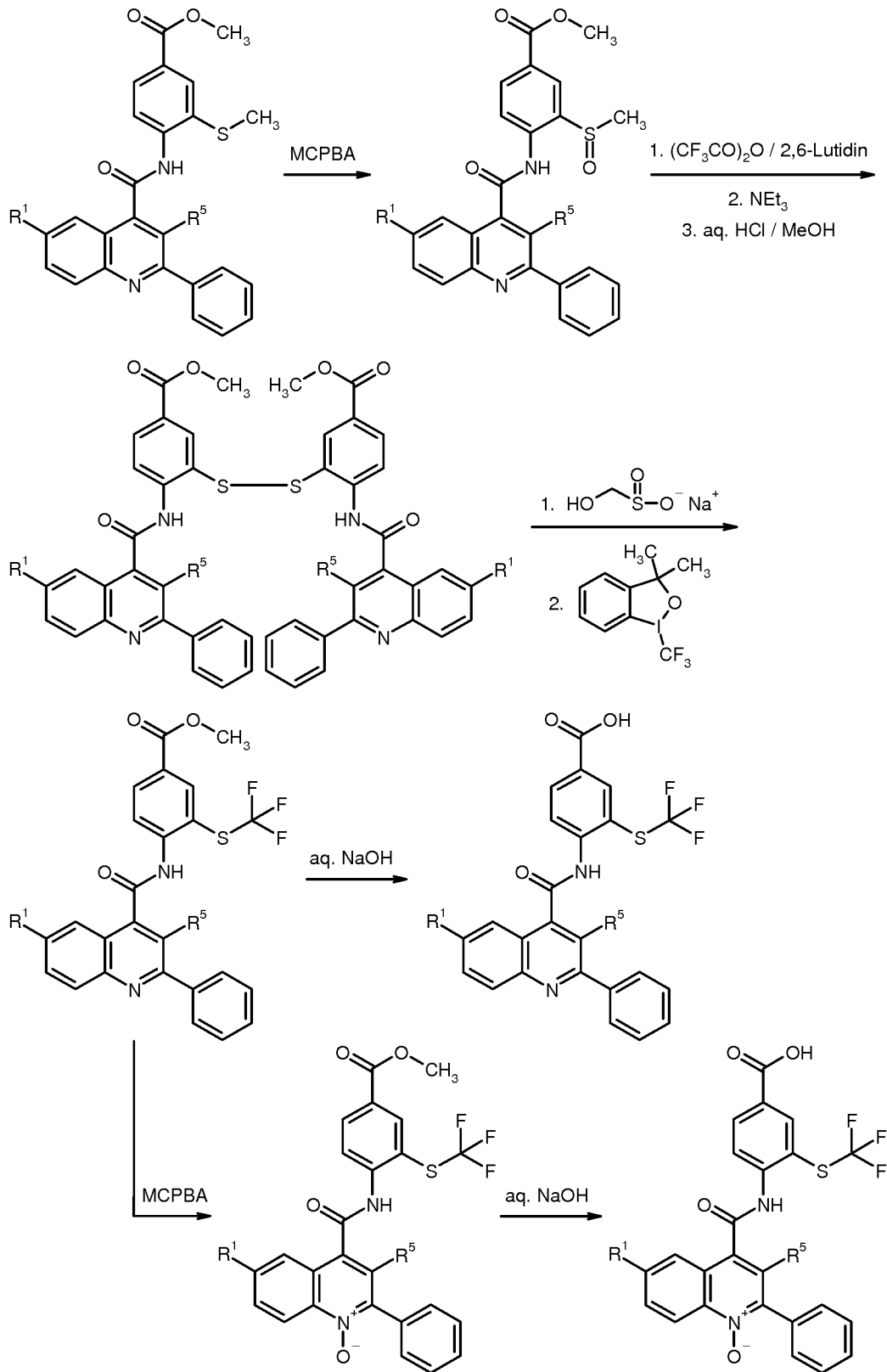
Schema 3a

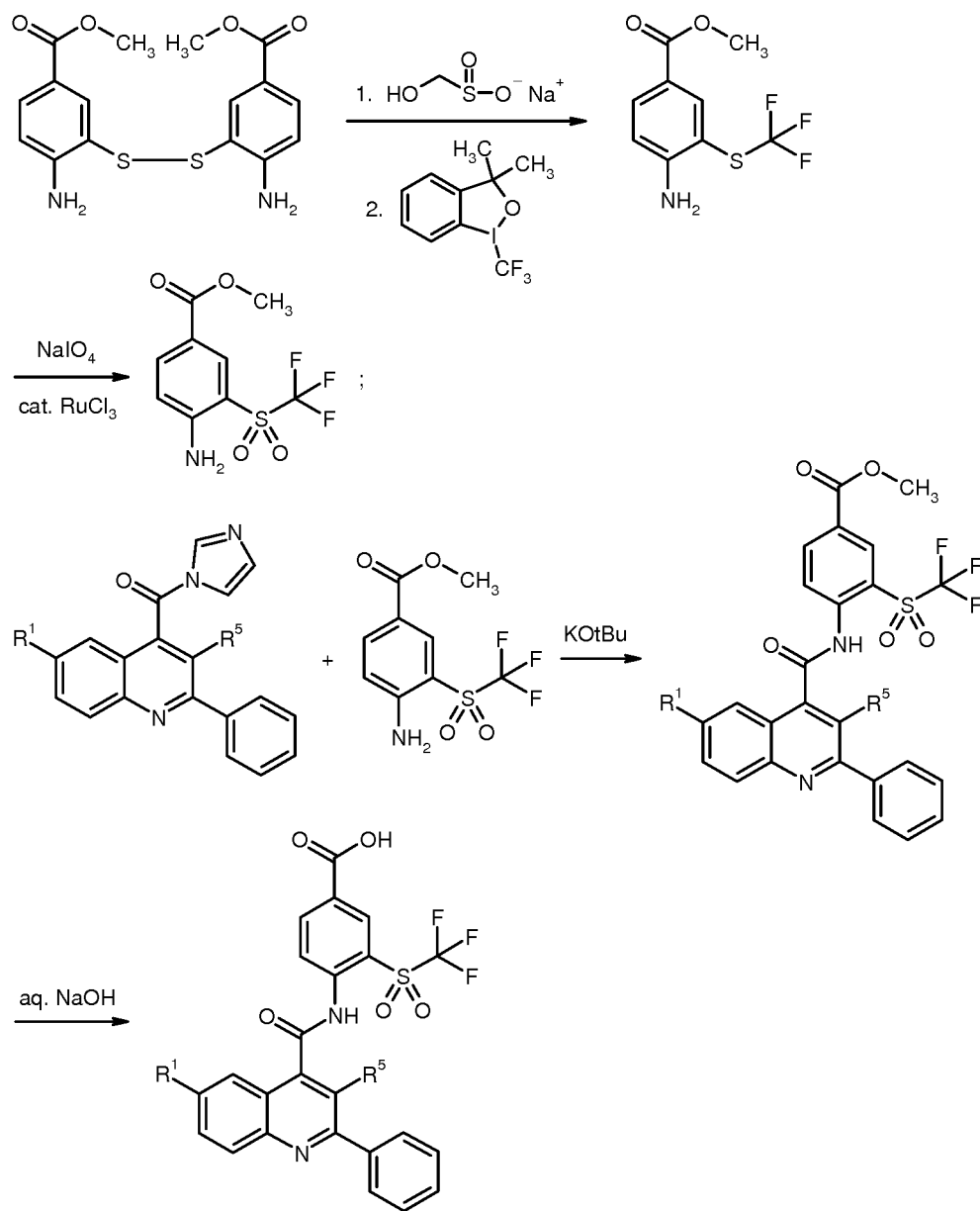


Schema 3b

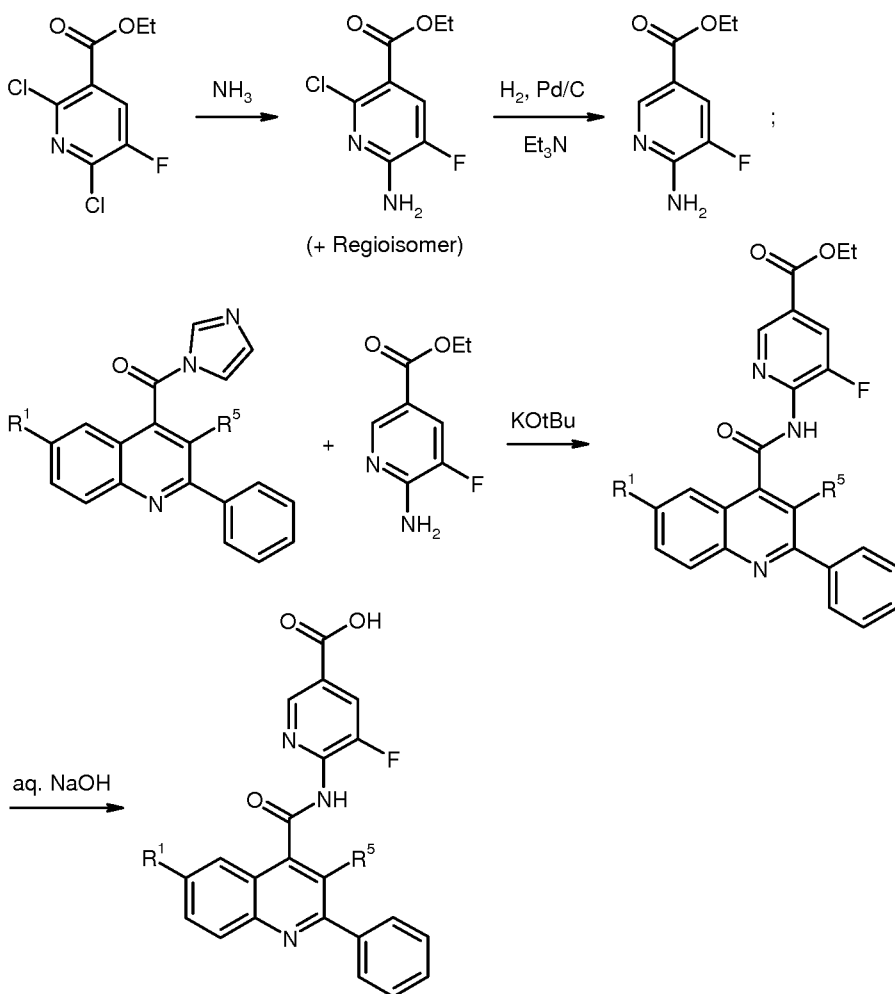
Schema 4

Schema 5a

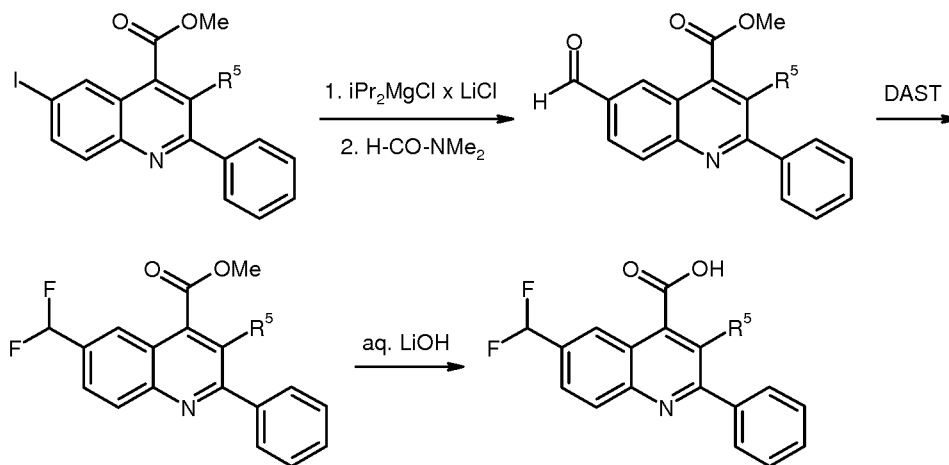


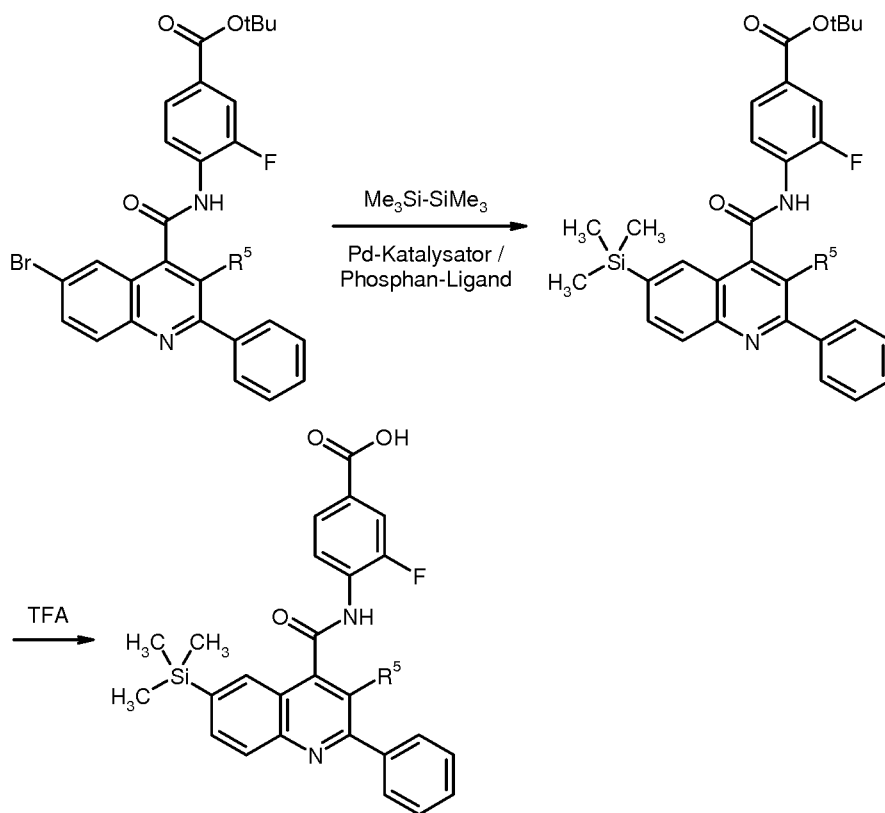
Schema 5b

Schema 6

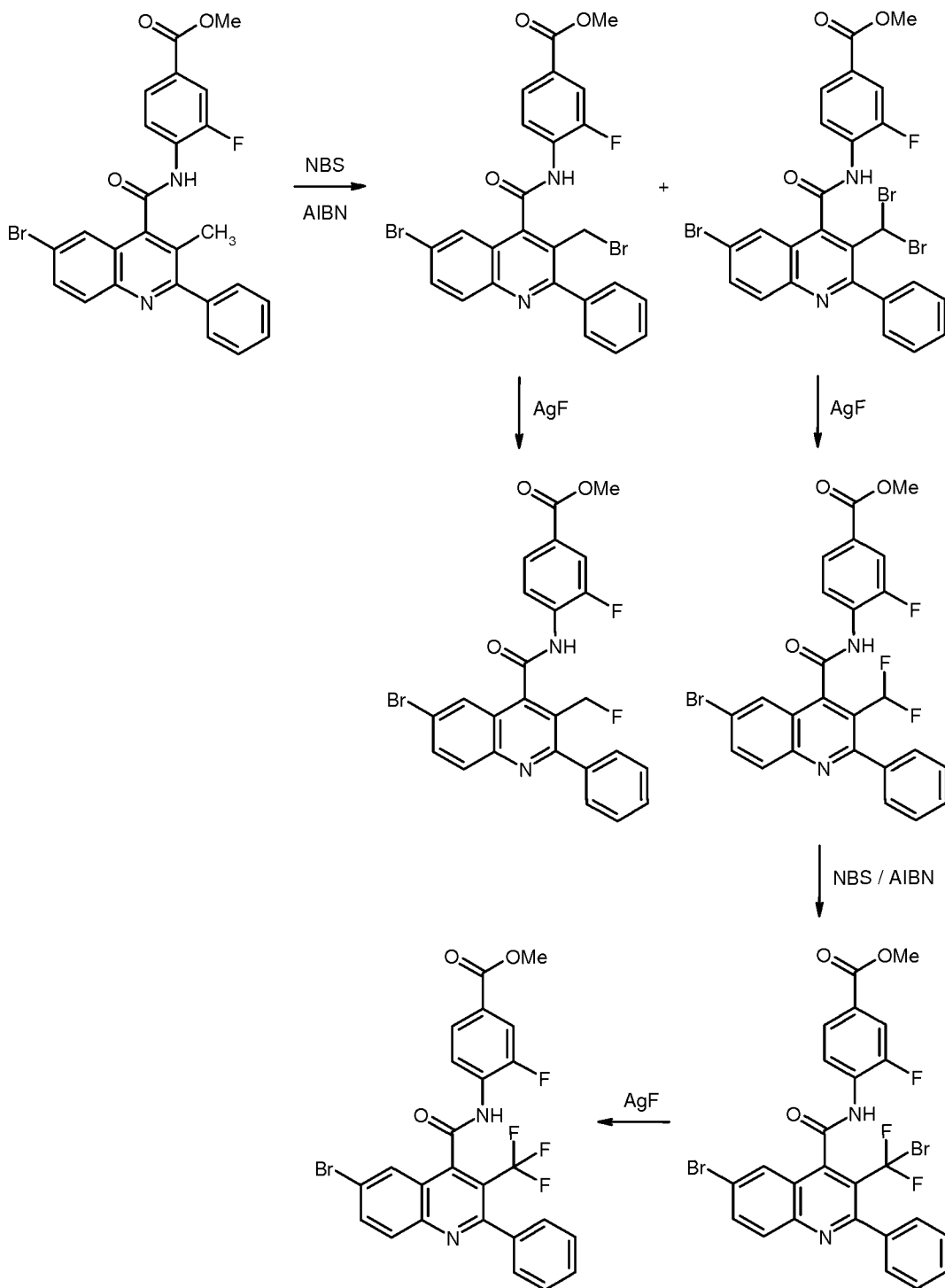


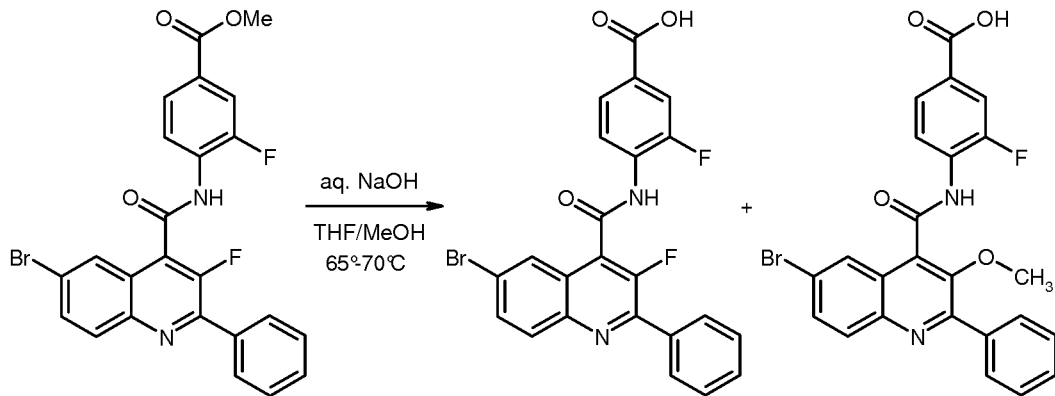
Schema 7



Schema 8

Schema 9



Schema 10

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen potente, chemisch und metabolisch stabile Antagonisten des FP-Rezeptors dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere solcher, bei denen im Zuge eines Entzündungsgeschehens und/oder eines Gewebe- oder Gefäßumbaus der FP-Rezeptor involviert ist.
- 10 Dazu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Erkrankungen wie die Gruppe der interstitiellen idiopathischen Pneumonien, zu denen die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die akute interstitielle Pneumonie, nicht-spezifische interstitielle Pneumonien, lymphoide interstitielle Pneumonien, respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, kryptogene organisierende Pneumonien, desquamative interstitielle Pneumonien und nicht-klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien gehören, ferner granulomatöse interstitielle Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen bekannter Ursache und andere interstitielle Lungenerkrankungen unbekannter Ursache, die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und andere Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungensarkoidose, das akute Atemwegssyndrom (ARDS), akute Lungenschädigung (ALI), alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), zystische Fibrose (CF), entzündliche und fibrotische Erkrankungen der Niere, chronische Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Peritonitis, Peritonealfibrose, rheumatoide Erkrankungen, multiple Sklerose, entzündliche und fibrotische Hauterkrankungen, Sichelzellanämie sowie entzündliche und fibrotische Augen-
- 25 erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktäres Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiektasien, Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogenes Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden, wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, renale Hypertonie, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden des Grades I-III, supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus-Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, akutes Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Boxerkardiomyopathie, Aneurysmen, Schock wie kardiogener Schock, septischer Schock und anaphylaktischer Schock, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorische und ischämische Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, periphere Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vaskulitis), sowie zur Verhinderung von Restenosen beispielsweise nach Thrombolyse-Therapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz wie auch spezifische oder verwandte Krankheitsformen hiervon, wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie,

hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, diabetische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen sowie diastolische und systolische Herzinsuffizienz.

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

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen des Urogenitalsystems geeignet, wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostatahyperplasie (BPH), benigne Prostatavergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörungen (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS), neurogene überaktive Blase (OAB), Inkontinenz wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress- oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen sowie erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.

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

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zudem zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet, wie beispielsweise von Hautkrebs, Hirntumoren, Brustkrebs, Knochenmarktumoren, Leukämien, Liposarcomen, Karzinomen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie von bösartigen Tumoren des lymphoproliferativen Systems, wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 25
- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
 - Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil,
30 Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Dasantafil, Avanafil, Mirodenafil oder Lodenafil;

- NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC),
5 wie insbesondere Riociguat, Nelociguat und Vericiguat sowie die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 und WO 2012/059549 beschriebenen Verbindungen;
- Prostacyclin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil, Epoprostenol oder Selexipag;
- 10 · Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan;
- Verbindungen, die die humane neutrophile Elastase (HNE) inhibieren, wie beispielhaft und vorzugsweise Sivelestat oder DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus
15 der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Cediranib, Axitinib, Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Vatalanib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Canertinib, Lestaurtinib, Pelitinib, Semaxanib oder Tandutinib;
- 20 · Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);
- 25 · Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors wie PRX-08066;
- Antagonisten von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten von TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 und Integrinen;
- die Rho-Kinase inhibierende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil,
30 Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 oder BA-1049;

- Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise *N,N'*-*O*-cyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl }-harnstoff ;
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazin oder Trimetazidin;
- anti-obstruktiv wirkende Mittel, wie sie z.B. zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines Asthma bronchiale eingesetzt werden, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der inhalativ oder systemisch angewendeten β -adrenergen Rezeptor-Agonisten (β -Mimetika) und der inhalativ angewendeten anti-muscarinergen Substanzen;
- 10 · entzündungshemmende, immunmodulierende, immunsuppressive und/oder zytotoxische Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der systemisch oder inhalativ angewendeten Corticosteroide sowie Acetylcystein, Montelukast, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Azithromycin, Pirfenidon oder Etanercept;
- antifibrotisch wirkende Mittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Adenosin-A2b-Rezeptor-Antagonisten, Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor 3 (S1P3)-Antagonisten, Autotaxin-Inhibitoren, Lysophosphatidsäure-Rezeptor 1 (LPA-1)- und Lysophosphatidsäure-Rezeptor 2 (LPA-2)-Antagonisten, Lysyloxidase (LOX)-Inhibitoren, Lysyloxidase-like-2-Inhibitoren, CTGF-Inhibitoren, IL-4-Antagonisten, IL-13-Antagonisten, $\alpha_{v\beta 6}$ -Integrin-Antagonisten, TGF- β -Antagonisten, Inhibitoren des Wnt-Signalwegs oder CCR2-Antagonisten;
- 15 · antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, α -Rezeptoren-Blocker, β -Rezeptoren-Blocker, 25 Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika;
- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese -Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR- α -, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure -Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten; und/oder
- 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR- α -, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure -Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoproteine-Antagonisten verstanden.

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

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

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

- 48 -

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-1 88494 oder TAK-475, verabreicht.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR- δ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW
15 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.
30

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

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

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

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

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

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

- 30 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer, Dosieraerosole), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipo-

phile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

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

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa
- 15 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Bei intrapulmonaler Applikation beträgt die Menge im Allgemeinen etwa 0.1 bis 50 mg je Inhalation.

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

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

A. BeispieleAbkürzungen und Akronyme:

abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril), Azoisobuttersäurenitril
aq.	wässrig, wässrige Lösung
br.	breit (bei NMR-Signal)
Bsp.	Beispiel
Bu	Butyl
c	Konzentration
ca.	<i>circa</i> , ungefähr
cat.	katalytisch
CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Dublett (bei NMR)
d	Tag(e)
DAST	MN-Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett (bei NMR)
AT	Erwärmung, Temperaturerhöhung (in Reaktionsschemata)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HATU	0-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium- hexafluorophosphat
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
iPr	Isopropyl

konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC	Flüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Lit.	Literatur(stelle)
m	Multipllett (bei NMR)
MCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure, 3-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NBS	/V-Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pr	Propyl
q (oder quart)	Quartett (bei NMR)
qd	Quartett von Dublett (bei NMR)
quant.	quantitativ (bei chemischer Ausbeute)
quint	Quintett (bei NMR)
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (Umkehrphase, bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC, LC/MS)
s	Singulett (bei NMR)
sept	Septett (bei NMR)
t	Triplett (bei NMR)
tBu	teri.-Butyl
td	Triplett von Dublett (bei NMR)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
zus.	zusammen

HPLC- und LC/MS-Methoden:**Methode 1 (LC/MS):**

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

Methode 2 (LC/MS):

Instrument MS: Waters Micromass QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18, 3.0 x 50 mm, 3.5 μ ; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A - \rightarrow 0.2 min 98% A - \rightarrow 3.0 min 5% A - \rightarrow 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC/MS):

Instrument MS: Agilent MS Quad 6150; Instrument HPLC: Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ , 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A - \rightarrow 0.3 min 90% A - \rightarrow 1.7 min 5% A - \rightarrow 3.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 205-305 nm.

Methode 4 (LC/MS):

Instrument MS: Agilent 6130; Instrument HPLC: Agilent 1200; UV DAD; Säule: Waters XBridge BEH XP 2.5 μ m, 2.1 x 50 mm; Eluent A: Ammoniumacetat (10 mM) + Wasser/Methanol/Acetonitril (9.0:0.6:0.4), Eluent B: Ammoniumacetat (10 mM) + Wasser/Methanol/Acetonitril (1.0:5.4:3.6); Gradient A/B: 80/20 (0.0 min) - \rightarrow 80/20 (1.5 min) - \rightarrow 0/100 (2.5 min); Fluss: 0.6 ml/min; Temperatur: 35°C; UV-Detektion: 215 und 238 nm.

Methode 5 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-5.00 min 10:90, Probeninjektion bei 3.00 min, 5.00-23.00 min bis 95:5, 23.00-30.00 min 95:5, 30.00-30.50 min bis 10:90, 30.50-31.20 min 10:90.

Methode 6 (präparative HPLC):

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

Methode 7 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 250 x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 60% B - > 4.5 min 80% B - > 11.5 min 100% B - > 12 min 100% B - > 14.75 min 60% B; Fluss: 50 ml/min.

5 Methode 8 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 250 x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 40% B - > 4.5 min 60% B - > 11.5 min 80% B - > 12 min 100% B - > 14.75 min 40% B; Fluss: 50 ml/min.

Methode 9 (präparative HPLC):

- 10 Säule: Chromatorex C18, 250 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 40% B - > 4.5 min 60% B - > 11.5 min 80% B - > 12 min 100% B - > 14.75 min 40% B; Fluss: 50 ml/min.

Methode 10 (präparative HPLC):

- 15 Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 18 min; Detektion: 210 nm; Eluent: Wasser + 0.1% Ameisensäure/Methanol; Gradient: 20% Methanol (4.25 min) \rightarrow 40% Methanol (4.5 min) - > 60% Methanol (11.5 min) - > 100% Methanol (12 min) - > 100% Methanol (14.5 min) - > 20% Methanol (14.75 min) - > 20% Methanol (18 min).

Methode 11 (präparative HPLC):

- 20 Säule: GromSil C18, 250 x 30 mm, 10 μm ; Fluss: 50 ml/min; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B - > 4.25 min 30% B - > 4.5 min 50% B - > 11.5 min 70% B - > 12 min 100% B - > 14.5 min 100% B - > 14.75 min 30% B - > 18 min 30% B; Detektion: 210 nm.

Methode 12 (präparative HPLC):

- 25 Säule: Reprosil C18, 10 μm , 125 x 30 mm; Eluent: AcetonitrilAVasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-5.00 min 10:90, Probeninjektion bei 3.00 min, 5.00-23.00 min bis 95:5, 23.00-30.00 min 95:5, 30.00-30.50 min bis 10:90, 30.50-31.20 min 10:90.

Methode 13 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 250 x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 30% B - > 4.5 min 50% B - > 11.5 min 70% B - > 12 min 100% B - > 14.75 min 30% B; Fluss: 50 ml/min.

Methode 14 (präparative HPLC):

Säule: Kinetex 5 μm C18 100 A, 150 x 21.2 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 70% A, 30% B, isokratisch; Fluss: 25 ml/min.

Methode 15 (präparative HPLC):

- 5 Säule: Chromatorex C18, 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.05% TFA, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 20% B - \rightarrow 3.2 min 20% B - \rightarrow 18 min 95% B - \rightarrow 23 min 95% B - \rightarrow 24 min 20% B; Fluss: 50 ml/min.

Methode 16 (präparative HPLC):

- 10 Säule: Reprosil C18, 10 μm , 125 x 30 mm; Eluent: AcetonitrilAVasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-6.00 min 5:95, Probeninjektion bei 3.00 min, 6.00-27.00 min bis 35:65, 27.00-30.00 min 95:5, 30.00-33.00 min bis 5:95.

Methode 17 (präparative HPLC):

- 15 Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 18 min; Detektion: 210 nm; Eluent: Wasser + 0.1% Ameisensäure/Methanol; Gradient: 20% Methanol (4.25 min) \rightarrow 40% Methanol (4.5 min) - \rightarrow 60% Methanol (11.5 min) - \rightarrow 100% Methanol (12 min) - \rightarrow 100% Methanol (14.5 min) - \rightarrow 20% Methanol (14.75 min) - \rightarrow 20% Methanol (18 min).

Methode 18 (präparative HPLC):

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

Methode 19 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 μm , 125 x 30 mm; Eluent: AcetonitrilAVasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-6.00 min 35:65, Probeninjektion bei 3.00 min, 6.00-27.00 min bis 80:20, 27.00-30.00 min 95:5, 30.00-33.00 min bis 35:65.

- 25 Methode 20 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 μm , 125 x 30 mm; Eluent: AcetonitrilAVasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-6.00 min 35:65, Probeninjektion bei 3.00 min, 6.00-27.00 min bis 80:20, 27.00-51.00 min 95:5, 51.00-53.00 min bis 35:65.

Methode 21 (LC/MS):

Instrument: Agilent MS Quad 6150 mit HPLC Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm , 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.3 min 90% A \rightarrow 1.7 min 5% A \rightarrow 3.0 min 5% A; Fluss: 1.20 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 205-305 nm.

Methode 22 (LC/MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm , 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A \rightarrow 0.5 min 97% A \rightarrow 3.2 min 5% A \rightarrow 4.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.30 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 23 (LC/MS):

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

Methode 24 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA; Gradient: 0-6.00 min 10:90, Probeninjektion bei 3.00 min, 6.00-27.00 min bis 95:5, 27.00-38.00 min 95:5, 38.00-39.00 min bis 10:90, 39.00-40.20 min 10:90.

20 Weitere Angaben:

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

25 Reinheitsangaben beziehen sich in der Regel auf entsprechende Peak-Integrationen im LC/MS-Chromatogramm, können aber zusätzlich auch unter Zuhilfenahme des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt worden sein. Wenn keine Reinheit angegeben ist, handelt es sich in der Regel um eine 100%-Reinheit laut automatischer Peak-Integration im LC/MS-Chromatogramm oder die Reinheit wurde nicht explizit ermittelt.

30 Angaben zu Ausbeuten in % d. Th. sind in der Regel reinheitskorrigiert, sofern eine Reinheit <100% angegeben ist. Bei lösungsmittelhaltigen oder verunreinigten Chargen kann die Ausbeute

formal ">100%" betragen; in diesen Fällen ist die Ausbeute nicht lösungsmittel- bzw. reinheitskorrigiert.

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

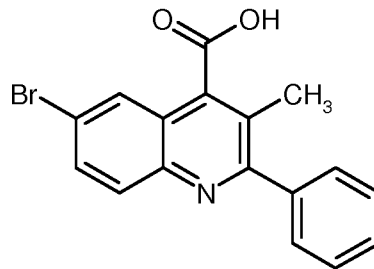
Schmelzpunkte und Schmelzbereiche, soweit angegeben, sind nicht korrigiert.

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

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Formiat", "Acetat", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl", "x HCOOH", "x CH₃COOH", "x CF₃COOH", "x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

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



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

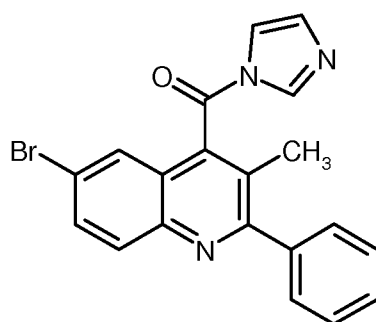
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.39 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.76 min, m/z = 343 [M+H]⁺.

Beispiel 2A

- 20 (6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon

- 59 -



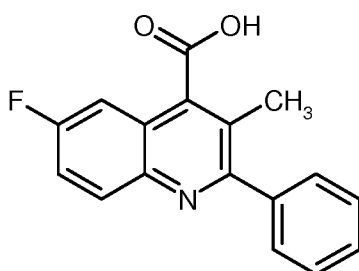
100.0 g (292.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden in 1.5 Liter DMF suspendiert und bei RT mit 95.0 g (584.45 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 4 h bei 60°C und dann über Nacht bei RT gerührt. Unter Eisbadkühlung wurden 1.5 Liter
 5 Eiswasser langsam zugegeben und die Mischung dann für drei Tage in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde über eine Fritte abfiltriert, dreimal mit 250 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 103.41 g (85% d. Th., Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.6-8.0 (br. m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H),
 10 7.97 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 392/394 [M+H]⁺.

Beispiel 3A

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

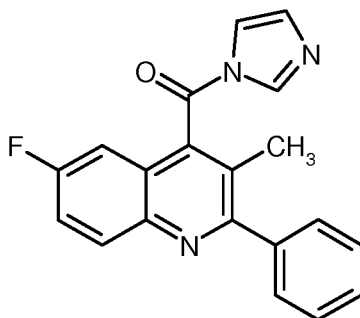


15 1.00 g (6.06 mmol) 5-Fluor-1*H*-indol-2,3-dion wurden in 16.5 ml Essigsäure vorgelegt und mit 813 mg (6.06 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 5.5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde 3 h bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Wasser
 20 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 670 mg (Reinheit 35%, 14% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.64$ min, $m/z = 282$ $[M+H]^+$.

Beispiel 4A

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



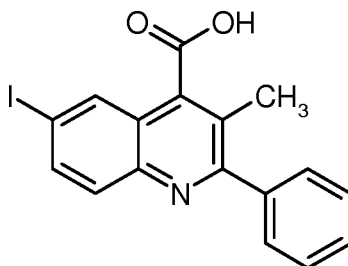
- 5 Zu einer Lösung von 1.50 g (5.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 23 ml DMF wurden bei RT 951 mg (5.87 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 3 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurden weitere 300 mg (1.07 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 15 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch unter Rühren in 100 ml Wasser eingetragen und mit etwas Eis versetzt. Der entstandene
- 10 Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.57 g (89% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.5-8.0 (br. m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

15 Beispiel 5A

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



20.0 g (73.25 mmol) 5-Iod-7-indol-2,3-dion wurden in 200 ml Essigsäure vorgelegt und mit 9.83 g (73.25 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C

- 61 -

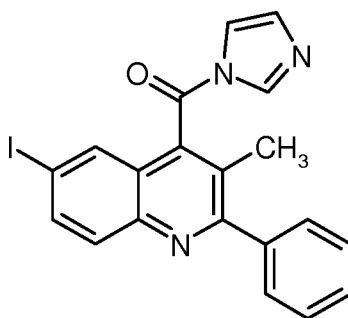
gerührt. Danach wurden 66 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig unter Rühren in Wasser eingetragen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser und zweimal mit wenig *tert.*-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen über Nacht im Vakuum wurden 11.10 g (32% d. Th., Reinheit 82%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 14.36 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

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

Beispiel 6A

10 (1*f*-Imidazol-1-yl)(6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)methanon



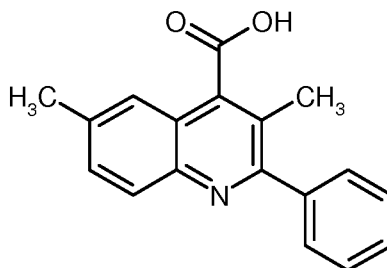
600 mg (1.23 mmol, Reinheit 80%) der Verbindung aus Beispiel 5A wurden in 5.5 ml DMF gelöst und bei RT mit 400 mg (2.47 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt und anschließend nach Abkühlen auf RT mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt.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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.50-6.00 (br. m, 2H), 8.10 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H).

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

Beispiel 7A

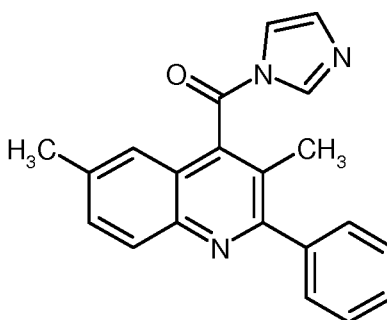
3,6-Dimethyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



2.00 g (12.41 mmol) 5-Methyl-7-indol-2,3-dion wurden in 33.7 ml Essigsäure vorgelegt und mit
5 1.66 g (12.41 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C
gerührt. Anschließend wurden 11.3 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde
über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf
400 ml 1 M Salzsäure gegeben und dieses Gemisch dann drei Tage bei RT stehen gelassen. Der
ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es
10 wurden 700 mg (20% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 0.53$ min, $m/z = 278$ $[M+H]^+$.**Beispiel 8A**

(3,6-Dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon



15 Zu einer Lösung von 464 mg (1.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A in 7 ml DMF wurden
bei RT 299 mg (1.84 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 4 h bei
60°C gerührt. Anschließend wurden weitere 30 mg (0.18 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzu-
gefügt und das Gemisch eine weitere Stunde bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit
Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wur-
den einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, fil-
20

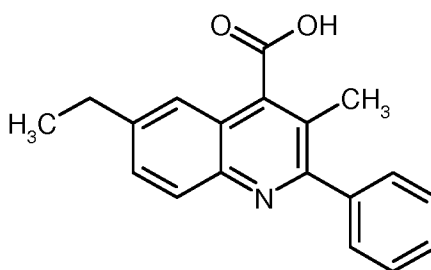
triert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingengt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 505 mg (92% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-8.0 (br. m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H),
5 7.98-7.59 (m, 3H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.26-7.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.05 min, m/z = 328 [M+H]⁺.

Beispiel 9A

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



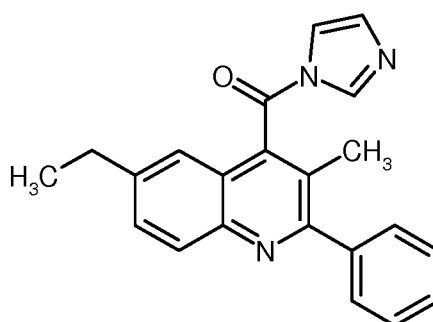
10 1.00 g (5.71 mmol) 5-Ethyl-7-indol-2,3-dion wurden in 15.5 ml Essigsäure vorgelegt und mit
766 mg (5.71 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C
gerührt. Anschließend wurden 5.2 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über
Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml
1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser
15 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 780 mg (46% d. Th., Reinheit 99%) der Titel-
verbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.63 min, m/z = 292 [M+H]⁺.

Beispiel 10A

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

- 64 -



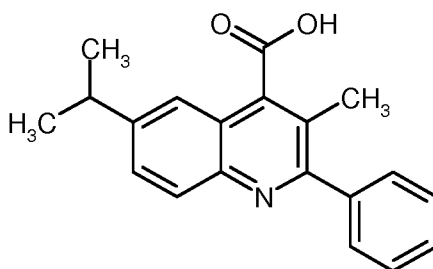
Zu einer Lösung von 640 mg (2.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A in 10 ml DMF wurden bei RT 392 mg (2.42 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 3.5 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, mit Wasser versetzt und drei-
 5 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 362 mg (46% d. Th., Reinheit 95%) der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.5-8.0 (br. m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.32 (br. s, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 2.76 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): *R*_t = 1.18 min, *m/z* = 342 [M+H]⁺.

Beispiel IIA

15 6-Isopropyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



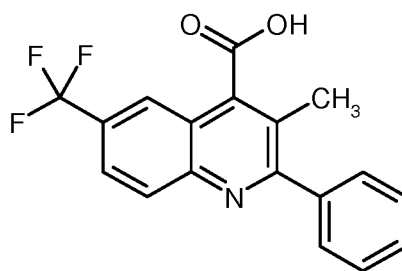
2.50 g (13.21 mmol) 5-isopropyl-7-indol-2,3-dion wurden mit 36 ml Essigsäure und 1.77 g (13.21 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C ge-
 20 rührt. Dann wurden 12 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 500 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewa-

schen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.04 g (31% d. Th., Reinheit 62%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.66$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

Beispiel 12A

5 3-Methyl-2-phenyl-6-(trifluormethyl)chinolin-4-carbonsäure

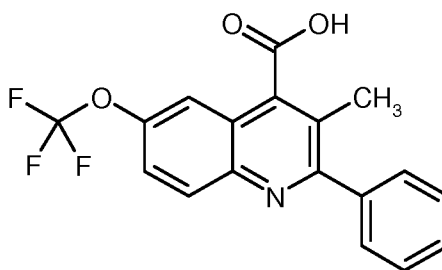


1.00 g (4.65 mmol) 5-(Trifluormethyl)-li7-indol-2,3-dion wurden mit 12.6 ml Essigsäure und 624 mg (4.65 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Dann wurden 4.2 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über
 10 Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.17 g (75% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.91$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 13A**

3-Methyl-2-phenyl-6-(trifluormethoxy)chinolin-4-carbonsäure



Zu einem Gemisch von 2.5 g (10.82 mmol) 5-(Trifluormethoxy)-li7-indol-2,3-dion in 25 ml Essigsäure wurden 1.45 g (10.82 mmol) 1-Phenylpropan-1-on gegeben. Nach 5 min Rühren bei 75°C
 20 wurde mit 8 ml konz. Salzsäure versetzt, und das Gemisch wurde 5 h bei 110°C weiter gerührt.

- 66 -

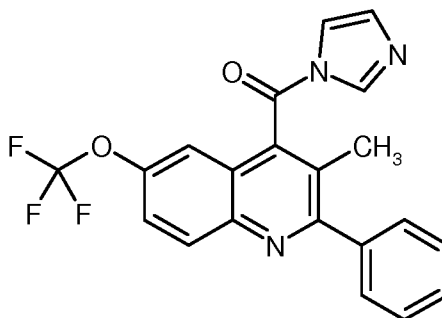
Nach Abkühlen auf RT und Stehenlassen über Nacht wurde das Gemisch unter Rühren in 500 ml 1 M Salzsäure eingetragen. Nach einigen Minuten wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 3.16 g (77% d. Th., Reinheit 92%) der Titelverbindung erhalten.

- 5 ¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.41 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 348 [M+H]⁺.

Beispiel 14A

(1*i*-Imidazol-1-yl)[3-methyl-2-phenyl-6-(trifluormethoxy)chinolin-4-yl]methanon



10

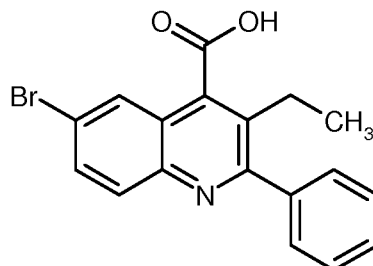
Zu einer Lösung von 1.50 g (3.97 mmol, Reinheit 92%) der Verbindung aus Beispiel 13A in 15 ml DMF wurden bei RT 709 mg (4.37 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 3 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurden weitere 709 mg (4.37 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugefügt, und das Gemisch wurde weitere 4 h bei 60°C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht bei RT wurde zunächst eine weitere Stunde bei 80°C gerührt. Danach wurden nochmals 709 mg (4.37 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde erneut für 4 h bei 100°C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht bei RT wurde das Gemisch unter Rühren in Eiswasser eingetragen und mittels 10%-iger wässriger Zitronensäure -Lösung auf pH 4 gestellt. Anschließend wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie vorgereinigt (100 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Das so erhaltene Produkt wurde in Pentan verrührt, und der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.28 g (81% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

- 25 ¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-8.0 (br. m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.21 (br. s, 1H), 2.26 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.15$ min, $m/z = 398$ $[M+H]^+$.

Beispiel 15A

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

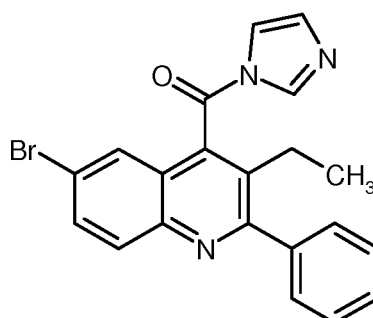


- 5 1.00 g (4.42 mmol) 5-Brom-1H-indol-2,3-dion wurden in 12.0 ml Essigsäure vorgelegt und mit 656 mg (4.42 mmol) 1-Phenylbutan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 4.0 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.20 g (55% d. Th., Reinheit 72%) der Titelverbindung erhalten.
- 10

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 0.88$ min, $m/z = 357$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16A

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



15

Zu einer Lösung von 500 mg (1.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A in 6 ml DMF wurden bei RT 250 mg (1.54 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 5 h bei 60°C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und Ethylacetat versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extra-

hiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 259 mg (45% d. Th., Reinheit 100%) der Titel-

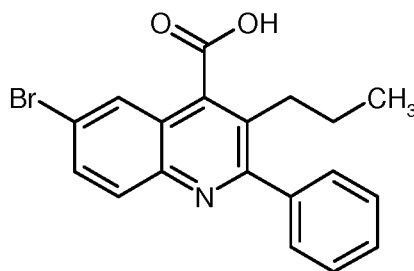
5 Verbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-7.5 (br. m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H, teilweise verdeckt), 0.81 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 406/408 [M+H]⁺.

10 Beispiel 17A

6-Brom-2-phenyl-3-propylchinolin-4-carbonsäure



300 mg (1.33 mmol) 5-Brom-17-indol-2,3-dion wurden in 3.6 ml Essigsäure vorgelegt und mit 237 mg (1.46 mmol) 1-Phenylpentan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C

15 gerührt. Anschließend wurden 1.2 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 246 mg (35% d. Th., Reinheit 70%) der Titel-

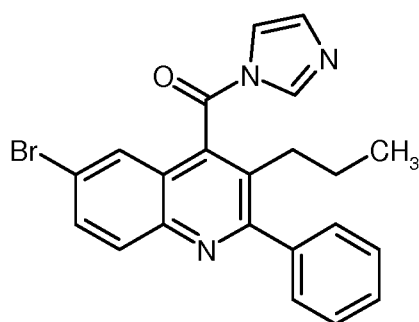
verbindung erhalten.

20 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 371 [M+H]⁺.

Beispiel 18A

(6-Brom-2-phenyl-3-propylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon

- 69 -



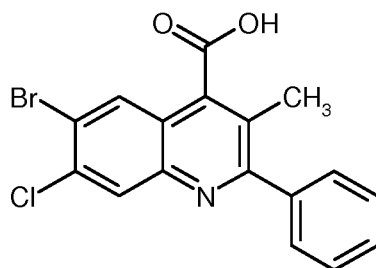
Zu einer Lösung von 500 mg (1.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A in 6 ml DMF wurden bei RT 241 mg (1.49 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 5 h bei 60°C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und Ethylacetat versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 355 mg (62% d. Th., Reinheit 100%) der Titel-
 5 Verbindung erhalten.
 10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.5-7.5 (br. m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.30-1.08 (m, 2H), 0.55 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 420/422 [M+H]⁺.

15 Beispiel 19A

6-Brom-7-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



Zu einem Gemisch von 521 mg (2.00 mmol) 5-Brom-6-chlor-7-indol-2,3-dion in 4.5 ml Essigsäure wurden 268 mg (2.00 mmol) Propiophenon gegeben. Nach 5 min Rühren bei 75°C wurde mit 20 1.5 ml konz. Salzsäure versetzt, und das Gemisch wurde 6 h bei 110°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Stehenlassen über Nacht wurde das Gemisch weitere 6 h bei 110°C gerührt.

- 70 -

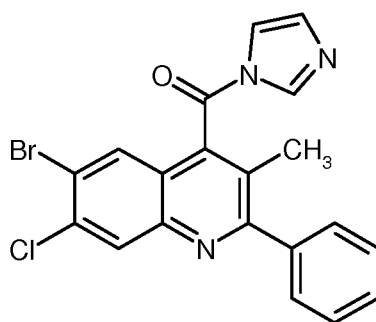
Danach wurde das Gemisch unter Rühren in 100 ml 1 N Salzsäure eingetragen. Nach einigen Minuten wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 612 mg (58% d. Th., Reinheit 71%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.45 (br. s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 376/378 [M+H]⁺.

Beispiel 20A

(6-Brom-7-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon



10 Zu einer Lösung von 608 mg (1.15 mmol, Reinheit 71%) der Verbindung aus Beispiel 19A in 3 ml DMF wurden bei RT 204 mg (1.26 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 8 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und Ethylacetat versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extra-
15 hiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ge-
waschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlor-
methan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel
20 Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 446 mg (86% d. Th., Reinheit 94%) der Titelver-
bindung erhalten.

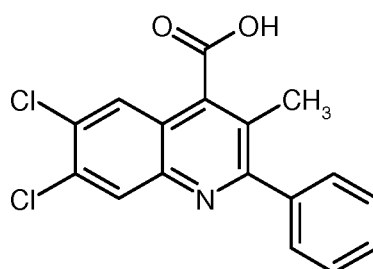
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-7.7 (br. m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72-
7.65 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.21 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.21 min, m/z = 426/428 [M+H]⁺.

Beispiel 21A

6,7-Dichlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

- 71 -



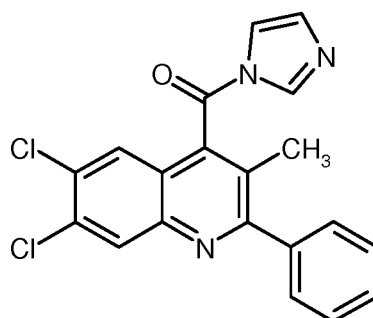
10.0 g (46.29 mmol) eines Regioisomerengemisches aus 4,5-Dichlor-1*H*-indol-2,3-dion und 5,6-Dichlor-1*H*-indol-2,3-dion [ca. 1:1, Darstellung beschrieben in *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (4), 935-946] wurden in 136 ml Essigsäure vorgelegt und mit 6.21 g (46.29 mmol) 1-Phenylpropan-1-on
 5 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Dann wurden 42 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig unter Rühren in Wasser eingetragen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mittels Säulenchromatographie vorgereinigt (Kieselgel, Laufmittel Ethylacetat/Methanol 10:1). Das so erhaltene Produktgemisch wurde in 120 ml eines Acetonitril/
 10 Methanol/Wasser/Trifluoressigsäure-Gemisches in der Wärme gelöst und mittels präparativer HPLC in die Regioisomere aufgetrennt [Säule: Kinetix C18, 5 μ m, 100 x 21.2 mm; Fluss: 25 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 1.0 ml; Temperatur: 35°C; Eluent: 45% Wasser / 50% Acetonitril / 5% Ameisensäure (1% in Wasser), isokratisch; Laufzeit: 4.3 min]. Es wurden 380 mg (2.2% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung sowie 300 mg (1.9% d. Th., Reinheit 100%) der
 15 regioisomeren Verbindung aus Beispiel 23A erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 14.54 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.99 min, m/z = 332 [M+H]⁺.

Beispiel 22A

20 (6,7-Dichlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon



- 72 -

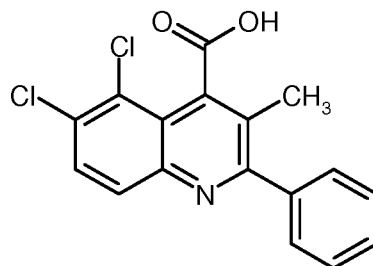
Zu einer Lösung von 328 mg (0.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A in 4.4 ml DMF wurden bei RT 320 mg (1.98 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (80 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, Biotage). Es wurden so 295 mg (70% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.25-6.25 (br. m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 3H), 7.21 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.19 min, m/z = 382 [M+H]⁺.

Beispiel 23A

5,6-Dichlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



15 Wie unter Beispiel 21A beschrieben, wurden aus 10.0 g (46.29 mmol) eines Regioisomerenmisches aus 4,5-Dichlor-7-indol-2,3-dion und 5,6-Dichlor-7-indol-2,3-dion (ca. 1:1) 300 mg (1.9% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

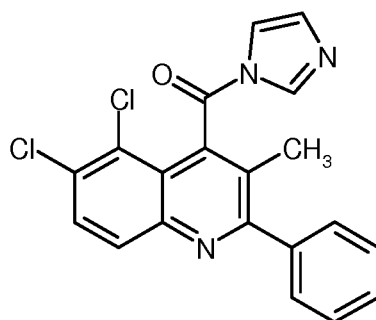
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58-7.43 (m, 5H), 2.29 (s, 3H).

20 LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 0.95 min, m/z = 332 [M+H]⁺.

Beispiel 24A

(5,6-Dichlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanon

- 73 -



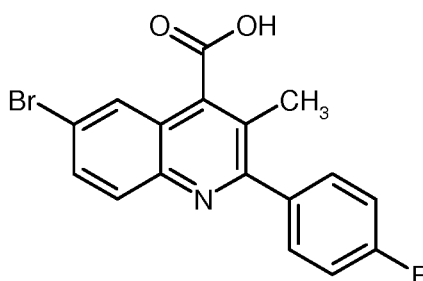
Zu einer Lösung von 274 mg (0.83 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A in 3.7 ml DMF wurden bei RT 268 mg (1.65 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch 3 h in einer Mikrowellenapparatur bei
 5 150°C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 268 mg (1.65 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol wurde das Gemisch nochmals 1 h in der Mikrowelle bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (80 g Kieselgel, Laufmittel
 10 Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 -> Ethylacetat/Methanol 10:1, Biotage). Es wurden 108 mg (32% d. Th., Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.0-7.0 (br. m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.28 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

15 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.17 min, m/z = 382 [M+H]⁺.

Beispiel 25A

6-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-carbonsäure



1.00 g (4.42 mmol) 5-Brom-1H-indol-2,3-dion wurden in 12.0 ml Essigsäure vorgelegt und mit
 20 673 mg (4.42 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)propan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min

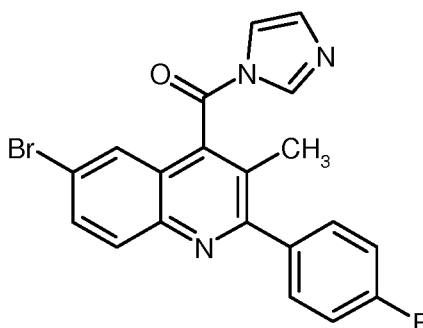
- 74 -

bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 4.0 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.29 g (73% d. Th., Reinheit 90%)
 5 der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.88$ min, $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Beispiel 26A

[6-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl] (1*ii*-imidazol-1-yl)methanon



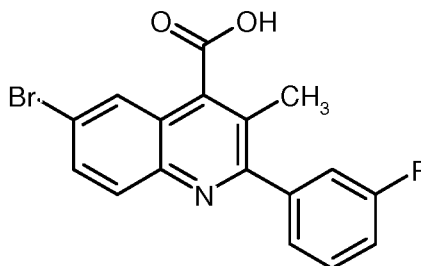
10 Zu einer Lösung von 500 mg (1.39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A in 6 ml DMF wurden bei RT 248 mg (1.53 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde zunächst 5 h bei 60°C Badtemperatur und dann 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 124 mg (0.76 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugefügt, und das Gemisch wurde nochmals 7 h bei
 15 60°C Badtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und Ethylacetat versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 402 mg (71% d. Th., Reinheit 100%) der
 20 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.5-7.5 (br. m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.13$ min, $m/z = 410/412$ $[M+H]^+$.

Beispiel 27A

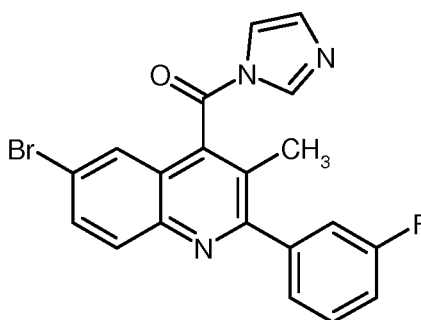
6-Brom-2-(3-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-carbonsäure



1.00 g (4.42 mmol) 5-Brom-1H-indol-2,3-dion wurden in 12.0 ml Essigsäure vorgelegt und mit
5 673 mg (4.42 mmol) 1-(3-Fluorphenyl)propan-1-ol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min
bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 4.0 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch
wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch
auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde
10 mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.20 g (63% d. Th., Reinheit 83%)
der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.94$ min, $m/z = 360$ $[M+H]^+$.**Beispiel 28A**

[6-Brom-2-(3-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]-(1H-imidazol-1-yl)methanon



15 Zu einer Lösung von 500 mg (1.39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A in 6 ml DMF wurden
bei RT 248 mg (1.53 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 7 h bei
60°C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und
Ethylacetat versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat
extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-
20 Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in

- 76 -

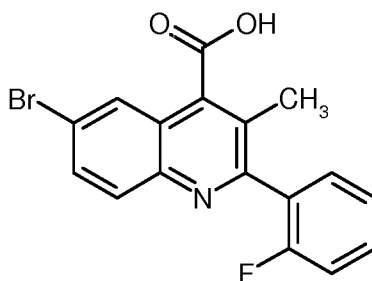
Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 344 mg (60% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-8.0 (br. m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H),
5 7.98 (dd, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 2.27-2.22 (m, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.16 min, m/z = 410/412 [M+H]⁺.

Beispiel 29A

6-Brom-2-(2-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-carbonsäure



10

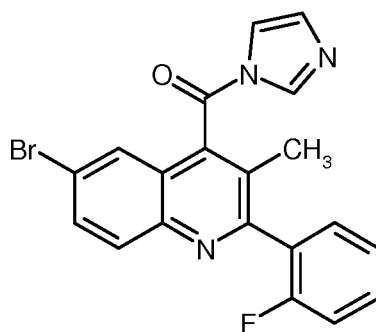
1.00 g (4.42 mmol) 5-Brom-1H-indol-2,3-dion wurden in 12.0 ml Essigsäure vorgelegt und mit
673 mg (4.42 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)propan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min
bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 4.0 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch
wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch
15 auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde
mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und dann mit Dichlormethan verrührt. Das
Lösungsmittel wurde abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 649 mg
(37% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.90 min, m/z = 360 [M+H]⁺.

Beispiel 30A

[6-Brom-2-(2-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl] (1H-imidazol-1-yl)methanon

- 77 -



Zu einer Lösung von 500 mg (1.39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 6 ml DMF wurden bei RT 248 mg (1.53 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben. Das Gemisch wurde 5 h bei 60°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden weitere

5 124 mg (0.77 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde 8 h bei 80°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden nochmals 162 mg (1.00 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 7 h bei 100°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden wieder 162 mg (1.00 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde wei-

10 tere 7 h bei 145°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden erneut 162 mg (1.00 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 7 h bei 145°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden abermals 162 mg (1.00 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 7 h bei 145°C Badtemperatur gerührt und anschließend 14 h bei RT stehen

15 gelassen. Danach schließlich wurde das Gemisch mit jeweils 25 ml Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit jeweils 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan auf-

20 genommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (100 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 405 mg (71% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

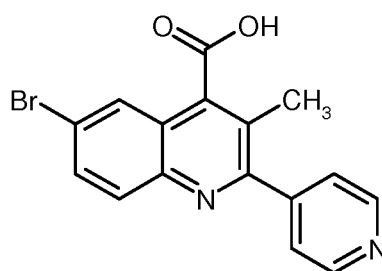
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.5-7.5 (br. m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 2.14 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 410/412 [M+H]⁺.

25 **Beispiel 31A**

6-Brom-3-methyl-2-(pyridin-4-yl)chinolin-4-carbonsäure

- 78 -

Methode A:

1.00 g (4.42 mmol) 5-Brom-li7-indol-2,3-dion wurden in 12.0 ml Essigsäure vorgelegt und mit 598 mg (4.42 mmol) 1-(Pyridin-4-yl)propan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 4.0 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde 16 h bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 17) gereinigt. Es wurden 200 mg (13% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.56 (br. s, 1H), 8.79-8.70 (m, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.45 min, m/z = 343/345 [M+H]⁺.

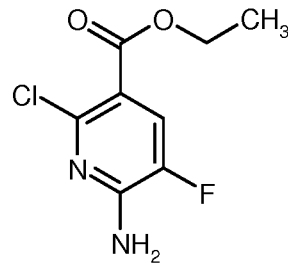
Methode B (allgemeine Versuchs Vorschrift):

Zu einer Lösung des entsprechenden Isatins (li7-Indol-2,3-dions) in Ethanol (Konzentration zwischen 0.5 und 0.75 M) wurden tropfenweise sechs Äquivalente einer 8.5 M wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung gegeben. Anschließend wurde ein Äquivalent 1-(Pyridin-4-yl)propan-1-on hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase durch Zusatz von Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser und Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die betreffende Zielverbindung wurde in einer Ausbeute von 35-70% d. Th. erhalten.

Beispiel 32A

Ethyl-6-amino-2-chlor-5-fluornicotinat

- 79 -



Ein Gemisch von 5.00 g (21.00 mmol) Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat [beschrieben in US 2008/0171732, Example 44 (b)] und 105 ml (210 mmol) einer 2 M Lösung von Ammoniak in Ethanol wurde auf 5 Mikrowellengefäße verteilt und 1.5 h in einer Mikrowellenapparatur auf 120°C er-

5 hitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Es wurde einmal mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase danach einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit dem Rohprodukt eines analog durchgeführten Experiments [eingesetzte Menge an Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat 1.00 g (4.20 mmol)] vereinigt. Dieses Material

10 wurde dann mittels präparativer HPLC gereinigt [Säule: Daicel C18 Bio Spring Column, 10 µm, 300 x 100 mm; Fluss: 250 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 20 ml; Temperatur: 22°C; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient]. Es wurden 2.60 g der Titelverbindung erhalten (Reinheit 100%, 47% d. Th. bezogen auf insgesamt 6.0 g Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat). Außerdem

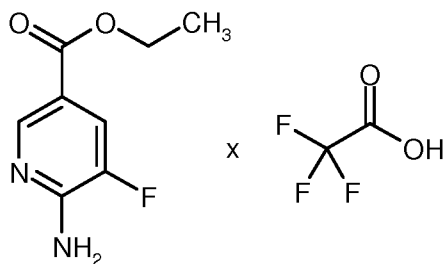
15 wurden 290 mg der isomeren Verbindung Ethyl-2-amino-6-chlor-5-fluornicotinat erhalten (Reinheit 100%, 5% d. Th. bezogen auf insgesamt 6.0 g Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.80 (d, 1H), 7.49 (br. s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 0.82 min, m/z = 219 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 33A**

Ethyl-6-amino-5-fluornicotinat-Trifluoressigsäuresalz



- 80 -

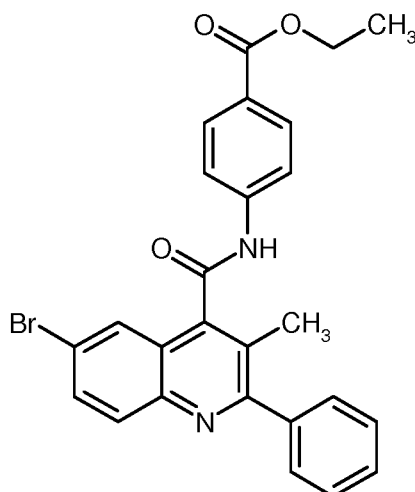
Ein unter Argon angesetztes Gemisch von 500 mg (2.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A, 100 mg (94 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) und 324 mg (3.20 mmol) Triethylamin in 20 ml Ethanol wurde 6 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Anschließend wurden weitere 100 mg (94 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) und 324 mg (3.20 mmol) Triethylamin hinzugegeben, und es wurde weitere 16 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Danach wurden nochmals 100 mg (94 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) und 324 mg (3.20 mmol) Triethylamin hinzugefügt, und es wurde erneut 6 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Danach wurde das Gemisch über Kieselgur filtriert und der Filtrückstand mit Ethanol und Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 16) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingengt und schließlich im Vakuum getrocknet. Es wurden 555 mg (81% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.37-8.35 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.4-5.5 (br. m, ~2H), 4.25 (q, 2H), 1.29 (t, 3H).

LC/MS (Methode 2, ESIPos): R_t = 1.83 min, m/z = 185 [M+H]⁺.

Beispiel 34A

Ethyl-4-[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonylamino]benzoat



20

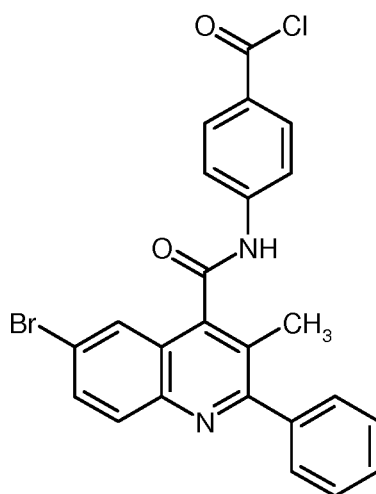
300 mg (0.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden mit 16 ml Dichlormethan und dann mit 0.19 ml (1.40 mmol) 1-Chlor-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und dann mit 0.21 ml (2.63 mmol) Pyridin und 145 mg (0.88 mmol) Ethyl-

4-aminobenzoat, gelöst in 4 ml Dichlormethan, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 30 min bei 50°C und danach 90 min bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 177 mg (41% d. Th., Reinheit 100%) der
5 Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.31$ min, $m/z = 489/491$ $[M+H]^+$.

Beispiel 35A

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



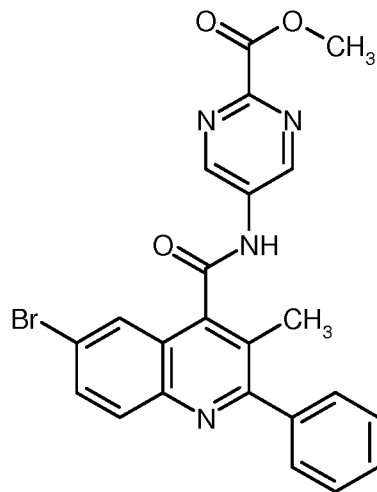
10 Zu einer Suspension von 200 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 5 ml Dichlormethan wurden nacheinander ein Tropfen DMF und langsam 110 mg (0.87 mmol) Oxalylchlorid gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurden weitere 59 mg (0.46 mmol) Oxalylchlorid hinzugefügt, und das Gemisch wurde nochmals 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde in einer Reinheit
15 von 98% laut LC/MS erhalten (die analytische Probe wurde mit Methanol gequench).

LC/MS (Methode 3, ESIpos): $R_t = 1.52$ min, $m/z = 475/477$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$.

Beispiel 36A

Methyl-5-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]pyrimidin-2-carboxylat

- 82 -



150 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 59 mg (0.38 mmol) Methyl-5-amino-
 pyrimidin-2-carboxylat wurden in 3 ml DMF gelöst. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt.
 Anschließend wurden 64 mg (0.57 mmol) Kalium-tert.-butylat hinzugegeben, und das Reaktions-
 5 gemisch wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Danach wurde das Gemisch ohne weitere Auf-
 arbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-
 Wasser-Gemisches wurde der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 23 mg
 (12% d. Th., Reinheit 95%) der Titelverbindung erhalten.

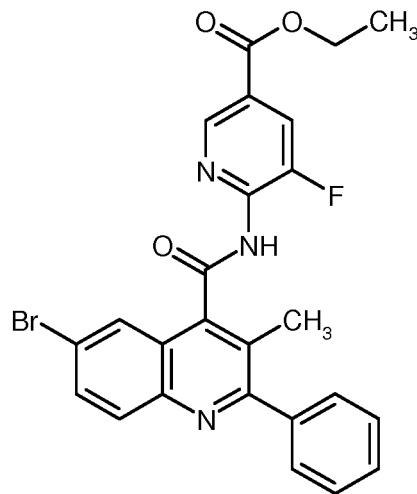
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.63 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H),
 10 7.95 (dd, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.05 min, m/z = 477/479 [M+H]⁺.

Beispiel 37A

Ethyl-6-[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino-5-fluornicotinat

- 83 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 152 mg (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A in 2 ml DMF wurden bei RT 114 mg (1.02 mmol) Kalium-teri. -butylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 29 mg (0.26 mmol) Kalium-teri. -butylat in kleinen Portionen hinzugegeben und es wurde nochmals 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Es wurden 195 mg (74% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

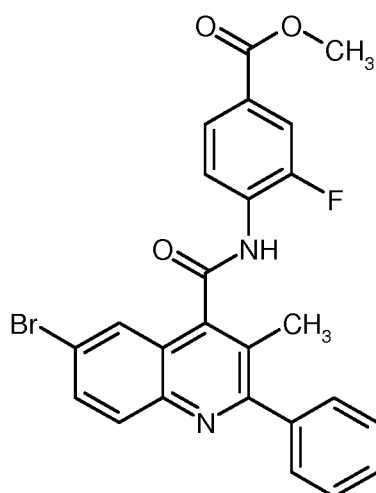
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.66 (s, 1H), 8.89 (br. s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.09-7.91 (m, 3H), 7.67-7.49 (m, 5H), 4.39 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.18 min, m/z = 508/510 [M+H]⁺.

Beispiel 38A

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

- 84 -



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

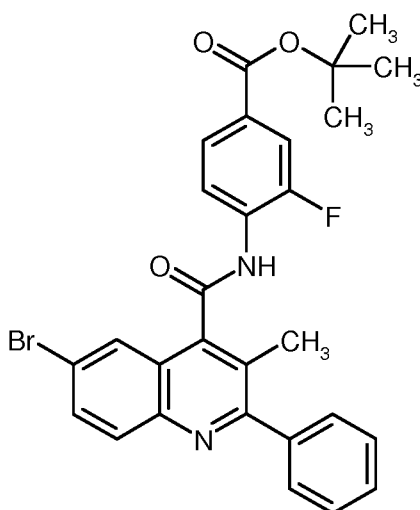
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.27 min, m/z = 493/495 [M+H]⁺.

Beispiel 39A

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

- 85 -



Zu einem Gemisch von 1.00 g (2.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 50 ml THF wurden 912 mg (4.17 mmol) *tert*-Butyl-trichloracetimidat und 59 mg (0.42 mmol) Bortrifluorid-Diäthyl-ether-Komplex gegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere

5 912 mg (4.17 mmol) *tert*-Butyl-trichloracetimidat hinzugefügt und das Gemisch nochmals 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde das Gemisch mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, fil-

10 Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Es wurden 939 mg (84% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

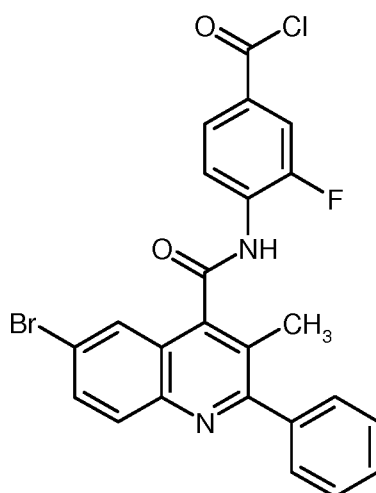
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

15 LC/MS (Methode 1, ES/pos): R_t = 1.41 min, m/z = 535/537 [M+H]⁺.

Beispiel 40A

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

- 86 -

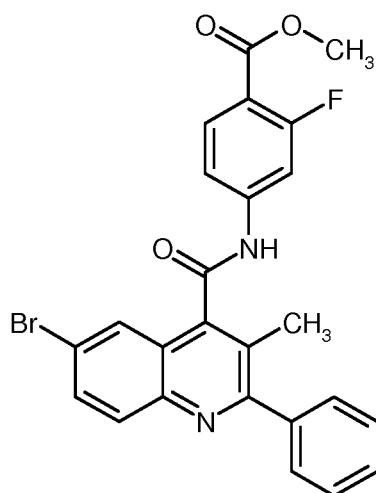


Zu einer Suspension von 250 mg (0.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 2.5 ml Dichlormethan wurden nacheinander ein Tropfen DMF und langsam 110 mg (0.87 mmol) Oxalylchlorid gegeben. Nach Verdünnen mit weiteren 2.5 ml Dichlormethan und 1 h Rühren bei RT wurde das
 5 Gemisch eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde in einer Reinheit von 94% laut LC/MS erhalten (die analytische Probe wurde mit Methanol gequench).

LC/MS (Methode 3, ESIpos): $R_t = 1.55$ min, $m/z = 493/495$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$.

Beispiel 41A

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



10

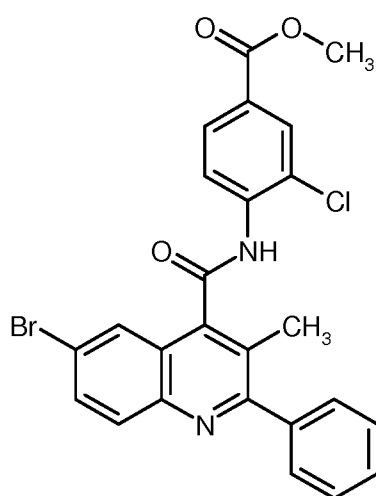
300 mg (0.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden mit 3 ml Dichlormethan und dann mit 0.19 ml (1.40 mmol) 1-Chlor-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und dann mit 0.21 ml (2.63 mmol) Pyridin und 148 mg (0.88 mmol)

Methyl-4-amino-2-fluorbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 3 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 124 mg (23% d. Th., Reinheit 81%) der Titelverbindung erhalten.

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

Beispiel 42A

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



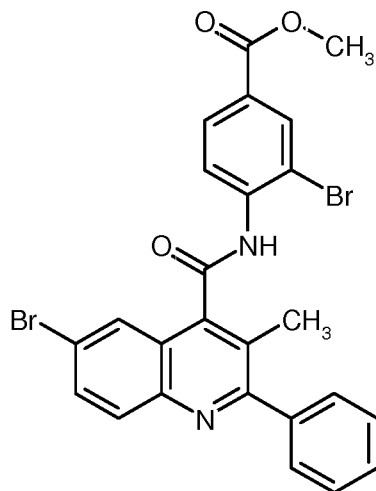
- Zu einer Lösung von 1.50 g (3.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 710 mg (3.82 mmol)
- 10 Methyl-4-amino-3-chlorbenzoat in 15 ml DMF wurden bei RT 430 mg (3.82 mmol) Kalium-teri-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden nochmals 215 mg (1.91 mmol) Kalium-teri-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben und es wurde weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch unter Rühren in 40 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung eingetragen, woraufhin ein Feststoff ausfiel.
- 15 Nach Verdünnen mit Wasser wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (100 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Es wurden 1.60 g (80% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 3H), 8.07-8.02 (m, 2H),
- 20 7.94 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.32$ min, $m/z = 509/511$ $[M+H]^+$.

Beispiel 43A

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



Zu einer Lösung von 200 mg (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 129 mg (0.56
 5 mmol) Methyl-4-amino-3-brombenzoat in 2 ml DMF wurden bei RT 57 mg (0.51 mmol) Kalium-
 ier.-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. An-
 schließend wurden nochmals 29 mg (0.26 mmol) Kalium-feri.-butylat in kleinen Portionen hinzu-
 gegeben und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 4 ml einer
 10%-igen wässrigen Zitronensäure -Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethyl-
 10 acetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natrium-
 chlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rück-
 stand wurde mittels Säulenchromatographie vorgereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/
 Ethylacetat 85:15, Biotage) und anschließend mittels präparativer HPLC (Methode 5) nachgerei-
 nigt. Es wurden 145 mg (51% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

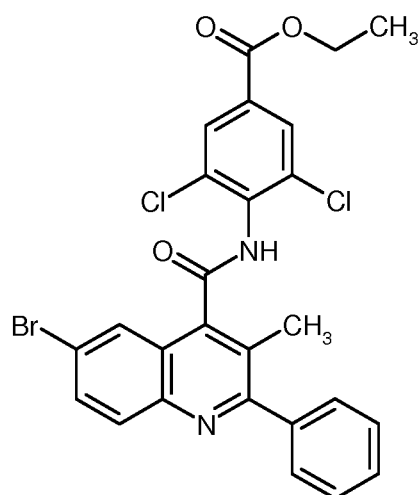
15 ¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.91 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10-8.07 (m,
 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s,
 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.33 min, m/z = 553/555/557 [M+H]⁺.

Beispiel 44A

20 Ethyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3,5-dichlorbenzoat

- 89 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 119 mg (0.51 mmol) Ethyl-4-amino-3,5-dichlorbenzoat in 2 ml DMF wurden bei RT 57 mg (0.51 mmol) Kalium-
 5 ieributylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden nochmals 29 mg (0.26 mmol) Kalium-feri-butylat in kleinen Portionen hinzu-
 gegeben und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und bis auf ein Restvolumen an wäss-
 10 riger Phase eingeeengt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 76 mg (24% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung er-
 halten.

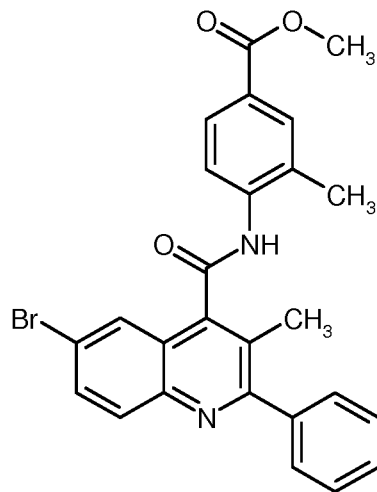
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 4.38 (q, 2H), 2.58 (s, 3H, teilweise verdeckt), 1.36 (t, 3H).

15 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.41 min, m/z = 557/559/561 [M+H]⁺.

Beispiel 45A

Methyl-4-{{(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl}amino }-3-methylbenzoat

- 90 -

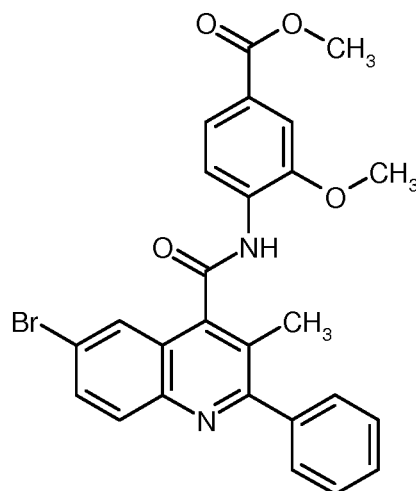


- 300 mg (0.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A wurden mit 3 ml Dichlormethan und dann mit 0.19 ml (1.40 mmol) 1-Chlor-/V,V,2-trimethylprop-1-en-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und dann mit 0.21 ml (2.63 mmol) Pyridin und 145 mg (0.88 mmol) Methyl-4-amino-3-methylbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 3 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 128 mg (25% d. Th., Reinheit 84%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.27$ min, $m/z = 489/491$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 46A**

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



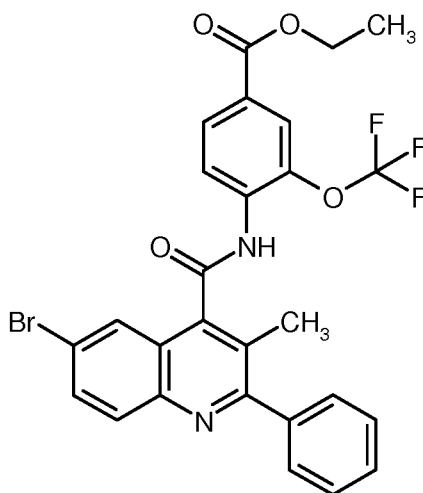
Zu einer Lösung von 820 mg (2.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 379 mg (2.09 mmol) Methyl-4-amino-3-methoxybenzoat in 8 ml DMF wurden bei RT 235 mg (2.09 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden nochmals 117 mg (1.05 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben und es wurde weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch unter Rühren in 20 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung eingetragen, woraufhin ein Feststoff ausfiel. Nach Verdünnen mit Wasser wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Es wurden 709 mg (67% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 505/507 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 47A**

Ethyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-(trifluormethoxy)benzoat



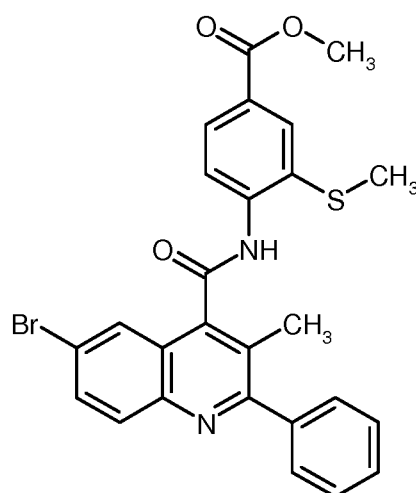
150 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 95 mg (0.38 mmol) Ethyl-4-amino-3-(trifluormethoxy)benzoat wurden in 3 ml DMF gelöst. Es wurden 86 mg (0.76 mmol) Kalium-*tert*-butylat hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Danach wurden weitere 22 mg (0.19 mmol) Kalium-*tert*-butylat langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und dann ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches wurde der Rückstand

über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 75 mg (34% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.38$ min, $m/z = 573/575$ $[M+H]^+$.

Beispiel 48A

- 5 Methyl-4-{ [(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino }-3-(methylsulfanyl)benzoat



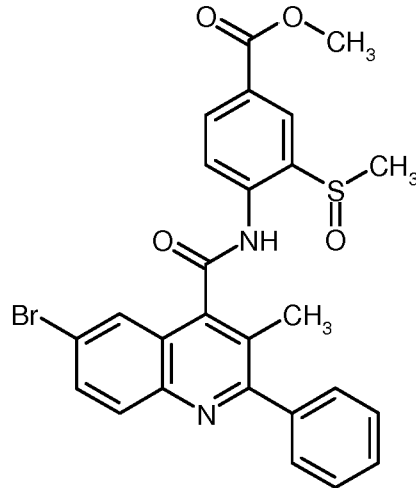
Zu einer Lösung von 500 mg (1.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 267 mg (1.28 mmol, Reinheit 94%) Methyl-4-amino-3-(methylsulfanyl)benzoat [beschrieben in *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35 (5), 520-524] in 5 ml DMF wurden bei RT 144 mg (1.28 mmol) Kalium-feri.-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 72 mg (0.64 mmol) Kalium-feri.-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 10 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Es wurden 418 mg (61% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.73 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.27$ min, $m/z = 521/523$ $[M+H]^+$.

Beispiel 49A

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



Zu einer Lösung von 150 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A in 3 ml Dichlormethan
 5 wurden 71 mg (0.29 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure gegeben und das Gemisch 5 min
 bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 20 mg (0.08 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure hinzu-
 gegeben, und das Gemisch wurde weitere 5 min bei RT gerührt. Danach wurden erneut 20 mg
 (0.08 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure hinzugefügt, und das Gemisch wurde nochmals 5 min bei RT
 10 gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril auf-
 genommen und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen
 Fraktionen wurden eingengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut
 eingengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 150 mg (97% d. Th., Reinheit 100%) der
 Titelverbindung erhalten.

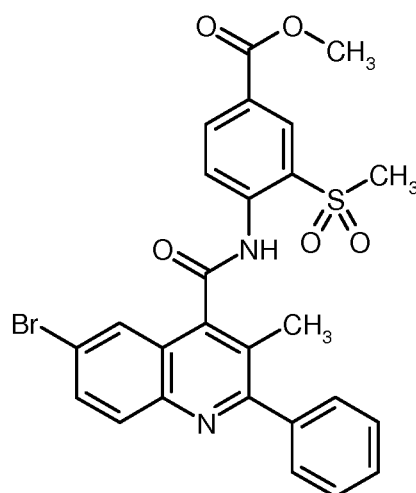
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.24 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09-8.04
 15 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.92
 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.13 min, m/z = 537/539 [M+H]⁺.

Beispiel 50A

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

- 94 -

Methode A:

Zu einer Lösung von 150 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A in 3 ml Dichlormethan wurden 141 mg (0.58 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure gegeben. Das Gemisch wurde
 5 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 5 ml 1 M Natronlauge versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 106 mg (61% d. Th., Reinheit 92%) der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42-8.32 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 3H, verdeckt).

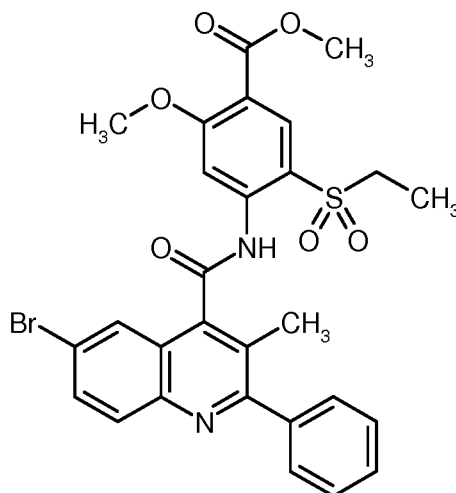
LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.23 min, m/z = 553/555 [M+H]⁺.

Methode B:

15 Zu einer Lösung von 1.00 g (1.86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A in 20 ml Dichlormethan wurden 917 mg (3.72 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 35 ml 1 M Natronlauge versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
 20 net, filtriert und eingengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 881 mg (67% d. Th., Reinheit 78%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 51A

Methyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzoat



5 Zu einer Lösung von 200 mg (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 139 mg (0.51 mmol) Methyl-4-amino-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzoat in 2 ml DMF wurden bei RT 57 mg (0.51 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 29 mg (0.26 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben und es wurde nochmals 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das

10 Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und bis auf ein Restvolumen an wässriger Phase eingengt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 235 mg (77% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

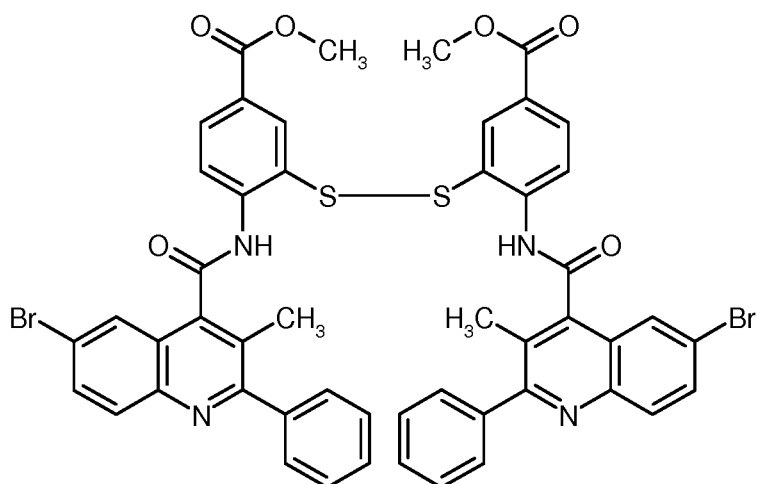
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.61 (s, 1H), 8.25 (br. s, 2H), 8.18 (br. s, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.50 (s, 3H, verdeckt), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.32 min, m/z = 597/599 [M+H]⁺.

Beispiel 52A

20 Dimethyl-3,3'-disulfandiylbis(4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-benzoat)

- 96 -



Zu einem Gemisch von 2.24 g (4.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A und 1.38 g (12.92 mmol) 2,6-Dimethylpyridin in 18.5 ml Acetonitril wurden bei -20°C 2.63 g (12.50 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei -10°C bis 0°C gerührt.

5 Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingengt, und der Rückstand wurde bei 0°C mit 14 ml eines auf 0°C gekühlten und entgasteten Gemisches aus Methanol und Triethylamin (1:1) versetzt. Anschließend wurde 30 min bei RT gerührt und dann die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 4 ml eines Gemisches aus Methanol und 6 M Salzsäure versetzt und 20 min bei 50°C gerührt. Anschließend wurde eingengt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und das Gemisch einmal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde

10 einmal mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, auf 10 g neutrales Aluminiumoxid aufgezogen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3,

15 Biotage, mit Vorsäule). Es wurden Fraktionen erhalten, die die Titelverbindung enthielten, sowie weitere Fraktionen, die die als Beispiel 72A aufgeführte Verbindung als Nebenprodukt der Reaktion enthielten. Die Fraktionen, die die Titelverbindung enthielten, wurden eingengt und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden so 608 mg (13% d. Th., Reinheit ca. 90%) der Titelverbindung erhalten.

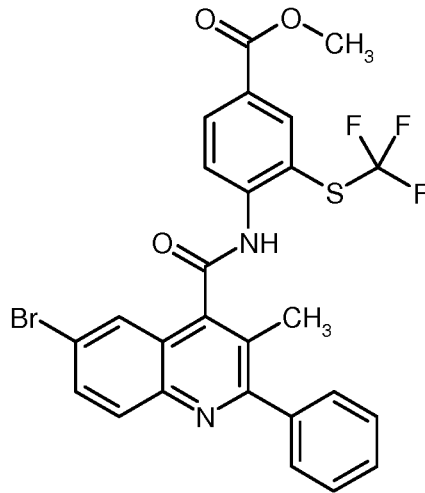
20 LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.59$ min, $m/z = 1011/1013/1015$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die Fraktionen, die die als Beispiel 72A aufgeführte Verbindung enthielten, wurden eingengt und mittels präparativer HPLC nachgereinigt (Säule: Sunfire C18, $5\ \mu\text{m}$, 100 mm x 30 mm; Eluent: Wasser/ Acetonitril/2% Ameisensäure in Wasser; Gradient: 50:30:20 \rightarrow 5:90:5, 10 min; Injektionsvolumen: 1.0 ml; Fluss: 75 ml/min; Temperatur: 40°C ; Detektion: 210 nm). Es wurden 210 mg

25 (9% d. Th., Reinheit 100%) des Nebenprodukts erhalten (Analytik siehe unter Beispiel 72A).

Beispiel 53A

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



- 5 Zu einem Gemisch von 300 mg (0.30 mmol, Reinheit 90%) der Verbindung aus Beispiel 52A in 3 ml DMF wurden 105 mg (0.89 mmol) Natriumhydroxymethansulfonat (Rongalit™) gegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 196 mg (0.59 mmol) 3,3-Dimethyl-1-(trifluormethyl)-1,2-benziodoxol hinzugefügt, und das Gemisch wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC
- 10 (Methode 5) gereinigt. Es wurden 140 mg (91% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.40$ min, $m/z = 575/577$ $[M+H]^+$.

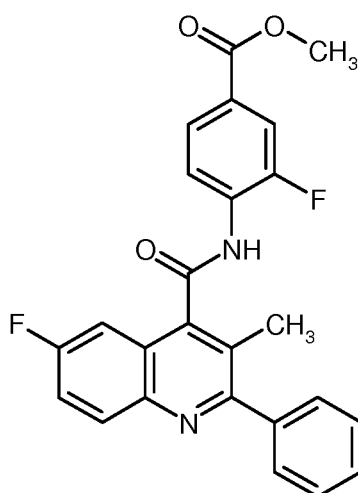
Aus einem analog durchgeführten Experiment wurde das folgende $^1\text{H-NMR}$ der Titelverbindung erhalten [eingesetzte Menge an Verbindung aus Beispiel 52A: 100 mg (0.10 mmol)]:

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Beispiel 54A

Methyl-3-fluor-4-[[[(6-fluor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]benzoat

- 98 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 102 mg (0.60 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2.5 ml DMF wurden bei RT 68 mg (0.60 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt.

5 Anschließend wurden weitere 34 mg (0.31 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugefügt und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde

10 mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Es wurden 198 mg (76% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

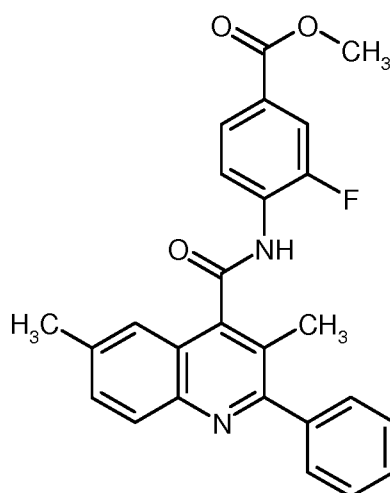
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.07 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.16 min, m/z = 433 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 55A**

Methyl-4-[[3,6-dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoat

- 99 -



- Zu einer Lösung von 200 mg (0.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 103 mg (0.61 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2.4 ml DMF wurden bei RT 69 mg (0.61 mmol) Kalium-
 5 ieri.-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 34 mg (0.30 mmol) Kalium-feri.-butylat in kleinen Portionen hin-
 zugefügt und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurden 21 mg (0.12 mmol) Methyl-
 4-amino-3-fluorbenzoat sowie 14 mg (0.12 mmol) Kalium-ieri. -butylat hinzugegeben, und das Ge-
 10 misch wurde nochmals 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure -Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethyl-
 acetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-
 Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wur-
 de mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen
 wurden eingengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingengt
 und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 134 mg (47% d. Th., Reinheit 92%) der Titelverbin-
 15 dung erhalten.

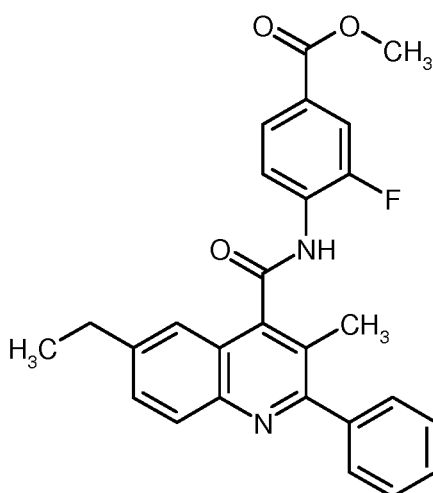
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H),
 7.84 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.16 min, m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 56A

- 20 Methyl-4-[[[6-ethyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat

- 100 -



- Zu einer Lösung von 200 mg (0.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 99 mg (0.59 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF wurden bei RT 66 mg (0.59 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt.
- 5 Anschließend wurden weitere 29 mg (0.26 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugefügt und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurden 40 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A sowie 20 mg (0.12 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zwei-
- 10 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkt-
- 15 haltigen Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingeeengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 195 mg (69% d. Th., Reinheit 91%) der Titelverbindung erhalten.

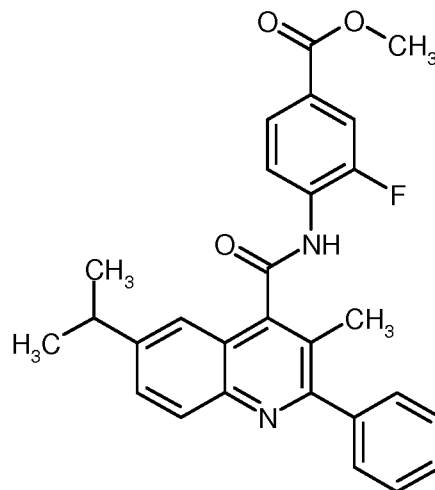
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 3H), 2.84 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 443 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 57A**

Methyl-3-fluor-4-[[[6-isopropyl-3-methyl-2-phenylquinolin-4-yl]carbonyl]amino]benzoat

- 101 -

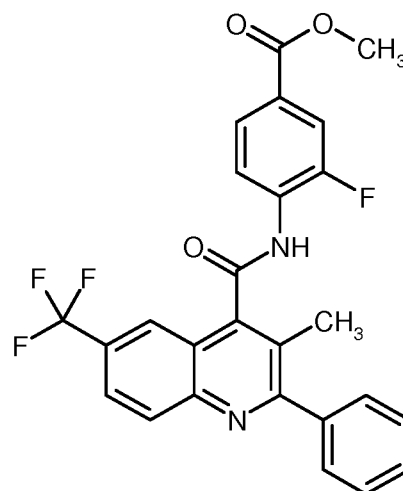


- 670 mg (2.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel IIA wurden mit 3 ml Dichlormethan und dann mit 0.46 ml (3.51 mmol) 1-Chlor-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und danach mit 0.53 ml (6.55 mmol) Pyridin und 371 mg (2.19 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 108 mg (10% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.32$ min, $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

10 Beispiel 58A

Methyl-3-fluor-4-({[3-methyl-2-phenyl-6-(trifluormethyl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoat



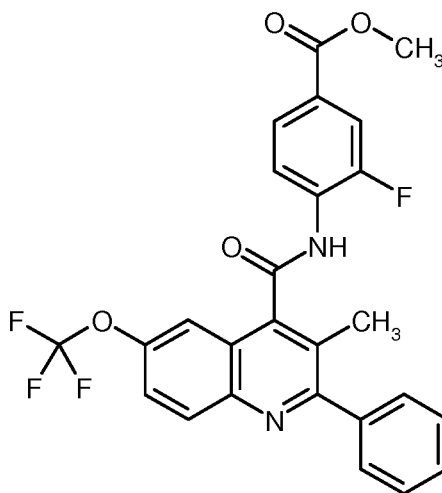
300 mg (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A wurden mit 2 ml Dichlormethan und dann mit 0.19 ml (1.45 mmol) 1-Chlor-AyV,2-trimethylprop-1-en-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und danach mit 0.22 ml (2.72 mmol) Pyridin und 153 mg (0.91 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 60°C gerührt. Nach

5 Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 105 mg (20% d. Th., Reinheit 83%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.91$ min, $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

Beispiel 59A

10 Methyl-3-fluor-4-({[3-methyl-2-phenyl-6-(trifluormethoxy)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoat



Zu einer Lösung von 200 mg (0.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A und 85 mg (0.50 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF wurden bei RT 56 mg (0.50 mmol) Kalium-teri-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt.

15 Anschließend wurden weitere 28 mg (0.26 mmol) Kalium-teri-butylat in kleinen Portionen hinzugefügt und es wurde weitere 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde

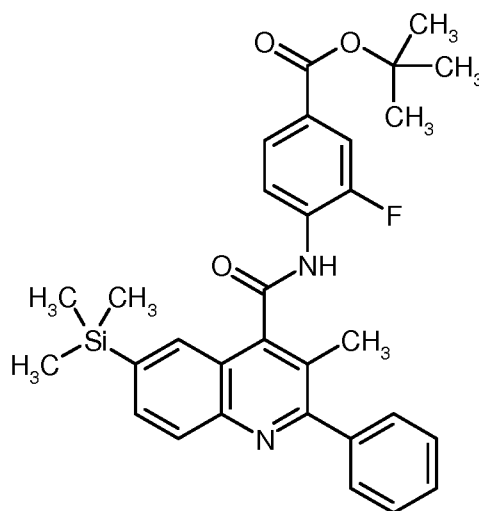
20 mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 85:15, Biotage). Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingeeengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 166 mg (60% d. Th., Reinheit 91%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.44 (m, 4H), 6.77 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.26 min, m/z = 499 [M+H]⁺.

5 Beispiel 60A

ier.-Butyl-3-fluor-4-([3-methyl-2-phenyl-6-(trimethylsilyl)chinolin-4-yl]carbonyl)amino)benzoat



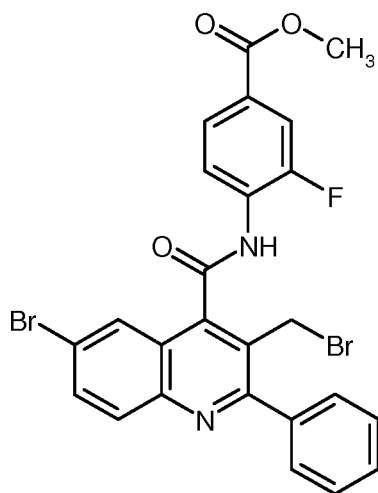
Zu einem Gemisch von 214 mg (0.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A und 64 mg (0.44 mmol) Hexamethyldisilan in einem Gemisch aus 1 ml Toluol und 1 ml Wasser wurden 7 mg (0.02 mmol) Allylpalladiumchlorid-Dimer, 11 mg (0.04 mmol) (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphan, 19 mg (0.48 mmol) Natriumhydroxid sowie 14 mg (0.044 mmol) Tetrabutylammoniumbromid gegeben. Das Gemisch wurde 5 h bei 100°C gerührt und danach 14 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurden weitere 64 mg (0.44 mmol) Hexamethyldisilan, 7 mg (0.02 mmol) Allylpalladiumchlorid-Dimer sowie 11 mg (0.04 mmol) (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphan hinzugefügt, und das Gemisch wurde nochmals 7 h bei 100°C gerührt. Nach anschließendem dreitägigen Stehenlassen bei RT wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat rückextrahiert, und die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingeeengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden so 39 mg (18% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 0.32 (s, 9H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.51 min, m/z = 529 [M+H]⁺.

5 Beispiel 61A

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



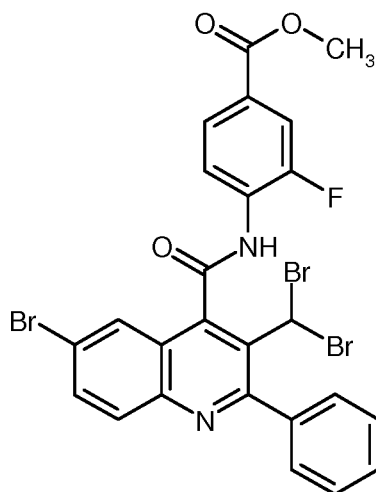
Zu einer Lösung von 1.07 g (2.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A in 10 ml Acetonitril unter Argon wurden bei RT 463 mg (2.60 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) und 36 mg (0.22 mmol) 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) gegeben, und das Gemisch wurde auf 80°C Badtemperatur erhitzt. Sodann wurden 10 ml Tetrachlorkohlenstoff hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei 80°C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurden weitere 232 mg (1.30 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) sowie 21 mg (0.13 mmol) 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) hinzugefügt, und das Gemisch wurde weitere 8 h bei 80°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der vorhandene Feststoff abfiltriert und zweimal mit 2 ml Acetonitril gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffs im Vakuum wurden 656 mg (44% d. Th., Reinheit 84%) einer ersten Charge der Titelverbindung erhalten. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand zusammen mit einem analog erhaltenen Rückstand aus einem vorhergehenden Experiment [eingesetzte Menge an Verbindung aus Beispiel 38A: 100 mg (0.20 mmol)] mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1). Es wurden so 260 mg einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten (Reinheit 90%, 17% d. Th. bezogen auf insgesamt 1.17 g (2.37 mmol) eingesetzter Menge an Verbindung aus Beispiel 38A). Darüber hinaus wurden als Nebenprodukt der Reaktion 194 mg (10% d. Th, Reinheit 70%) der Verbindung aus Beispiel 62A erhalten (siehe dort).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.23 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.10-8.01 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 4.73 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 571/573/575 [M+H]⁺.

Beispiel 62A

- 5 Methyl-4-({[6-brom-3-(dibrommethyl)-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat



Die Titelverbindung (194 mg, Reinheit 70%) wurde als Nebenprodukt der in Beispiel 61A beschriebenen Umsetzung erhalten.

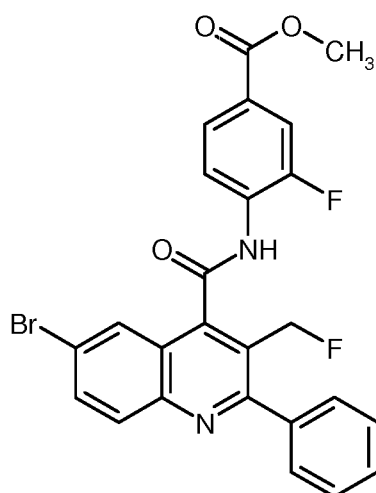
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.65-7.59 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 649/651/653/655 [M+H]⁺.

Beispiel 63A

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

- 106 -



Zu einem Gemisch von 232 mg (0.37 mmol, Reinheit 90%) der Verbindung aus Beispiel 61A in 18 ml Acetonitril unter Argon wurden 130 mg (1.02 mmol) Silberfluorid gegeben, und das Gemisch wurde 1.5 h bei 80°C Badtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit
5 jeweils 100 ml Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, Biotage). Es wurden so 77 mg (41% d. Th., Reinheit
10 100%) der Titelverbindung erhalten.

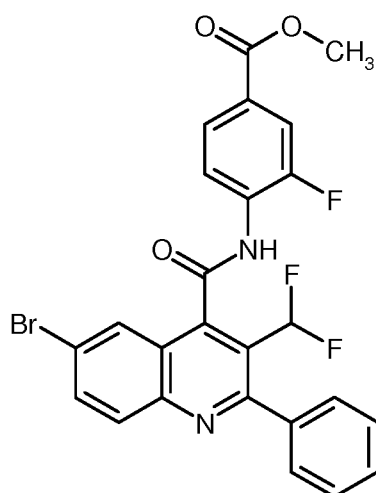
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.19 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 511/513 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 64A**

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

- 107 -



Zu einem Gemisch von 170 mg (0.18 mmol, Reinheit 70%) der Verbindung aus Beispiel 62A in 6 ml Acetonitril unter Argon wurden 93 mg (0.73 mmol) Silberfluorid gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei 80°C Badtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit jeweils
 5 50 ml Ethylacetat und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, Biotage). Es wurden so 28 mg (27% d. Th., Reinheit
 10 95%) der Titelverbindung erhalten.

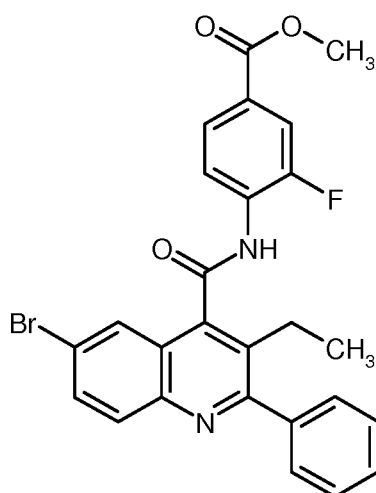
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 5H), 7.08 (t, 1H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 529/531 [M+H]⁺.

Beispiel 65A

15 Methyl-4-[[[6-brom-3-ethyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat

- 108 -



Zu einer Lösung von 238 mg (0.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 99 mg (0.59 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2.3 ml DMF unter Argon wurden 0.88 ml (0.88 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 40 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 4:1, Biotage). Es wurden 206 mg (69% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

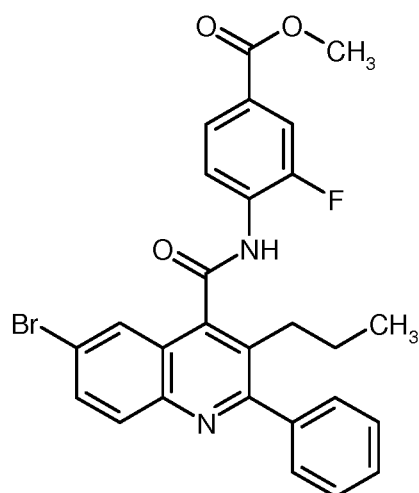
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.13 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.06-7.89 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 7.60-7.49 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.91-2.76 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.27 min, m/z = 507/509 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 66A**

Methyl-4-[[6-brom-2-phenyl-3-propylchinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoat

- 109 -



Zu einer Lösung von 170 mg (0.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A und 68 mg (0.40 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF unter Argon wurden 0.61 ml (0.61 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 40 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, Biotage). Es wurden 151 mg (72% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

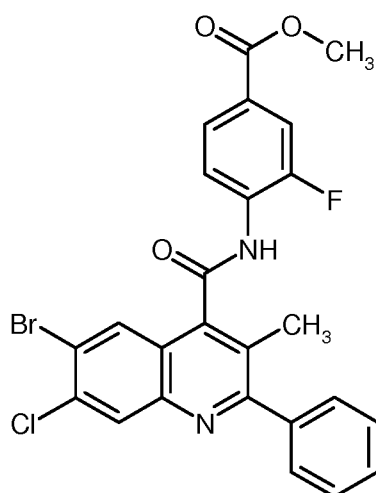
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.59-7.50 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 1.47-1.30 (m, 2H), 0.67 (t, 3H).

15 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.31 min, m/z = 521/523 [M+H]⁺.

Beispiel 67A

Methyl-4-[[[6-brom-7-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat

- 110 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A und 87 mg (0.52 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 1 ml DMF unter Argon wurden bei RT 53 mg (0.47 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei
 5 RT gerührt. Anschließend wurden weitere 26 mg (0.24 mmol) Kalium-*tert*-butylat in kleinen Portionen hinzugefügt und es wurde nochmals 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt und mit 6 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde dann in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie
 10 gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, Biotage). Es wurden 74 mg (30% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

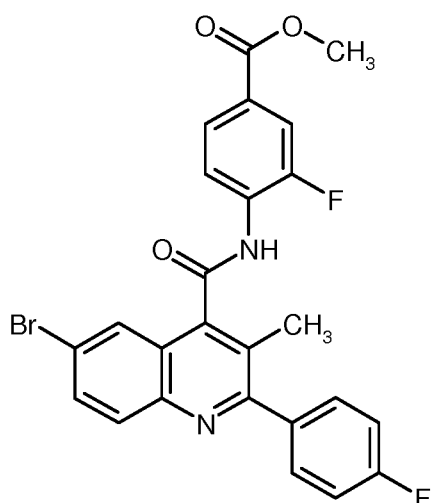
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.32 min, m/z = 527/529 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 68A**

Methyl-4-({ [6-brom-2-(4-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat

- 111 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A und 82 mg (0.49 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF unter Argon wurden 0.73 ml (0.73 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT
 5 gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 40 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung ge-
 waschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlor-
 methan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel
 10 Cyclohexan/Ethylacetat 4:1, Biotage). Es wurden 193 mg (77% d. Th., Reinheit 100%) der Titel-
 verbindung erhalten.

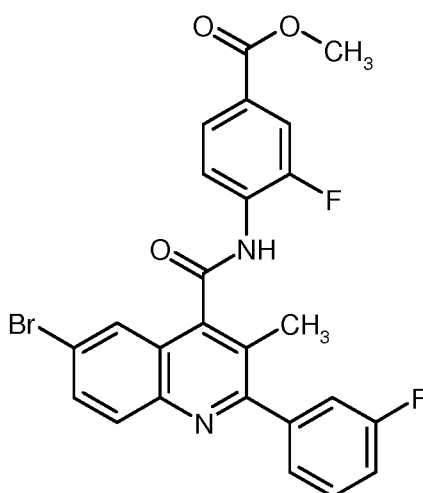
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.08 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 511/513 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 69A**

Methyl-4-({[6-brom-2-(3-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat

- 112 -



Zu einer Lösung von 170 mg (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 70 mg (0.41 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF unter Argon wurden 0.62 ml (0.62 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert.*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, Biotage). Es wurden 108 mg (51% d. Th.,
 5
 10
 Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

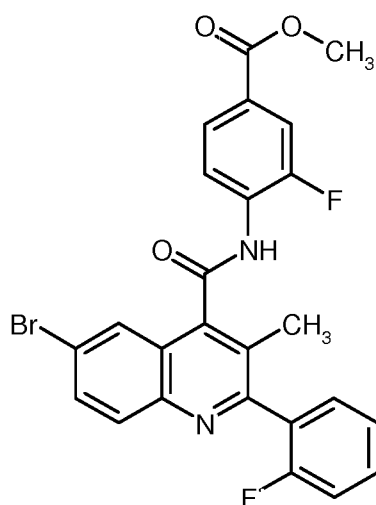
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.09 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 511/513 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 70A**

Methyl-4-({ [6-brom-2-(2-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat

- 113 -



Zu einer Lösung von 200 mg (0.49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A und 82 mg (0.49 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2.4 ml DMF unter Argon wurden 0.73 ml (0.73 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 4 ml Acetonitril versetzt und das Gemisch im Ultraschallbad behandelt, woraufhin ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit 4 ml Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 164 mg (63% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

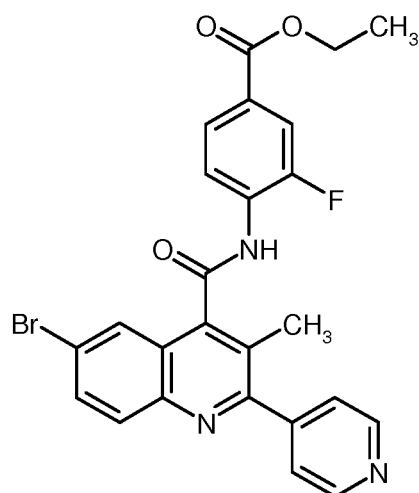
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.18 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

LC/MS (Methode 3, ESIpos): R_t = 1.54 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 71A

Ethyl-4-({ [6-brom-3-methyl-2-(pyridin-4-yl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat

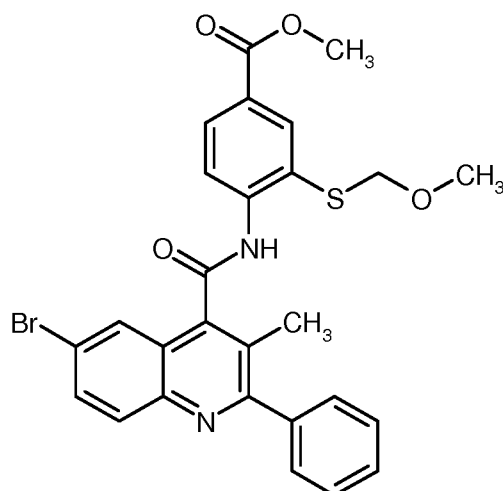
- 114 -



Zu einer Suspension von 500 mg (1.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A in 50 ml Dichlormethan wurden einige Tropfen DMF und dann 0.57 ml (6.56 mmol) Oxalylchlorid gegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand wurde in 15 ml Pyridin aufgenommen. Anschließend wurden 321 mg (1.75 mmol) Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 25 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/ Methanol 97:3). Es wurden 90 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung erhalten, welche direkt in der Folgestufe eingesetzt wurden.

Beispiel 72A

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



- 115 -

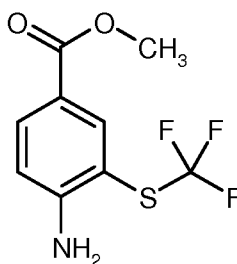
Die Titelverbindung wurde als Nebenprodukt bei der Darstellung der Verbindung aus Beispiel 52A erhalten (Beschreibung siehe dort).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.78 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (td, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 21, ESIPos): R_t = 1.40 min, m/z = 551/553 [M+H]⁺.

Beispiel 73A

Methyl-4-amino-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoat



10 Zu einem Gemisch von 400 mg (1.10 mmol) Dimethyl 3,3'-disulfandiylbis(4-aminobenzoat) [beschrieben in *Org. Prep. Proc. Int.* **2003**, 35 (5), 520-524] in 10 ml DMF wurden 389 mg (3.29 mmol) Natriumhydroxymethansulfinat (RongalitTM) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 725 mg (2.20 mmol) 3,3-Dimethyl-1-(trifluormethyl)-1,2-benziodoxol hinzugefügt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde das Gemisch direkt
15 mittels präparativer HPLC (Methode 5) aufgereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung wurde erneut eingeeengt und der Rückstand wurde abermals im Vakuum getrocknet. Es wurden 185 mg (67% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

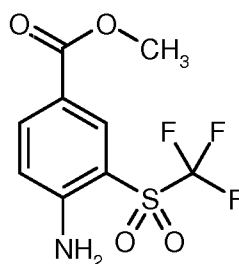
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.94 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (s, 2H),
20 3.77 (s, 3H).

LC/MS (Methode 22, ESIPos): R_t = 2.16 min, m/z = 252 [M+H]⁺.

Beispiel 74A

Methyl-4-amino-3-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzoat

- 116 -



Zu einem Gemisch von 200 mg (0.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 73A in 5 ml Acetonitril wurden bei 0°C 3.3 mg (0.016 mmol) Ruthenium(III)chlorid und 511 mg (2.39 mmol) Natriumperiodat gegeben. Anschließend wurden 5 ml auf 0°C vorgekühltes Wasser hinzugegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei 0°C und dann über Nacht bei RT gerührt. Danach wurden weitere 3.3 mg (0.016 mmol) Ruthenium(III)chlorid und 511 mg (2.39 mmol) Natriumperiodat hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Ethylacetat versetzt und einmal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung wurde erneut eingengt und der Rückstand wurde abermals im Vakuum getrocknet. Es wurden 50 mg (21 % d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

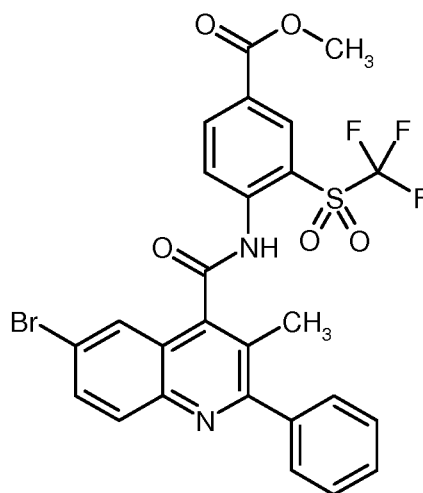
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.11 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.34 (br. s, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.81 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 284 [M+H]⁺.

Beispiel 75A

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

- 117 -



- Zu einer Lösung von 62 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 45 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 74A in 0.65 ml DMF unter Argon wurden 0.24 ml (0.24 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt.
- 5 Anschließend wurde das Gemisch mit 0.018 ml (0.24 mmol) TFA versetzt und direkt mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 45 mg (46% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

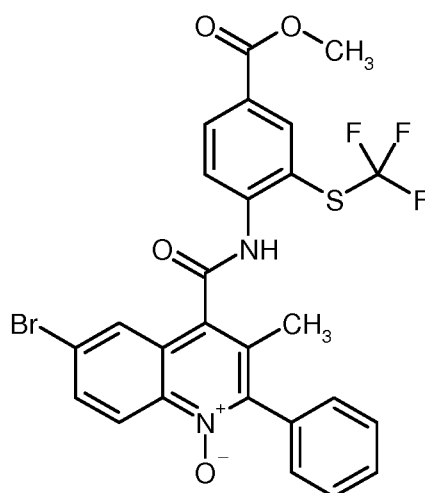
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

- 10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.42 min, m/z = 607/609 [M+H]⁺.

Beispiel 76A

Methyl-4- {[[(6-brom-3-methyl-1-oxido-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino }-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoat

- 118 -



Zu einer Lösung von 90 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A in 5 ml Dichlormethan wurden 58 mg (0.24 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure gegeben, und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 39 mg (0.16 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde erneut 2.5 h bei RT gerührt. Danach wurden weitere 20 mg (0.08 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 5 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, einige Minuten verrührt und dann mit 1 ml 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Nach ca. 80 h Stehenlassen bei RT wurde mit Dichlormethan und Wasser verdünnt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 48 mg (52% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

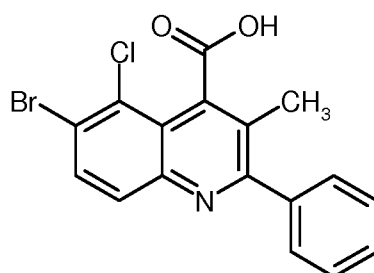
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.28 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.21 min, m/z = 591/593 [M+H]⁺.

Beispiel 77A

6-Brom-5-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

- 119 -



2.50 g (9.60 mmol) 5-Brom-4-chlor-1*H*-indol-2,3-dion wurden in 21.6 ml Essigsäure vorgelegt und mit 1.29 g (9.60 mmol) 1-Phenylpropan-1-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 7.2 ml konzentrierte Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde 28 h bei 105°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 100 ml 1 M Salzsäure gegeben, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Der Feststoff wurde zweimal mit Wasser gewaschen, in Ethylacetat suspendiert und die Suspension dreimal mit 75 ml 1 M Natronlauge extrahiert. Die vereinigten Natronlauge-Phasen wurden dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum unter Erhalt einer ersten Zwischencharge der Zielverbindung getrocknet. Die zuvor erhaltene Ethylacetat-Phase wurde zweimal mit 100 ml Wasser extrahiert, die beiden wässrigen Phasen wurden mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt und zweimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde unter Erhalt einer zweiten Zwischencharge der Zielverbindung getrocknet. Beide Zwischenchargen wurden sodann vereinigt, erneut in 100 ml 1 M Natronlauge aufgenommen und zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 gestellt, und der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden so 2.23 g (53% d. Th., Reinheit 86%) der Titelverbindung erhalten.

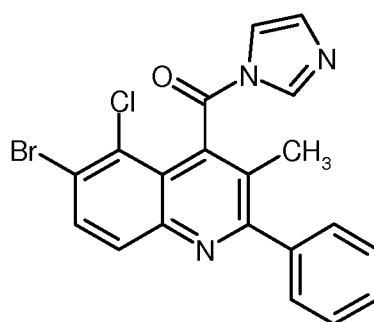
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 14.17 (br. s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 376/378 [M+H]⁺.

Beispiel 78A

(6-Brom-5-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon

- 120 -



Zu einer Lösung von 2.20 g (5.02 mmol, Reinheit 86%) der Verbindung aus Beispiel 77A in 12 ml DMF wurden bei RT 1.42 g (8.74 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 6 h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurden weitere 552 mg (3.40 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde erneut 4 h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Danach wurden nochmals 552 mg (3.40 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 5 h bei 140°C Badtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch mit jeweils 100 ml Wasser und Ethylacetat versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt (100 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:3, Biotage). Es wurden 362 mg (17% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

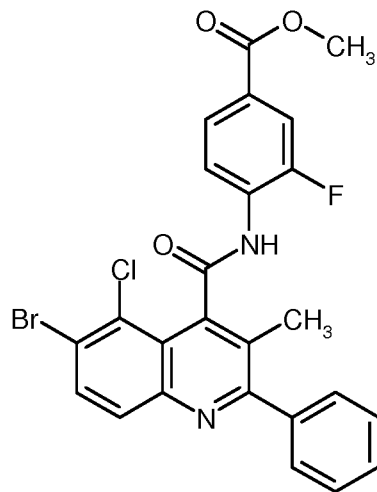
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.5-7.5 (br. m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.27 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 426/428 [M+H]⁺.

Beispiel 79A

Methyl-4-[[[6-brom-5-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat

- 121 -



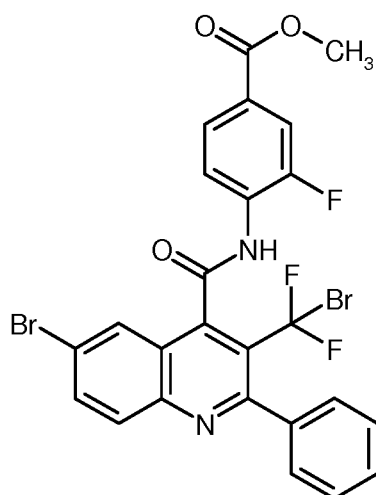
Zu einer Lösung von 357 mg (0.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A und 156 mg (0.92 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 1.0 ml DMF unter Argon wurden 0.84 ml (0.84 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-feri.-butylat in THF gegeben. Das Gemisch wurde 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurden erneut 0.84 ml (0.84 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-ieri.-butylat in THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 30 ml 10%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung und 30 ml Wasser versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 289 mg einer Produktcharge erhalten, in der die Titelverbindung laut LC/MS-Analytik zu 4% Reinheit (3% d. Th.) enthalten war. Dieses Material wurde ohne weitere Aufreinigung in Folgereaktionen eingesetzt.

LC/MS (Methode 23, ESIPos): $R_t = 4.16$ min, $m/z = 527/529$ $[M+H]^+$.

Beispiel 80A

Methyl-4-[(6-brom-3-[brom(difluor)methyl]-2-phenylchinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoat

- 122 -



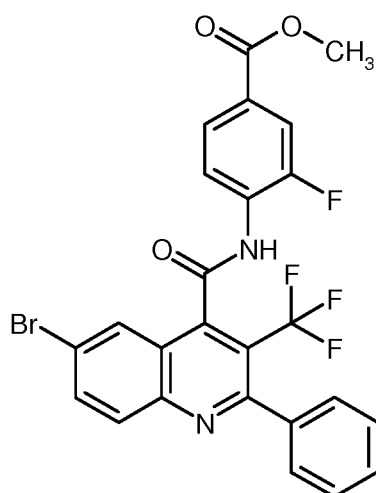
Zu einem Gemisch von 133 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64A in 4 ml Tetrachlor-
 methan wurden 103 mg (0.58 mmol) /V-Bromsuccinimid und 2.1 mg (0.013 mmol) 2,2'-Azobis-2-
 methylpropanitril gegeben. Das Gemisch wurde 24 h mit einer UV-Lampe bei 300 W bestrahlt,
 5 wobei die Innentemperatur auf 80°-90°C anstieg. Nach dieser Zeit wurden erneut 103 mg (0.58
 mmol) /V-Bromsuccinimid und 2.1 mg (0.013 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril hinzuge-
 geben, und das Gemisch wurde weitere 48 h mit einer UV-Lampe bei 300 W und einer Innen-
 temperatur von 80°-90°C bestrahlt. Anschließend wurden nochmals 103 mg (0.58 mmol) /V-Brom-
 succinimid und 2.1 mg (0.013 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril hinzugefügt, und das Ge-
 10 misch wurde erneut 24 h mit einer UV-Lampe bei 300 W und einer Innentemperatur von 80°-90°C
 bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC
 (Methode 20) gereinigt. Es wurden 35 mg (18% d. Th., Reinheit 76%) der Titelverbindung erhal-
 ten.

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.31$ min, $m/z = 607/609/611$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 81A**

Methyl-4-({[6-brom-2-phenyl-3-(trifluormethyl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoat

- 123 -

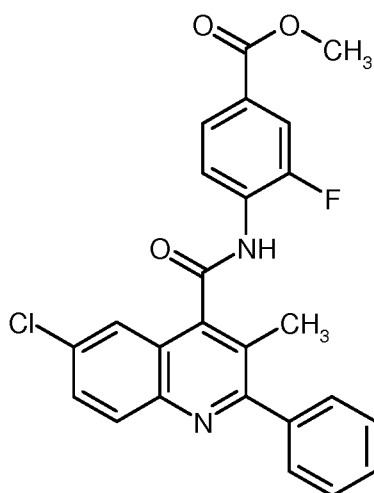


Eine Lösung von 32 mg (0.04 mmol, Reinheit 76%) der Verbindung aus Beispiel 80A in 1.6 ml Acetonitril unter Argon wurde mit 27 mg (0.21 mmol) Silber(I)fluorid versetzt und 30 min bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden die Festbestandteile abfiltriert, und das Filtrat wurde
 5 mittels präparativer HPLC (Methode 19) gereinigt. Es wurden 4.5 mg (18% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 23, ESIpos): $R_t = 4.22$ min, $m/z = 547/549$ $[M+H]^+$.

Beispiel 82A

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



10

Zu einer Lösung von 210 mg (0.71 mmol) 6-Chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure in 5 ml DMF wurden bei RT 239 mg (1.41 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 402 mg (1.06 mmol) HATU und 182 mg (1.41 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Das Gemisch wurde

- 124 -

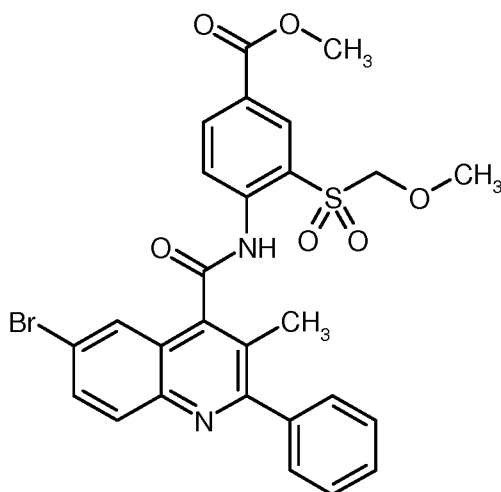
1 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung eingetragen, und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, dreimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Material wurde in 4.5 ml DMF suspendiert, bei RT mit 117 mg (0.69 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat und 0.94 ml (0.94 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF versetzt und 30 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch in 30 ml 10%-ige Zitronensäure-Lösung eingetragen, und es wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO, Wasser und Acetonitril aufgenommen und nach Abfiltration einiger Schwebstoffe mittels präparativer HPLC (Methode 19) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden bis auf ein Restvolumen an wässriger Phase eingeengt, und der wässrige Rückstand wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 78 mg (25% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.88-7.79 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.19 min, m/z = 449 [M+H]⁺.

Beispiel 83A

Methyl-4-[[[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-[(methoxy:methyl)sulfonyl]benzoat



Zu einer Lösung von 134 mg (0.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A in 3.5 ml Dichlormethan wurden 120 mg (0.49 mmol, Reinheit 70%) 3-Chlorperbenzoesäure gegeben. Das Gemisch

- 125 -

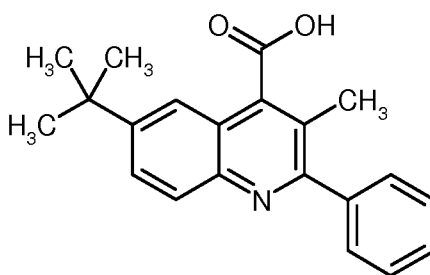
wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Dichlormethan rückextrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 77 mg (54% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.24$ min, $m/z = 583/585$ $[M+H]^+$.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.63 (s, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.43 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

Beispiel 84A

6-teri. -Butyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



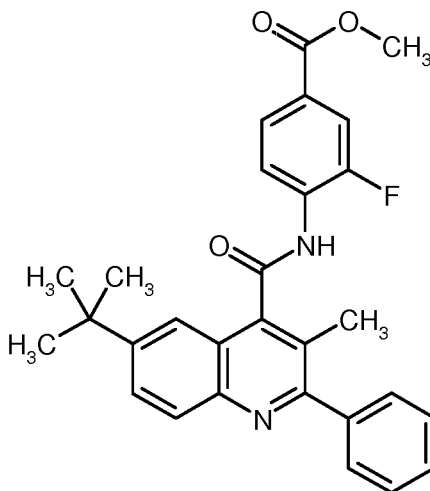
5.00 g (24.60 mmol) 5-tert.-Butyl-li7-indol-2,3-dion wurden in 50 ml Essigsäure vorgelegt und mit 3.30 g (24.60 mmol) 1-Phenyl-l-propanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 18 ml konzentrierte Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 1 Liter 1 M Salzsäure gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und dann mit 50 ml Acetonitril verrührt. Der Feststoff wurde erneut abfiltriert und an der Luft und zuletzt im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.85 g (61% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.09 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 0.69$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

Beispiel 85A

Methyl-4-[[[6-tert-butyl-3-methyl-2-phenylquinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat



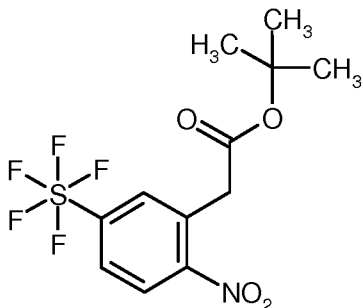
Zu einer Lösung von 200 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 84A und 127 mg (0.75
 5 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 5.0 ml DMF unter Argon wurden 357 mg (0.94 mmol)
 HATU und 162 mg (1.25 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Das Gemisch wurde über
 Nacht bei 60°C gerührt. Anschließend wurden erneut 127 mg (0.51 mmol) Methyl-4-amino-3-
 fluorbenzoat hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 7.5 h bei 60°C gerührt und anschlie-
 ßend ca. 80 h bei RT stehen gelassen. Danach wurden 0.94 ml (0.94 mmol) einer 1 M Lösung von
 10 Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde nach einigem Rühren eine
 weitere Nacht bei RT stehen gelassen. Es wurden erneut 0.94 ml (0.94 mmol) einer 1 M Lösung
 von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde zunächst 8 h bei RT ge-
 rührt und dann eine weitere Nacht bei RT stehen gelassen. Danach wurde das Gemisch in ca. 40 ml
 5%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung eingetragen, und es wurde zweimal mit Ethylacetat extra-
 15 hiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels
 präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden
 eingeeengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, erneut eingeeengt und dann im
 Vakuum getrocknet. Es wurden 86 mg (28% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.07 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H),
 7.92 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.42
 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.28 min, m/z = 471 [M+H]⁺.

Beispiel 86A

ieri.-Butyl-[2-nitro-5-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)phenyl]acetat



24.90 g (99.94 mmol) 1-Nitro-4-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)benzol wurden in 200 ml wasserfreiem
 5 DMF unter Argon vorgelegt. Die Lösung wurde auf -30°C gekühlt und mit 15.05 g (14.30 ml, 99.94 mmol) ieri.-Butyl-chloracetat versetzt. Dann wurde eine Lösung von 44.86 g (339.74 mmol) Kalium-ieri.-butylat in 400 ml wasserfreiem DMF langsam hinzugegeben. Es bildete sich eine tiefblaue Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Danach wurde die Reaktionslösung unter Rühren vorsichtig auf ein
 10 ieri.-Butylmethylether/Wasser-Gemisch gegeben. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 20:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Pentan verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden
 15 13.67 g (38% d. Th., Reinheit >99%) der Titelverbindung erhalten.

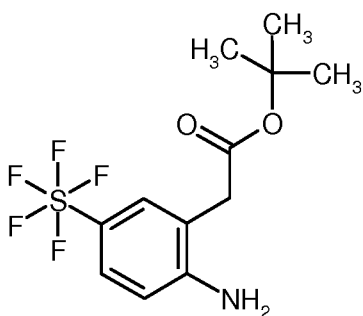
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.28 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

LC/MS (Methode 22, ESIneg): R_t = 2.64 min, m/z = 362 [M-H]⁻.

Beispiel 87A

20 ieri.-Butyl-[2-amino-5-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)phenyl]acetat

- 128 -



13.67 g (37.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86A wurden zusammen mit 1.98 g (1.88 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10%) in 500 ml Ethanol vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Palladium-Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Pentan/

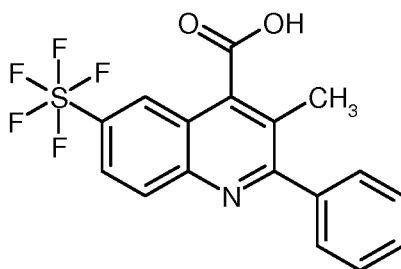
5 ieri.-Butylmethylether-Gemisch verrührt, und der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 10 g (80% d. Th., Reinheit >99%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.49-7.36 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

10 LC/MS (Methode 22, ESIpos): R_t = 2.53 min, m/z = 278 [M-C₄H₈+H]⁺.

Beispiel 88A

3-Methyl-6-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



4.79 g (14.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 87A wurden in 71.4 ml Essigsäure vorgelegt.

15 2.13 g (1.94 ml, 14.38 mmol) l-Phenylpropan-1,2-dion wurden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Dann wurden 23.8 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und es wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach unter Rühren vorsichtig auf ein Ethylacetat/Wasser-Gemisch gegeben. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit einem Pentan/

20 ieri.-Butylmethylether-Gemisch verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und dann

- 129 -

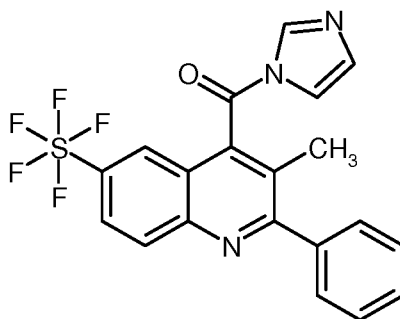
mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Ethylacetat/Methanol 10:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Feststoff im Vakuum getrocknet. Es wurden 980 mg (17% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 15.02 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.26-8.14 (m, 2H),
5 7.67-7.58 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.00 min, m/z = 390 [M+H]⁺.

Beispiel 89A

1/f-Imidazol-1-yl[3-methyl-6-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)-2-phenylchinolin-4-yl]methanon



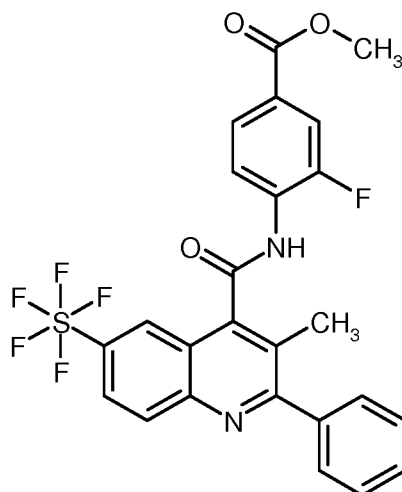
10 838 mg (2.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 88A wurden in 5 ml DMF gelöst und bei RT mit
698 mg (4.30 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht
bei 60°C gerührt. Danach wurden weitere 174 mg (1.08 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzuge-
geben, und das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 60°C gerührt. Es wurden nochmals 349 mg
(2.15 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugefügt und erneut 3 h bei 60°C gerührt. Das Reak-
15 tionsgemisch wurde dann mit Wasser und *tert.*-Butylmethylether versetzt. Die Phasen wurden ge-
trennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit *tert.*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten
organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels
wurde der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 520 mg (52% d. Th., Reinheit
95%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.90-7.37 (br. m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.04
(br. s, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.23 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.18 min, m/z = 440 [M+H]⁺.

Beispiel 90A

Methyl-3-fluor-4-({[3-methyl-6-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl} amino)-benzoat



- 5 100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 89A und 39 mg (0.23 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat wurden in 2 ml DMF gelöst. 0.57 ml (0.57 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit
- 10 Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Der Rückstand wurde in einem Pentan/*tert*-Butylmethylether-Gemisch verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 117 mg (87% d. Th., Reinheit 91%) der Titelverbindung erhalten.

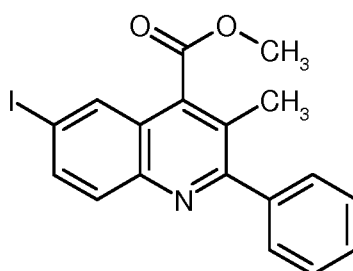
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.17 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 3H), 8.15 (t, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.44 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

- 15 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.33 min, m/z = 541 [M+H]⁺.

Beispiel 91A

Methyl-6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxylat

- 131 -



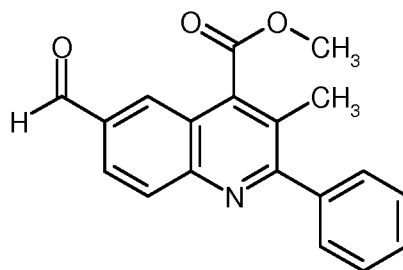
- 22.4 g (57.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A wurden zusammen mit 28.1 g (86.23 mmol) Cäsiumcarbonat in 224 ml Acetonitril unter Argon vorgelegt. Es wurden 3.6 ml (57.5 mmol) Iodmethan bei RT hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40°C erwärmt und 1 h gerührt.
- 5 Anschließend wurden weitere 3.6 ml (57.5 mmol) Iodmethan hinzugegeben, und es wurde nochmals 2 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf RT abgekühlt und mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde einmal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Es bildete sich ein Niederschlag, welcher über Kieselgur abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.
- 10 Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Nach Trocknen im Vakuum wurden 12.7 g (55% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.12 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

- 15 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.26 min, m/z = 404 [M+H]⁺.

Beispiel 92A

Methyl-6-formyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxylat



- 5.0 g (12.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 91A wurden in 98 ml wasserfreiem THF unter Argon gelöst und auf -50°C abgekühlt. Anschließend wurden langsam nacheinander 35.4 ml (37.2 mmol) einer 1.05 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid/Lithiumchlorid-Komplex in THF und 3.2 ml (37.2 mmol) 1,4-Dioxan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -50°C gerührt
- 20

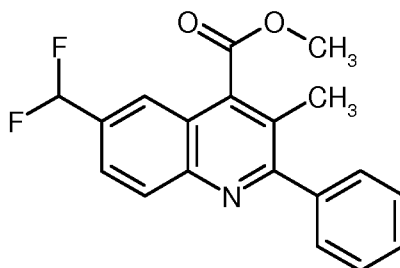
und anschließend auf -78°C abgekühlt. Es wurden dann 9.5 ml (124 mmol) absolutes DMF zuge-
tropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rühren auf RT kommen gelassen und dann
mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde
einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Beim Ver-
such, den Rückstand mittels Säulenchromatographie zu reinigen (Kieselgel, Laufmittel Cyclo-
hexan/Ethylacetat 6:1), fiel das Produkt auf der Säule aus. Die chromatographische Reinigung
wurde daraufhin abgebrochen und das Silicagel mit Ethylacetat verrührt. Nach Filtration wurde
das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol verrührt und der Feststoff abfiltriert und
im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.29 g (59% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhal-
ten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.24 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 7.71-
7.60 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.06$ min, $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 93A

15 Methyl-6-(difluormethyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxylat



1.0 g (3.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 92A wurden in 40 ml Dichlormethan gelöst. Das
Gemisch wurde auf -78°C abgekühlt und langsam mit 1.4 g (7.86 mmol, Reinheit 90%) *N*-Ethyl-*N*-
(trifluor-1⁴-sulfanyl)ethanamin (DAST) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt,
wobei es sich auf RT erwärmte, und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-
Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethyl-
acetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, fil-
triert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel,
Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand
im Vakuum getrocknet. Es wurden 737 mg (69% d. Th., Reinheit >99%) der Titelverbindung er-
halten.

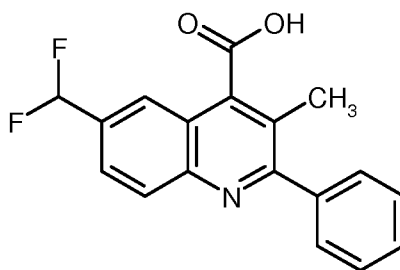
- 133 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.21 (d, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 328 [M+H]⁺.

Beispiel 94A

- 5 6-(Difluormethyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



- 10 100 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel 93A wurden in 5 ml eines THF/Methanol-Gemisches (5:1) gelöst und mit 1.53 ml (1.53 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhydroxid in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 7 h bei 50°C gerührt und dann auf RT abgekühlt
- 15 und mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit 1 M Salzsäure auf pH 1-2 gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in einem Pentan/tert.-Butylmethylether-Gemisch verrührt, und der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 61 mg (96% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

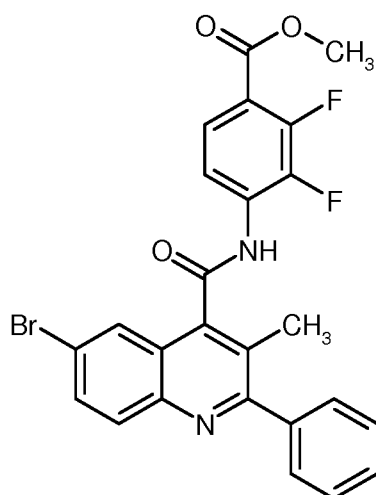
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.37 (br. s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.72 min, m/z = 314 [M+H]⁺.

Beispiel 95A

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

- 134 -



150 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 72 mg (0.38 mmol) Methyl-4-amino-2,3-difluorbenzoat wurden in 3.4 ml DMF gelöst. 0.96 ml (0.96 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-
 5 i-er-butylat in THF wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 110 mg (50% d. Th., Reinheit 89%) der Titelverbindung erhalten.

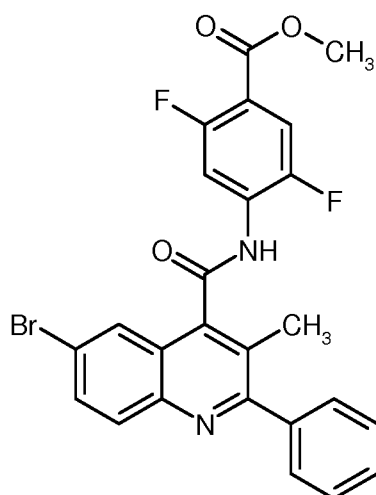
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.29 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 23, ESIpos): R_t = 4.00 min, m/z = 511/513 [M+H]⁺.

Beispiel 96A

Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-2,5-difluorbenzoat

- 135 -



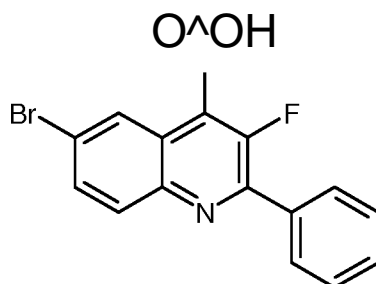
150 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 72 mg (0.38 mmol) Methyl-4-amino-2,5-difluorbenzoat wurden in 3.4 ml DMF gelöst. 0.96 ml (0.96 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (25 g Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 4:1, Biotage Isolera™ One). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 102 mg (44% d. Th., Reinheit 85%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 511/513 [M+H]⁺.

Beispiel 97A

15 6-Brom-3-fluor-2-phenylchinolin-4-carbonsäure



- 136 -

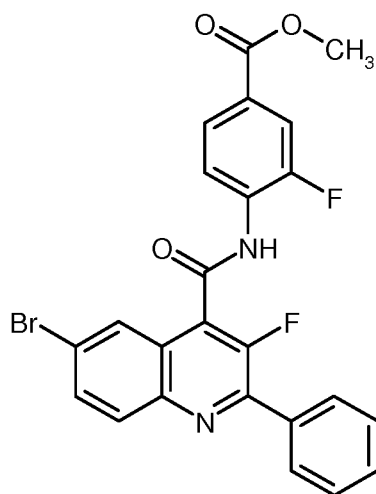
1.75 g (6.97 mmol, Reinheit 90%) 5-Brom-li7-indol-2,3-dion wurden in 15 ml Essigsäure vorgelegt und mit 0.96 g (6.97 mmol) 2-Fluor-l-phenylethanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 115°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 100 ml 1 M Salzsäure gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 501 mg (20% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04-7.96 (m, 3H), 7.62-7.56 (m, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 0.98 min, m/z = 346/348 [M+H]⁺.

Beispiel 98A

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



Zu einer Lösung von 200 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 97A in 4.1 ml DMF wurden bei RT 195 mg (1.16 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 330 mg (0.87 mmol) HATU und 149 mg (1.16 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin gegeben. Das Gemisch wurde zunächst 4.5 h bei 60°C gerührt und dann zwei Tage bei RT stehen gelassen. Danach wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung eingetragen und zweimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 60 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in 3 ml DMSO und 3 ml Acetonitril aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 51 mg (16% d. Th., Reinheit 91%) der Titelverbindung erhalten.

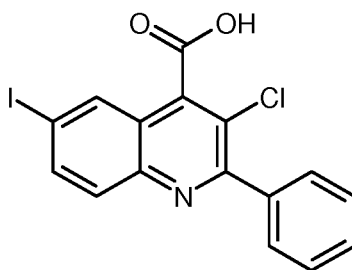
- 137 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (Methode 23, ESIpos): R_t = 4.30 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 99A

- 5 3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

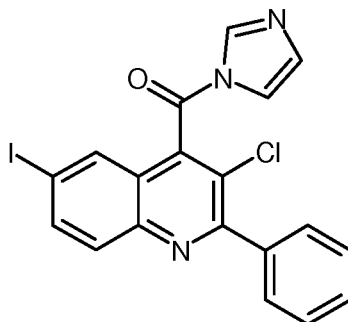


- 10.00 g (36.63 mmol) 5-Iod-1H-indol-2,3-dion wurden in 100 ml Essigsäure vorgelegt und mit 5.66 g (36.63 mmol) 2-Chlor-1-phenylethanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde danach in 50 ml Acetonitril verrührt, erneut abfiltriert und wieder im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.45 g (16% d. Th., Reinheit 54%) der Titelverbindung erhalten.

- 15 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 409 [M+H]⁺.

Beispiel 100A

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

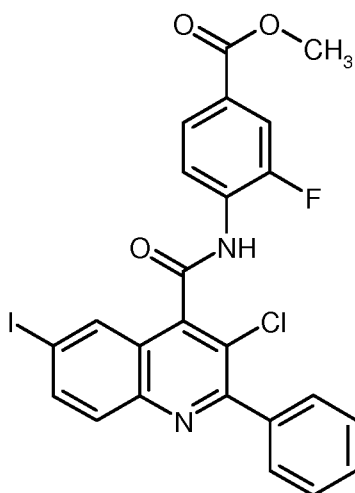


Zu einer Lösung von 700 mg (0.92 mmol, Reinheit 54%) der Verbindung aus Beispiel 99A in 6 ml DMF wurden bei RT 165 mg (1.02 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurden weitere 165 mg (1.02 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch unter Rühren in 50 ml Wasser eingetragen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit jeweils 2 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 699 mg (>100% d. Th., noch Lösungsmittel-haltig, Reinheit 81% laut LC/MS) der Titelverbindung erhalten.

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

10 Beispiel 101A

Methyl-4-[[[(3-chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat



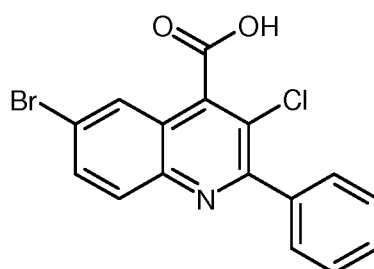
Zu einer Lösung von 110 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 100A und 61 mg (0.36 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF wurden 0.36 ml (0.36 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (Methode 24) gereinigt. Es wurden 46 mg (31% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 23, ESIpos): $R_t = 4.26$ min, $m/z = 561$ $[M+H]^+$.

Beispiel 102A

20 6-Brom-3-chlor-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

- 139 -

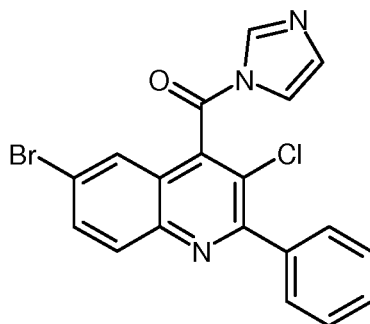


10.00 g (44.24 mmol) 5-Brom-7-indol-2,3-dion wurden in 120 ml Essigsäure vorgelegt und mit 6.84 g (44.24 mmol) 2-Chlor-1-phenylethanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 105°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde danach in 50 ml Acetonitril verrührt, erneut abfiltriert und wieder im Vakuum getrocknet. Es wurden 5.60 g (29% d. Th., Reinheit 82%) der Titelverbindung erhalten.

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 0.88$ min, $m/z = 362/364$ $[M+H]^+$.

Beispiel 103A

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

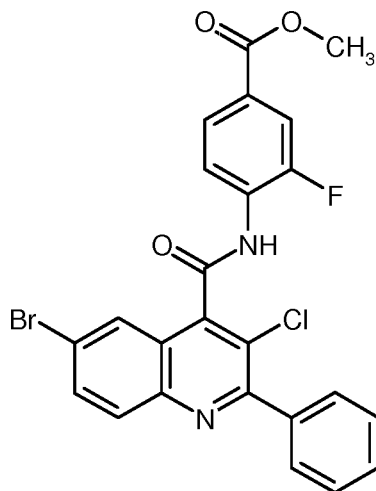


Zu einer Lösung von 500 mg (1.13 mmol, Reinheit 82%) der Verbindung aus Beispiel 102A in 5 ml DMF wurden bei RT 202 mg (1.24 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurden weitere 202 mg (1.24 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 50 ml wässriger Zitronensäure-Lösung versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit jeweils 2 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 553 mg (95% d. Th., Reinheit 80%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.14$ min, $m/z = 412/414$ $[M+H]^+$.

Beispiel 104A

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

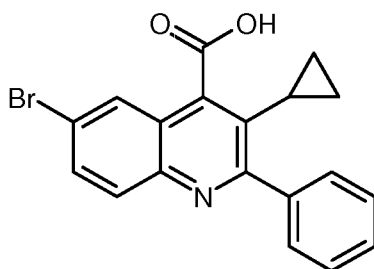


Zu einem Gemisch von 80 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 103A und 49 mg (0.29
 5 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 2 ml DMF wurden 0.29 ml (0.29 mmol) einer 1 M
 Lösung von Kalium-teri. -butylat in THF gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt.
 Anschließend wurde das Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (Methode 24) gereinigt. Es
 wurden 45 mg (38% d. Th., Reinheit 85%) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 23, ESIPos): $R_t = 4.19$ min, $m/z = 513/515$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 105A**

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

Methode A:

1.75 g (6.97 mmol, Reinheit 90%) 5-Brom-7-indol-2,3-dion wurden in 15 ml Essigsäure vorge-
 15 legt und mit 1.12 g (6.97 mmol) 2-Cyclopropyl-1-phenylethanon [Darstellung beschrieben in WO
 2009/143049-A1, S. 182, Compound 99A] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C

gerührt. Anschließend wurden 5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2.5 h bei 110°C und danach über Nacht bei RT weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 100 ml 1 M Salzsäure gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.23 g eines Rohprodukts erhalten.

5 200 mg dieses Rohprodukts wurden mittels präparativer HPLC (Methode 4) gereinigt. Daraus wurden 43 mg (1.5% d. Th. bezogen auf 6.97 mmol Edukt, Reinheit 93%) der Titelverbindung erhalten.

Methode B:

Zu einer Lösung von 2.03 g (8.12 mmol, Reinheit 90%) 5-Brom-li7-indol-2,3-dion in 20 ml

10 Ethanol wurden bei RT 1.95 g (12.18 mmol) 2-Cyclopropyl-l-phenylethanon [Darstellung beschrieben in WO 2009/143049-A1, S. 182, Compound 99A] und 2.05 g (36.56 mmol) Kaliumhydroxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 300 ml Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Es wurde zweimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen

15 Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 30 ml DMSO und 10 ml Acetonitril suspendiert, und der verbliebene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden so 107 mg (4% d. Th., Reinheit 100%) einer ersten Charge der Titelverbindung gewonnen. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt, wodurch 750 mg (25% d. Th., Reinheit 100%)

20 einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten wurden.

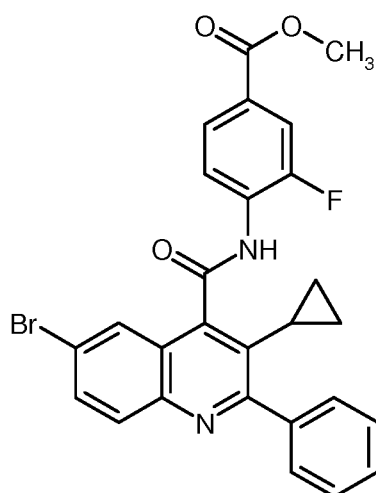
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.22 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 0.76-0.66 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.91 min, m/z = 368/370 [M+H]⁺.

25 Beispiel 106A

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

- 142 -



Zu einer Lösung von 400 mg (1.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105A in 6 ml DMF wurden bei RT 367 mg (2.17 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 620 mg (1.63 mmol) HATU und 281 mg (2.17 mmol) A^N-Diisopropylethylamin gegeben. Das Gemisch wurde 5 h bei 60°C gerührt. Danach wurden weitere 140 mg (1.09 mmol) N^V-Diisopropylethylamin hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 2 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden 2.17 ml (2.17 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugefügt, und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurden erneut 2.17 ml (2.17 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch in 80 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung eingetragen, und es wurde zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO und Wasser aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 3.4 mg (0.6% d. Th., Reinheit 100%) einer ersten Charge der Titelverbindung sowie 33 mg (5% d. Th., Reinheit 77%) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.

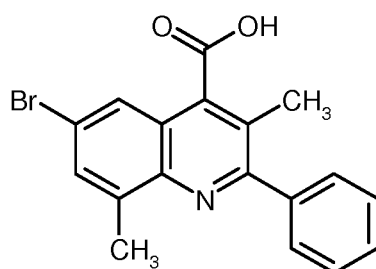
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.04 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 0.68 (d, 2H), 0.32 (d, 2H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.31 min, m/z = 519/521 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 107A**

6-Brom-3,8-dimethyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure

- 143 -



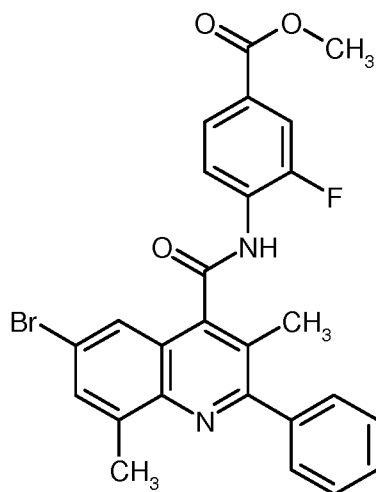
3.00 g (12.50 mmol) 5-Brom-7-methyl-li7-indol-2,3-dion wurden in 34 ml Essigsäure vorgelegt und mit 1.68 g (12.50 mmol) 1-Phenyl-l-propanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 75°C gerührt. Anschließend wurden 11 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 115°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml 1 M Salzsäure gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 3.02 g (64% d. Th., Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.31 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 356/358 [M+H]⁺.

Beispiel 108A

Methyl-4-[[[6-brom-3,8-dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat



Zu einer Lösung von 500 mg (1.32 mmol, Reinheit 94%) der Verbindung aus Beispiel 107A in 9 ml DMF wurden bei RT 448 mg (2.65 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 755 mg (1.98 mmol) HATU und 342 mg (2.65 mmol) N,N-Diisopropylethylamin gegeben. Das Gemisch wurde

- 144 -

2 h bei 60°C gerührt. Danach wurden weitere 171 mg (1.32 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben, und das Gemisch wurde nochmals 7 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden 2.65 ml (2.65 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugefügt, und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden erneut 2.65 ml (2.65 mmol) einer 5 I M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde für zwei Tage bei RT weiter gerührt. Danach wurde das Gemisch in 200 ml einer 10%-igen wässrigen Zitronensäure-Lösung eingetragen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 651 mg (78% d. Th., Reinheit 80%) der Titelverbindung erhalten.

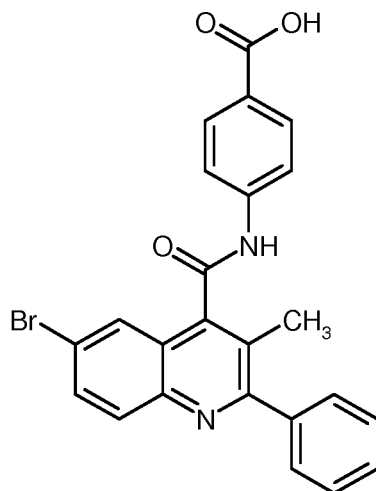
LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.35$ min, $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$.

10

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

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



15 177 mg (0.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A wurden zunächst mit 4.5 ml THF und dann mit einer Lösung von 13 mg (0.54 mmol) Lithiumhydroxid in 1.5 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde acht Tage bei RT gerührt und anschließend mit 2 M Salzsäure auf pH 1-2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 60°C getrocknet. Es wurden 109 mg (65% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung
20 erhalten.

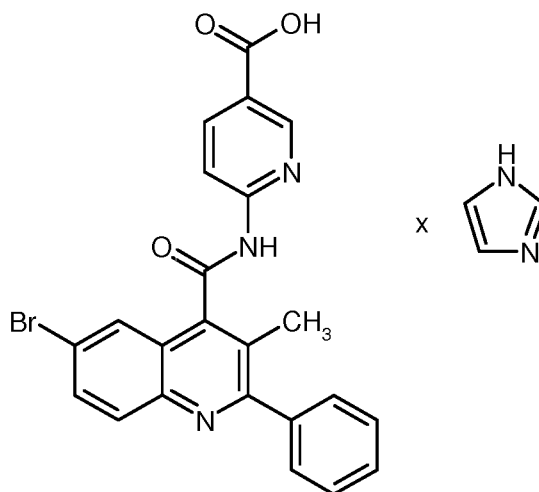
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

- 145 -

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.08$ min, $m/z = 461/463$ $[M+H]^+$.

Beispiel 2

6-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]nicotinsäure-Imidazolsalz



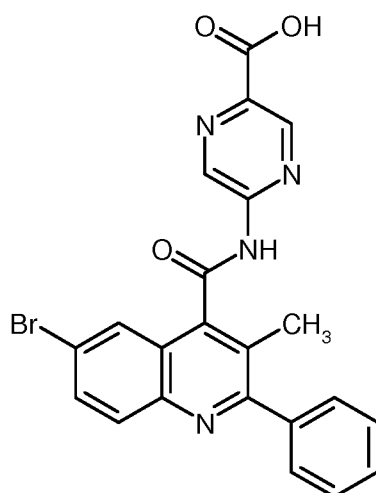
- 5 100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A wurden nacheinander mit 2 ml THF, 47 mg (0.31 mmol) Methyl-6-aminonicotinat und 22 mg (0.56 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und danach ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 15 mg (11% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.54 (br. s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.07$ min, $m/z = 462/464$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3

- 15 5-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]pyrazin-2-carbonsäure

- 146 -



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 43 mg (0.26 mmol) Ethyl-5-amino-
 pyrazin-2-carboxylat wurden in 2 ml DMF gelöst. Zu der Lösung wurden 72 mg (0.64 mmol)
 Kalium-*tert*-butylat portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT
 5 gerührt und danach mit 1.3 ml (1.3 mmol) 1 M Natronlauge versetzt. Nach 1 h Rühren bei 80°C
 und Abkühlen auf RT wurde mit 1 M Salzsäure auf pH 1-2 eingestellt. Das Gemisch wurde mit
 Ethylacetat extrahiert, und die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter Natrium-
 chlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfer-
 10 nen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in wenig DMF aufgenom-
 men und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-
 Wasser-Gemisches wurde der Rückstand in wenig Acetonitril aufgenommen, mit Wasser versetzt
 und dann lyophilisiert. Da noch Lösungsmittelrückstände vorhanden waren, wurde das Lyophilisat
 in Dichlormethan und Ethylacetat umgelöst, wieder mit Wasser versetzt und erneut lyophilisiert.
 Das resultierende Lyophilisat wurde in Dichlormethan und *tert*-Butanol nochmals umgelöst und
 15 nach Versetzen mit Wasser wieder lyophilisiert. Das so erhaltene Lyophilisat wurde insgesamt 9 h
 im Hochvakuum bei 100°C getrocknet. Es wurden auf diese Weise 39 mg (29% d. Th., Reinheit
 90%) der Titelverbindung erhalten.

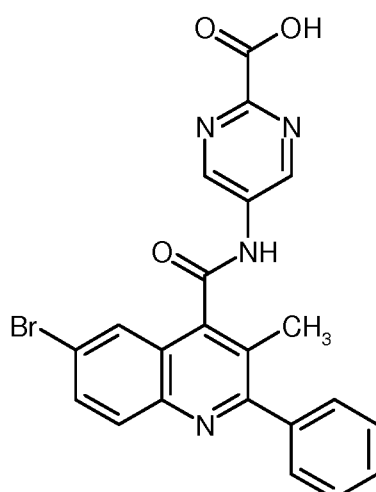
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.01 (s,
 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

20 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.96 min, m/z = 463/465 [M+H]⁺.

Beispiel 4

5-[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonylamino]pyrimidin-2-carbonsäure

- 147 -



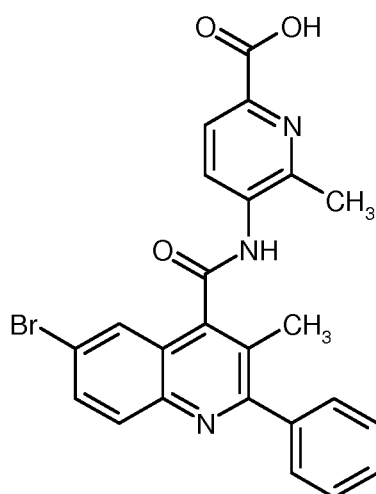
Eine Lösung von 23 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A in 0.7 ml eines THF/
Methanol-Gemisches (5:1) wurde mit 0.24 ml (0.24 mmol) 1 M Natronlauge versetzt und 1 h unter
Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels
5 präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Das Acetonitril-Wasser-Gemisch wurde am Rotations-
verdampfer entfernt und der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 10 mg (22%
d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 9.41 (br. s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H),
7.71-7.51 (m, 5H), 2.50 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.90 min, m/z = 463/465 [M+H]⁺.

Beispiel 5

5-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonylamino]-6-methylpyridin-2-carbonsäure



- 148 -

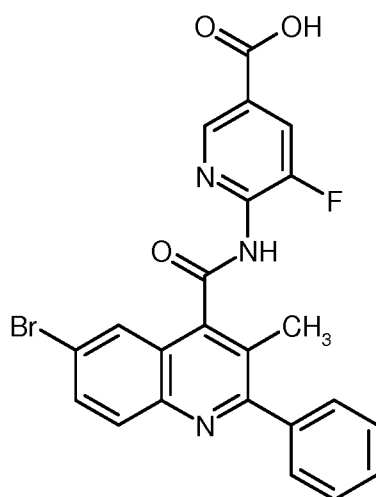
250 mg (0.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A wurden mit 10 ml THF, 127 mg (0.77 mmol) Methyl-5-amino-6-methylpyridin-2-carboxylat und 56 mg (1.40 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei RT gerührt, dann mit Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Es wurden 41 mg (13% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.07-8.02 (m, 3H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.96 min, m/z = 476/478 [M+H]⁺.

Beispiel 6

6-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-5-fluornicotinsäure



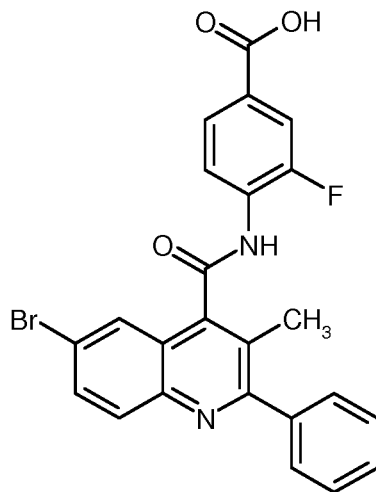
Zu einer Lösung von 156 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A in 3.9 ml THF und 0.8 ml Methanol wurden bei RT 1.54 ml (1.54 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 131 mg (89% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.67 (br. s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.86 (br. s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10-7.89 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 0.99$ min, $m/z = 480/482$ $[M+H]^+$.

Beispiel 7

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



- 5 100 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A wurden in 2.5 ml THF und 0.5 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung wurden 0.61 ml (0.61 mmol) 1 M Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Das Volumen der Lösung wurde dann am Rotationsverdampfer reduziert, und die aufkonzentrierte Lösung wurde mit 0.6 ml 1 M Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Es wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 94 mg (97% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

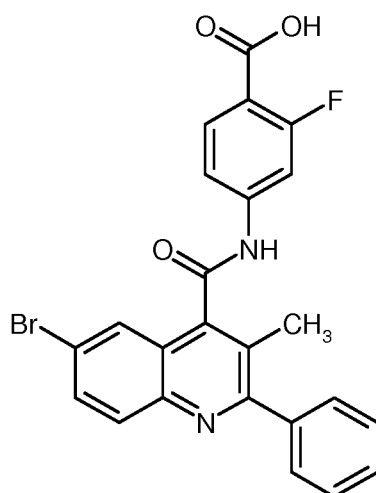
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13.27 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

- 15 LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.08$ min, $m/z = 479/481$ $[M+H]^+$.

Beispiel 8

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

- 150 -



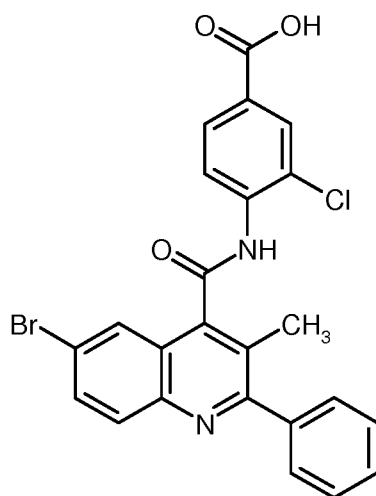
95 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A wurden mit 2 ml THF und 1.9 ml 4 M Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C gerührt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 16 mg (17% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.38 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.11 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 9

10 4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-chlorbenzoesäure



Zu einer Lösung von 1.53 g (3.00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A in 38 ml THF und 8 ml Methanol wurden bei RT 15 ml (15 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h

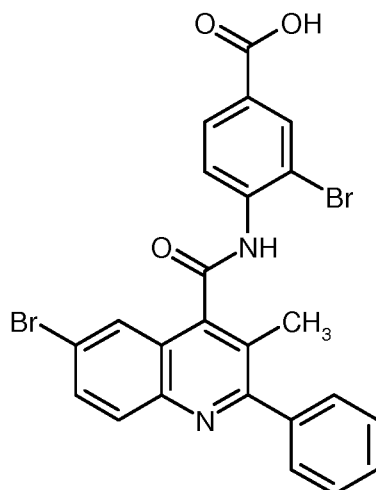
unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser und einmal mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 1.40 g (94% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.34 (br. s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.13-7.99 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.48 (s, 3H, teilweise verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 495/497 [M+H]⁺.

Beispiel 10

10 3-Brom-4-[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonylamino]benzoesäure



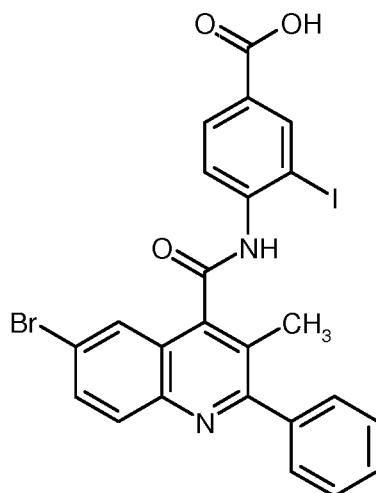
Zu einer Lösung von 120 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A in 2.5 ml THF und 0.5 ml Methanol wurde bei RT 1.0 ml (1.0 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in 30 ml Wasser eingetragen und anschließend unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser und einmal mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 113 mg (95% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.35 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 539/541/543 [M+H]⁺.

Beispiel 11

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



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 71 mg (0.26 mmol) Methyl-4-amino-3-iodbenzoat wurden in 2 ml DMF gelöst. Anschließend wurden 72 mg (0.64 mmol) Kalium-tert-butylat portionsweise hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch mit 1.3 ml (1.3 mmol) 1 M Natronlauge versetzt und 1 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches wurde der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 81 mg (53% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

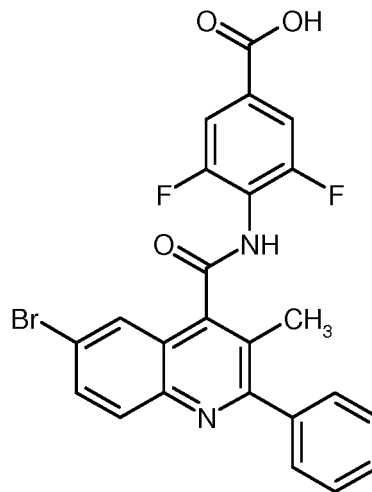
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).

15 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 586/588 [M+H]⁺.

Beispiel 12

4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3,5-difluorbenzoesäure

- 153 -



500 mg (1.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 286 mg (1.53 mmol) Methyl-4-amino-3,5-difluorbenzoat wurden in 10 ml THF gelöst und bei RT mit 112 mg (2.80 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 13) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde mit Acetonitril verrührt, und der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 124 mg (18% d. Th., Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

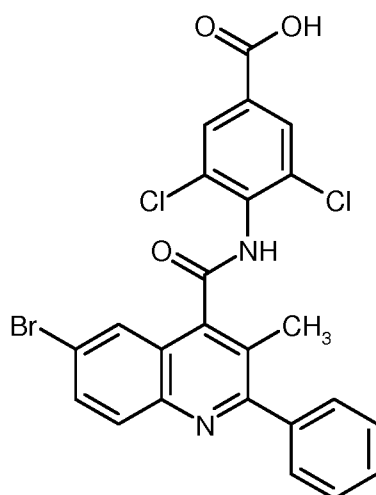
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.69 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06-8.03 (d, 1H), 7.96-7.94 (dd, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 5H), 2.48 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 13

4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3,5-dichlorbenzoesäure

- 154 -



Zu einer Lösung von 62 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A in 1.4 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.56 ml (0.56 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen an der Luft wurde der Feststoff in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 20 mg (34% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

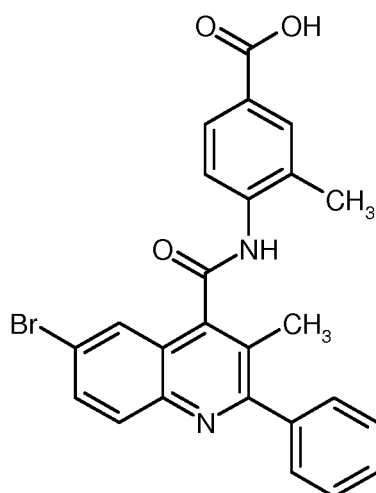
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.68 (br. s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16-8.01 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 2.58 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 529/531/533 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 14**

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

- 155 -



128 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A wurden mit 3.3 ml THF und dann mit einer Lösung von 9 mg (0.39 mmol) Lithiumhydroxid in 1.1 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst zwei Tage bei RT gerührt, anschließend mit 2.6 ml 4 M Natronlauge versetzt und weitere 24 h bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 3 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Salzsäure auf pH 1-2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 70 mg (56% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbindung erhalten.

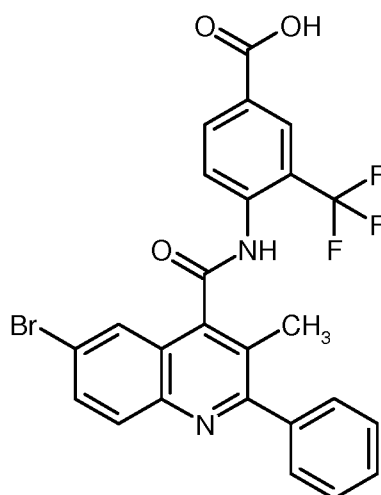
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.57 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.09 min, m/z = 475/477 [M+H]⁺.

Beispiel 15

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

- 156 -



Zu einer Lösung von 300 mg (0.87 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A in 3 ml DMF wurden bei RT 267 mg (0.96 mmol) 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid und 211 mg (0.96 mmol) Methyl-4-amino-3-(trifluormethyl)benzoat gegeben. Das Gemisch wurde

5 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurden langsam ca. 100 mg (ca. 2.63 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Dispersion in Mineralöl) portionsweise hinzugegeben, und das Gemisch wurde zunächst 1 h bei RT gerührt und dann 2 Tage bei RT stehen gelassen. Danach wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinten produkthaltigen Fraktionen wurden bis auf ein Restvolumen an wässriger Phase eingeeengt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wieder über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Methanol/Dichlormethan-Gemisch aufgenommen, erneut eingeeengt und schließlich im Vakuum getrocknet. Es wurden

15 153 mg (33% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

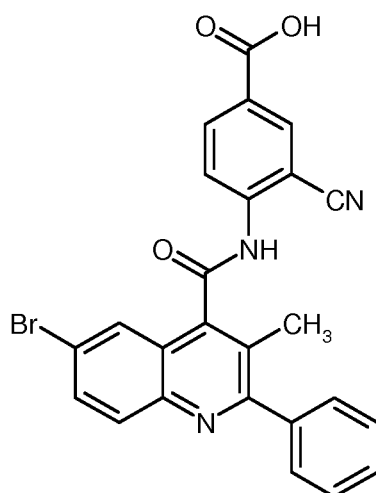
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.17 min, m/z = 529/531 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 16**

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

- 157 -



250 mg (0.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 133 mg (0.70 mmol) Ethyl-4-amino-3-cyanobenzoat wurden mit 2 ml THF und 56 mg (1.40 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser versetzt, mit 2 M Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Acetonitril verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und dann mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 102 mg (31% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

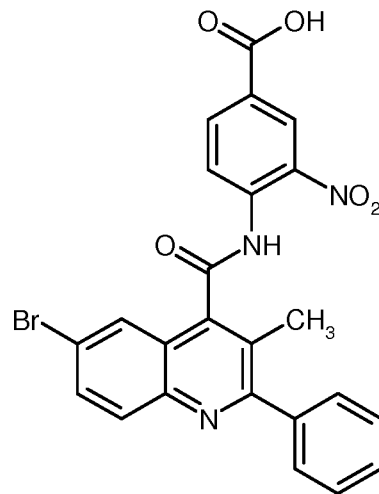
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 2.49 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.07 min, m/z = 486/488 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 17**

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

- 158 -



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 60 mg (0.31 mmol) Mefhyl-4-amino-3-nitrobenzoat wurden mit 2 ml THF versetzt. Dann wurden bei RT 22 mg (0.56 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das Reaktionsgemisch mit wenigen Tropfen Wasser versetzt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 110 mg (85% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

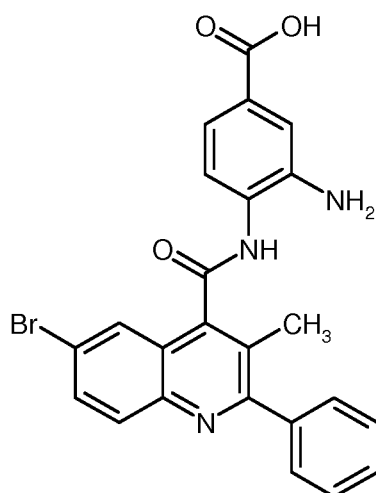
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.62 (br. s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.32-8.29 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 507 [M+H]⁺.

Beispiel 18

3-Amino-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl] amino]benzoesäure

- 159 -



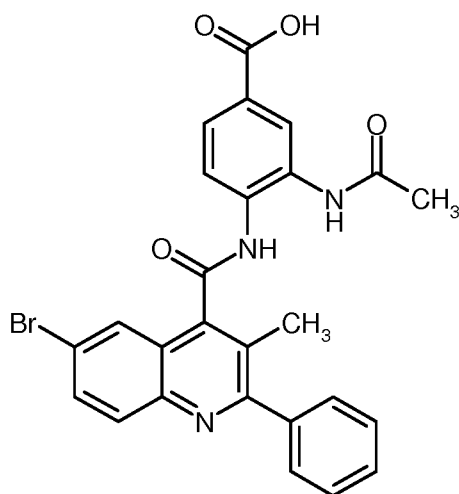
282 mg (0.56 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 wurden mit 1.6 ml Essigsäure, 2.5 ml Ethanol, 2.5 ml Wasser und 628 mg (2.79 mmol) Zinn(II)chlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 80°C gerührt und dann ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 13) gereinigt. Es wurden 211 mg (80% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.69 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.25 (br. s, 2H), 2.46 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 476/478 [M+H]⁺.

10 **Beispiel 19**

3-Acetamido-4-[[[6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl] amino]benzoesäure



- 160 -

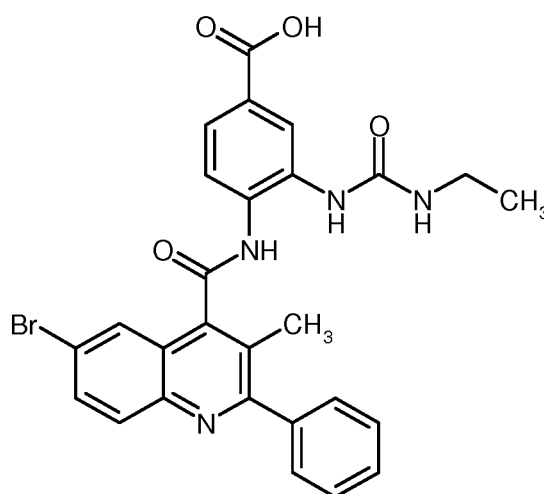
100 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 wurden mit 1 ml DMF und 0.12 ml (0.84 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0°C wurden 0.02 ml (0.25 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde dann ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Das Acetonitril-Wasser-Gemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt, und der resultierende Rückstand wurde durch nochmalige präparative HPLC (Methode 13) nachgereinigt. Es wurden 14 mg (13% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.07 (br. s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 518/520 [M+H]⁺.

Beispiel 20

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



15

100 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 wurden mit 1 ml DMF und 0.12 ml (0.84 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0°C wurden 0.02 ml (0.25 mmol) Ethylisocyanat zugetropft. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde danach abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen, im Vakuum getrocknet und dann mittels präparativer HPLC (Methode 14) gereinigt. Es wurden 38 mg (33% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

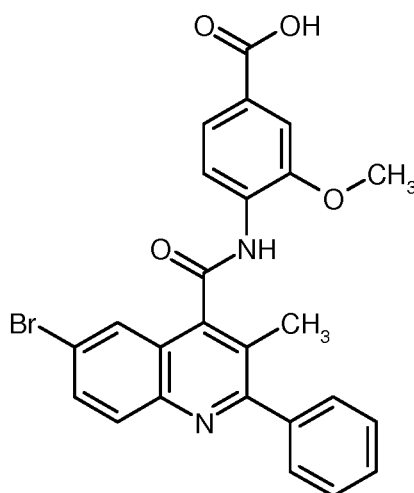
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 3H), 6.76 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 547/549 [M+H]⁺.

5 Beispiel 21

4-[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonylamino]-3-methoxybenzoesäure



Zu einer Lösung von 660 mg (1.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel 46A in 16.5 ml THF und 3.5 ml Methanol wurden bei RT 6.6 ml (6.6 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser und einmal mit ier.-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 599 mg (93% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

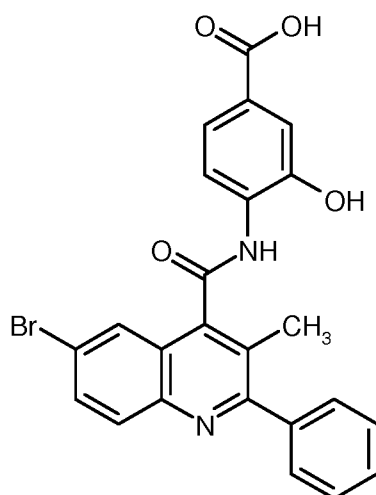
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.02 (br. s, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 8.17-7.84 (m, 4H), 7.75-7.43 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H, teilweise verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 491/493 [M+H]⁺.

Beispiel 22

4-[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonylamino]-3-hydroxybenzoesäure

- 162 -



Zu einer Suspension von 90 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 in 2 ml Dichlormethan wurden bei 0°C 0.55 ml (0.55 mmol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch

5 wurde dann mit einem analog erhaltenen Reaktionsgemisch aus einem vorhergehenden Experiment [eingesetzte Menge an Verbindung aus Beispiel 21: 10 mg (0.02 mmol)] vereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach

10 Trocknen im Vakuum wurden 86 mg (Reinheit 100%, 89% d. Th., bezogen auf insgesamt 100 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21) der Titelverbindung erhalten.

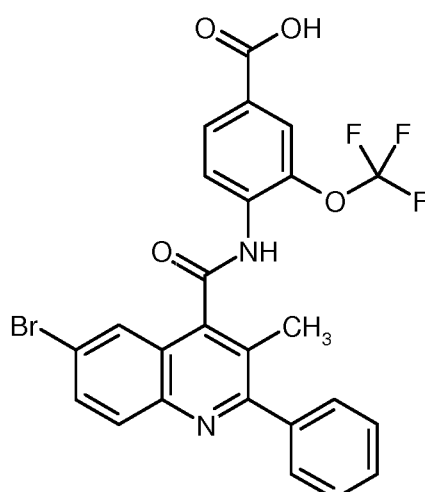
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.79 (br. s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 5H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.99 min, m/z = 477/479 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 23**

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

- 163 -



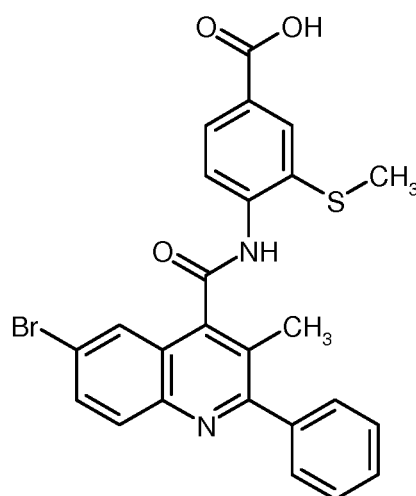
Eine Lösung von 75 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A in 2 ml eines THF/
Methanol-Gemisches (5:1) wurde mit 0.65 ml (0.65 mmol) 1 M Natronlauge versetzt und 1 h unter
Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels
5 präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Das Acetonitril-Wasser-Gemisch wurde am Rotations-
verdampfer entfernt und der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 49 mg (69%
d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.42 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12-8.01
(m, 2H), 7.98-7.91 (m, 3H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 545/547 [M+H]⁺.

Beispiel 24

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



- 164 -

Zu einer Lösung von 100 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48A in 2.5 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.50 ml (0.50 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter

5 Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Nach einigen Minuten Rühren wurde der vorhandene Feststoff abfiltriert und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 88 mg (86% d. Th., Reinheit 95%) der Titelverbindung erhalten.

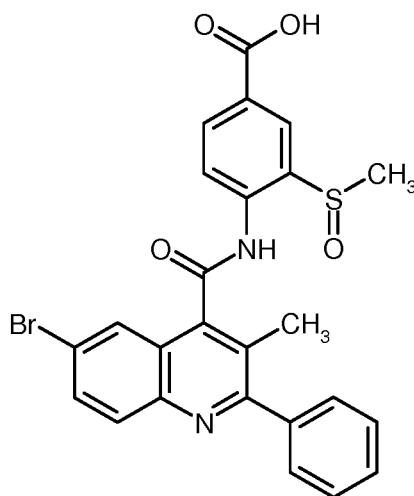
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.17 (br. s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.56 (s, 3H, teilweise verdeckt), 2.50 (s, 3H, teilweise verdeckt).

10

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 507/509 [M+H]⁺.

Beispiel 25

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



15 Zu einer Lösung von 140 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A in 3.5 ml THF und 0.7 ml Methanol wurden bei RT 1.31 ml (1.31 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.10 ml (1.31 mmol) Trifluoressigsäure zugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand wurde in

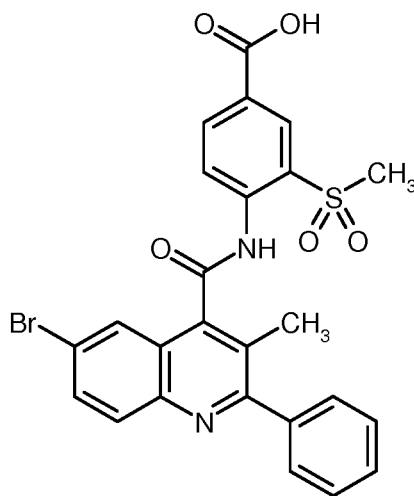
20 Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingeeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 126 mg (93% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.39 (br. s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 523/525 [M+H]⁺.

5 Beispiel 26

4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-3-(methylsulfonyl)benzoesäure



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 50A in 2.5 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.91 ml (0.91 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.07 ml (0.91 mmol) Trifluor-essigsäure zugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 83 mg (85% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

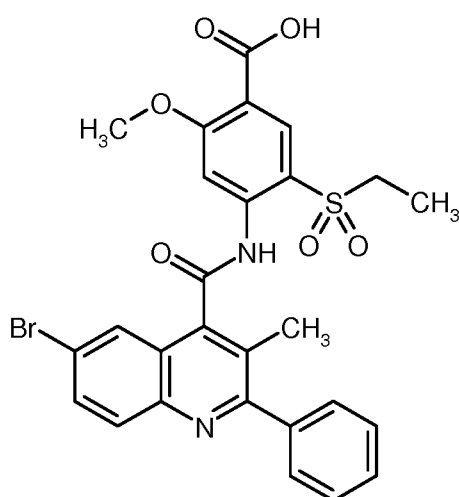
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.55 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 539/541 [M+H]⁺.

Beispiel 27

4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzoesäure

- 166 -



Zu einer Lösung von 221 mg (0.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51A in 4.7 ml THF und 1.0 ml Methanol wurden bei RT 1.86 ml (1.86 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel
 5 entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und das Gemisch wurde unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 180 mg (84% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

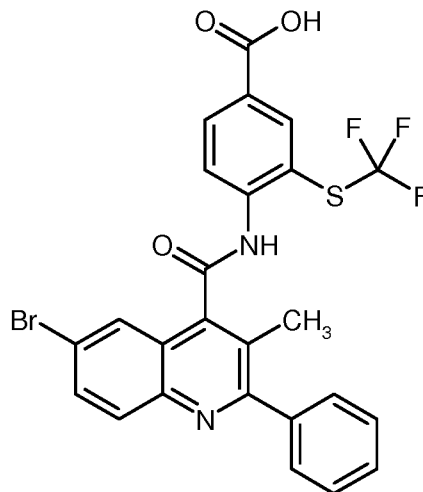
¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.03 (br. s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H),
 10 8.12 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H, teilweise verdeckt), 2.49 (s, 3H, verdeckt), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.12 min, m/z = 583/585 [M+H]⁺.

Beispiel 28

4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoe-
 15 säure

- 167 -



Eine Gemisch von 50 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A in 1.6 ml THF und 0.3 ml Methanol wurde mit 0.32 ml (0.32 mmol) 1 M Natronlauge versetzt und anschließend 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit ca. 0.03 ml Trifluoressigsäure
 5 auf pH 4 eingestellt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, das Gemisch wurde erneut eingengt und der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 35 mg (72% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

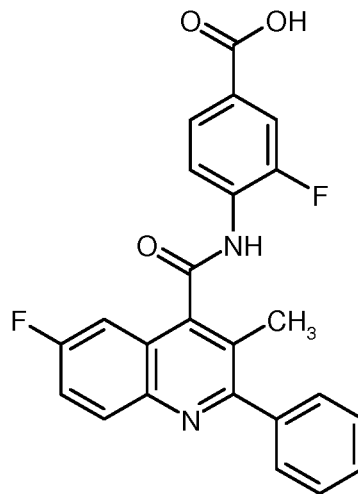
¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.46 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H), 8.50-7.80 (m, 6H),
 10 7.73-7.33 (m, 5H), 2.47 (s, 3H, teilweise verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 561/563 [M+H]⁺.

Beispiel 29

3-Fluor-4- [[(6-fluor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]benzoesäure

- 168 -



Zu einer Lösung von 184 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A in 5.5 ml THF und 1.1 ml Methanol wurden bei RT 2.14 ml (2.14 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel
 5 entfernt. Die verbliebene wässrige Lösung wurde unter Rühren in 20 ml 1 M Salzsäure einge-
 tragen. Nach einigen Minuten Rühren wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und zweimal mit
 Wasser und einmal mit Pentan gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 148 mg (83% d.
 Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

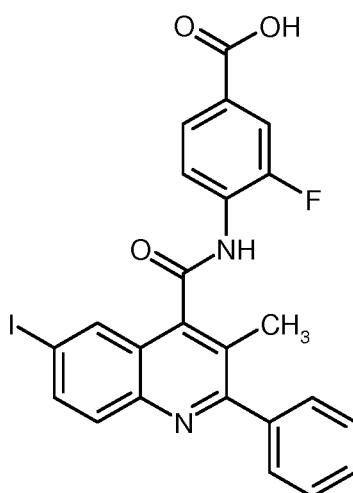
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.17 (dd,
 10 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 4H), 2.43 (s,
 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 0.99 min, m/z = 419 [M+H]⁺.

Beispiel 30

3-Fluor-4- [[(6-iod-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]benzoesäure

- 169 -



100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A und 39 mg (0.23 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat wurden in 1.7 ml DMF gelöst. Zu der Lösung wurden 64 mg (0.57 mmol) Kalium-
 5 ier.-butylat portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt und dann mit 1.3 ml (1.3 mmol) 1 M Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde anschließend 1 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches und Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 76 mg (62% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

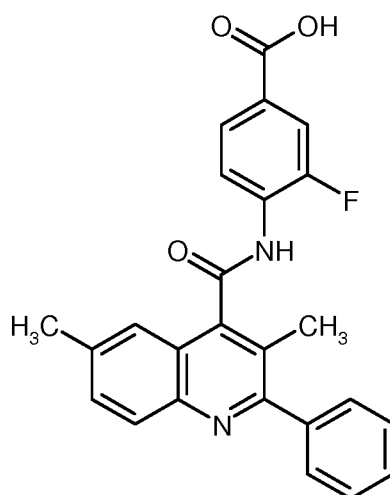
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.07 min, m/z = 527 [M+H]⁺.

Beispiel 31

15 4-[[3,6-Dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoesäure

- 170 -



Zu einer Lösung von 124 mg (0.27 mmol, Reinheit 93%) der Verbindung aus Beispiel 55A in 3.5 ml THF und 0.7 ml Methanol wurden bei RT 1.35 ml (1.35 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.10 ml (1.35
5 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 83 mg (75% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

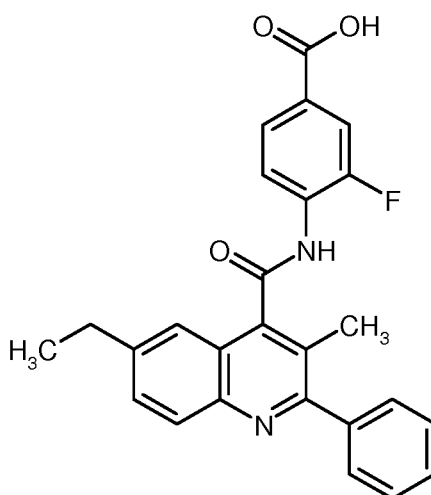
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.17 (br. s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.98 (d,
10 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.58-7.47 (m, 3H), 2.53 (s, 3H, teilweise verdeckt), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.01 min, m/z = 415 [M+H]⁺.

Beispiel 32

4-[[[6-Ethyl-3-methyl-2-phenylquinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoesäure

- 171 -



Zu einer Lösung von 186 mg (0.38 mmol, Reinheit 91%) der Verbindung aus Beispiel 56A in 5.0 ml THF und 1.0 ml Methanol wurden bei RT 1.92 ml (1.92 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.15 ml (2.00

5 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 139 mg (85% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

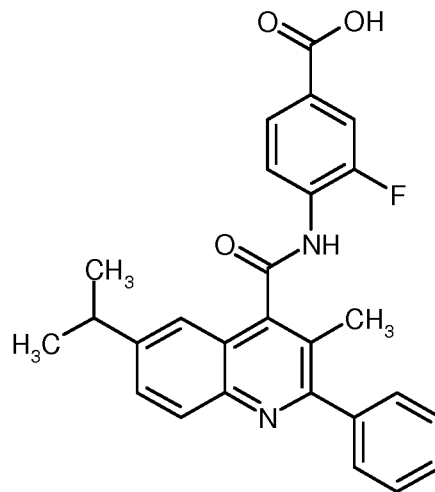
10 ¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 11.25-10.78 (m, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.84 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.06 min, m/z = 429 [M+H]⁺.

Beispiel 33

15 3-Fluor-4- [[(6-isopropyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]benzoesäure

- 172 -



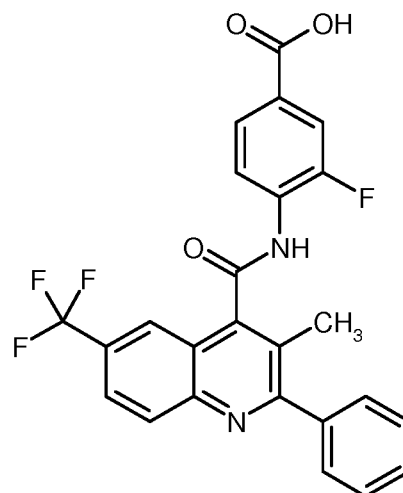
108 mg (0.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 57A wurden mit 2.4 ml THF und 2.4 ml 4 M Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 60°C gerührt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Das Acetonitril-Wasser-Gemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Acetonitril verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 45 mg (43% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.26 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92-7.71 (m, 3H), 7.67-7.44 (m, 6H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.10 min, m/z = 443 [M+H]⁺.

Beispiel 34

3-Fluor-4-({[3-methyl-2-phenyl-6-(trifluormethyl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoesäure



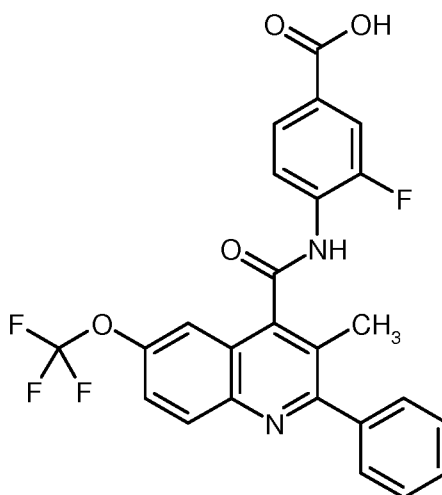
105 mg (0.22 mol) der Verbindung aus Beispiel 58A wurden mit 2.2 ml THF und 2.2 ml 4 M Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches wurde der Rückstand über Nacht im Vakuum bei 60°C getrocknet. Es wurden 97 mg (95% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 469 [M+H]⁺.

Beispiel 35

3-Fluor-4-({[3-methyl-2-phenyl-6-(trifluormethoxy)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoesäure



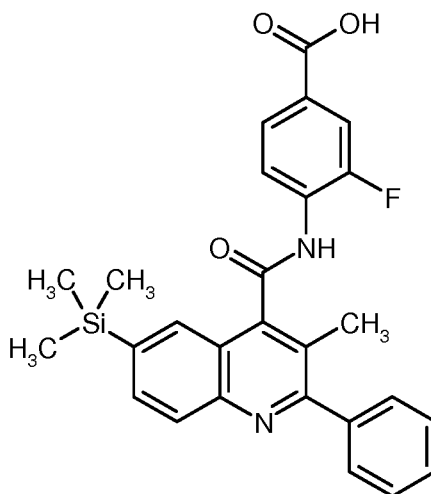
Zu einer Lösung von 150 mg (0.27 mmol, Reinheit 91%) der Verbindung aus Beispiel 59A in 3.5 ml THF und 0.7 ml Methanol wurden bei RT 1.38 ml (1.38 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.1 ml (1.38 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 115 mg (87% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.08$ min, $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Beispiel 36

3-Fluor-4-({[3-methyl-2-phenyl-6-(trimethylsilyl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoesäure



- 5 Zu einem Gemisch von 34 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60A in 1 ml Dichlormethan wurden 0.5 ml (6.49 mmol) Trifluoressigsäure gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produktthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 25 mg (81% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

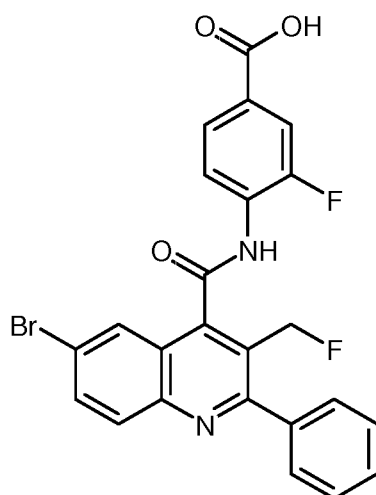
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13.19 (br. s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 3H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.32 (s, 9H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.19$ min, $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 37**

4-({[6-Brom-3-(fluormethyl)-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 175 -



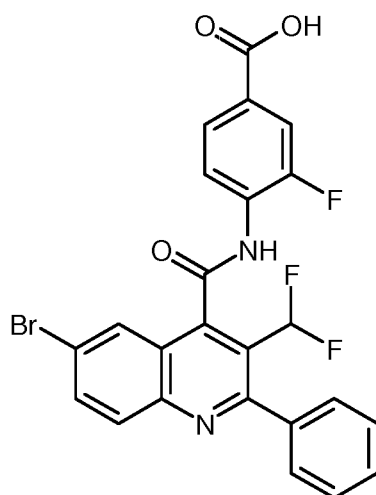
Zu einer Lösung von 60 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 63A in 1.5 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.59 ml (0.59 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.05 ml (0.60 mmol) Tri-
 5 fluoressigsäure hinzugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 12) gereinigt. Es wurden 39 mg (66% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.23 (br. s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 5.57 (dd, 2H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.05 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 38

4-((6-Brom-3-(difluormethyl)-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl)amino)-3-fluorbenzoesäure



- 176 -

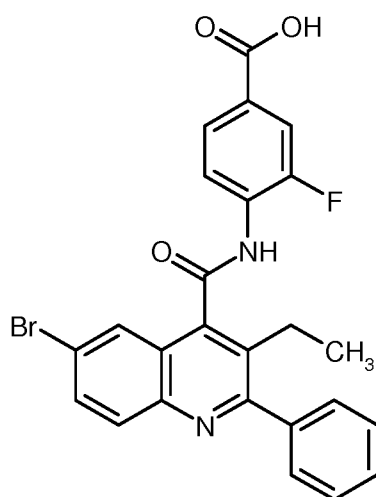
Zu einer Lösung von 20 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64A in 0.6 ml THF und 0.13 ml Methanol wurden bei RT 0.19 ml (0.19 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.015 ml (0.19 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Anschließend wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produktthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingengt. Nach Trocknen im Vakuum wurden 11 mg (54% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.18-8.09 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65-7.54 (m, 5H), 7.09 (t, 1H).

10 LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.05 min, m/z = 515/517 [M+H]⁺.

Beispiel 39

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



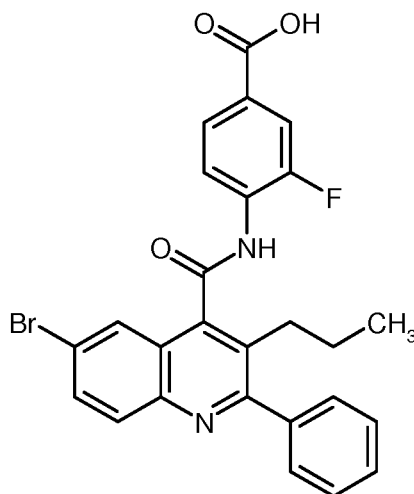
Zu einer Lösung von 187 mg (0.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 65A in 5.8 ml THF und 1.2 ml Methanol wurden bei RT 1.86 ml (1.86 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel destillativ entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit 0.14 ml (1.86 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 178 mg (98% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.99 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60-7.48 (m, 5H), 2.83 (d, 2H), 0.99 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.07$ min, $m/z = 493/495$ $[M+H]^+$.

Beispiel 40

4-[[[(6-Brom-2-phenyl-3-propylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]-3-fluorbenzoesäure



- 5 Zu einer Lösung von 139 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A in 4.2 ml THF und 0.9 ml Methanol wurden bei RT 1.34 ml (1.34 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel destillativ entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit 0.10 ml (1.34 mmol) Trifluor-
- 10 essigsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 86 mg (64% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

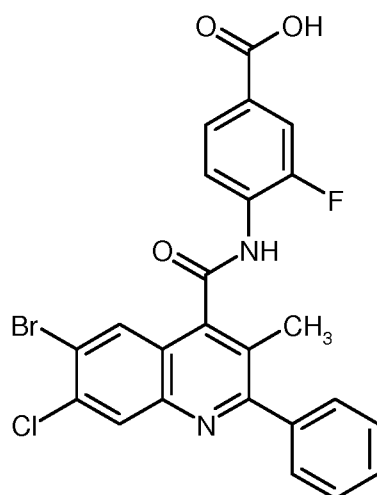
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.74 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 5H), 2.88-2.74 (m, 2H), 1.40 (br. s, 2H), 0.69 (t, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.14$ min, $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 41**

4-[[[(6-Brom-7-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure

- 178 -



Zu einer Lösung von 52 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67A in 1.3 ml THF und 0.25 ml Methanol wurden bei RT 0.49 ml (0.49 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.04 ml (0.50 mmol) Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 1 ml THF gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 13 mg (26% d. Th., Reinheit 100%) einer ersten Charge der Titelverbindung erhalten. Das Filtrat wurde eingengt, und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus DMSO, THF und Wasser aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 12) gereinigt. Es wurden so 30 mg (60% d. Th., Reinheit 100%) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.

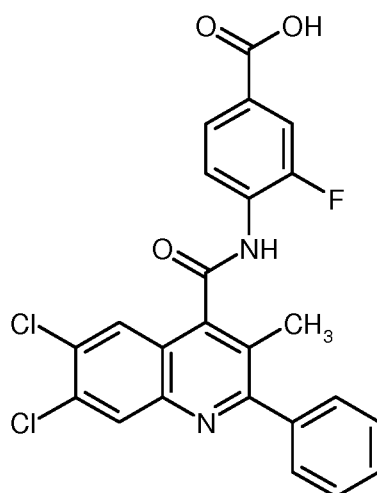
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.16$ min, $m/z = 513/515$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 42

4-[[[(6,7-Dichlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]-3-fluorbenzoesäure

- 179 -



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 44.4 mg (0.26 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat wurden in 2 ml DMF gelöst. Zu der Lösung wurden 73 mg (0.65 mmol) Kalium-
 5 i-
 butylat portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt und dann mit 1.3 ml (1.3 mmol) 1 M Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde anschließend 1 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittel-Wasser-Gemisches und Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 78 mg (59% d. Th., Reinheit 93%) der Titelverbindung erhalten.

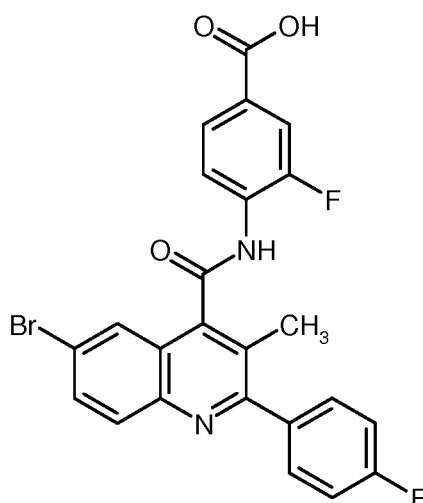
10 ¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 469/471 [M+H]⁺.

Beispiel 43

4-({[6-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 180 -



Zu einer Lösung von 173 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68A in 5.4 ml THF und 1.1 ml Methanol wurden bei RT 1.71 ml (1.71 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel destillativ entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit 0.13 ml (1.71 mmol) Tri-
 5 fluoressigsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 166 mg (99% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

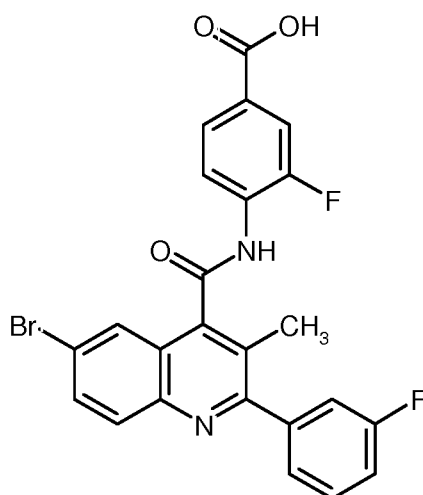
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.20 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.05 (d, 10
 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.06 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 44

4-({[6-Brom-2-(3-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 181 -



Zu einer Lösung von 96 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A in 3.0 ml THF und 0.6 ml Methanol wurden bei RT 0.95 ml (0.95 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel
 5 destillativ entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit 0.07 ml (0.95 mmol) Trifluor-
 essigsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 12) gereinigt. Es wurden 68 mg (72% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

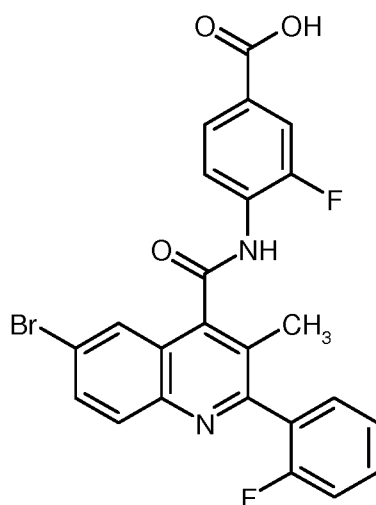
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.25 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 45

15 4-({[6-Brom-2-(2-fluorphenyl)-3-methylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 182 -



Zu einer Lösung von 95 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A in 3 ml THF und 0.6 ml Methanol wurden bei RT 0.94 ml (0.94 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das organische Lösungsmittel destilla-
5 tiv entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit 0.07 ml (0.94 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit 1 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 83 mg (86% d. Th., Reinheit 96%) der Titelverbindung erhalten.

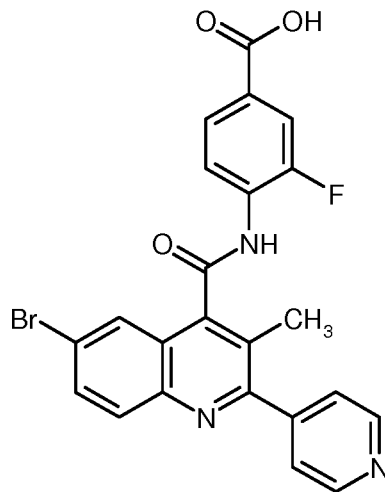
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.45-7.37 (m,
10 2H), 2.32 (s, 3H).

LC/MS (Methode 3, ESIPos): R_t = 1.34 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 46

4-({[6-Brom-3-methyl-2-(pyridin-4-yl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 183 -



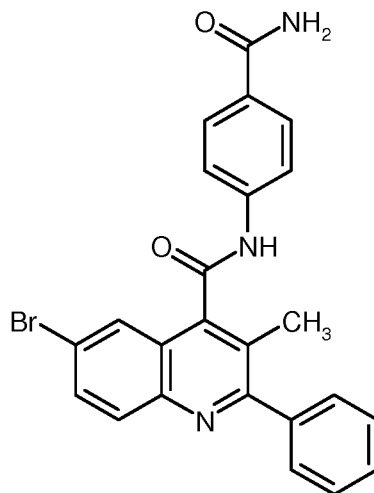
Ein Gemisch von 90 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71A in 1 ml (1 mmol) 1 M Natronlauge, 1 ml Methanol und 1 ml THF wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch durch Zugabe einiger Tropfen 1 M Salzsäure auf pH 7 gestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Eluent: Gradient Acetonitril/10 mM aq. Ammoniumcarbonat). Es wurden 55 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.79 (d, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 4, ESImpos): R_t = 1.36 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 47

6-Brom-/V-(4-carbamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



- 184 -

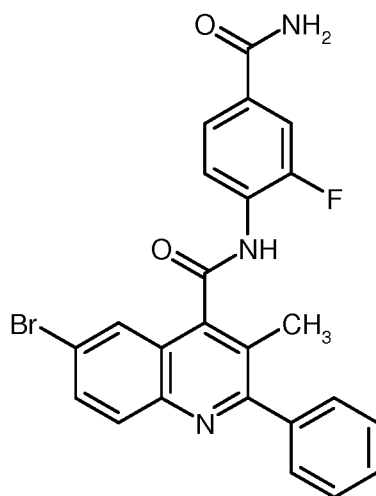
Zu 208 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A wurden 3.5 ml (30 mmol) Ammoniak-Lösung (33% in Wasser) langsam hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt, und der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingeeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 113 mg (57% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97-7.89 (m, 5H), 7.84 (d, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 0.92 min, m/z = 460/462 [M+H]⁺.

Beispiel 48

6-Brom-N-(4-carbamoyl-2-fluorphenyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid



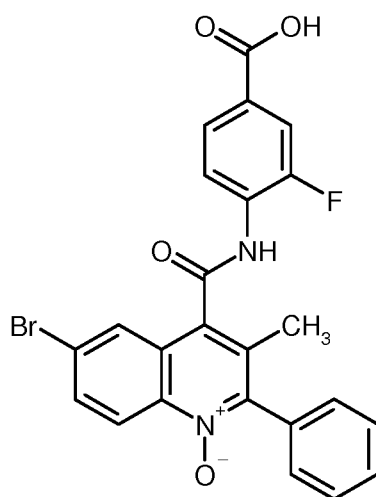
Zu 260 mg (0.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A wurden 4.0 ml (33.9 mmol) Ammoniak-Lösung (33% in Wasser) langsam hinzugegeben, und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol aufgenommen und das Gemisch wurde erneut eingeeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 181 mg (73% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 0.98 min, m/z = 478/480 [M+H]⁺.

Beispiel 49

- 5 4-[[[(6-Brom-3-methyl-1-oxido-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]-3-fluorbenzoesäure



- Zu einer Suspension von 100 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 3 ml Dichlormethan wurden bei RT 113 mg (0.46 mmol, Gehalt 70%, Rest Wasser) 3-Chlorperbenzoesäure, suspendiert in 1 ml Dichlormethan, gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschlie-
- 10 Bend wurden 0.5 ml THF hinzugegeben, und das Gemisch wurde 3 Tage bei RT stehen gelassen. Danach wurden nochmals 113 mg (0.46 mmol, Gehalt 70%) 3-Chlorperbenzoesäure, suspendiert in 1 ml Dichlormethan, hinzugefügt, und das Gemisch wurde einen weiteren Tag bei RT gerührt. An-
- 15 schließend wurden weitere 57 mg (0.23 mmol, Gehalt 70%) 3-Chlorperbenzoesäure, suspendiert in 0.5 ml Dichlormethan, hinzugefügt, und das Gemisch wurde nochmals einen Tag bei RT gerührt. Das
- 20 Gemisch wurde dann mit jeweils 20 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Dichlormethan versetzt, und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt und noch zweimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 12) gereinigt. Es wurden so 67 mg (65% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

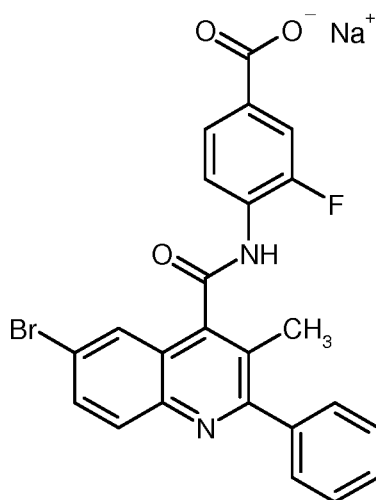
- 186 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 2.16 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 0.87 min, m/z = 495/497 [M+H]⁺.

5 Beispiel 50

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



Methode A:

50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden in 1.5 ml THF gelöst und tropfenweise
 10 mit 1 M Natronlauge versetzt, bis pH 8 erreicht war. Das Gemisch wurde dann am Rotationsver-
 dampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Acetonitril und Methanol ge-
 löst und über Nacht lyophilisiert. Es wurden 50 mg (95% d. Th., Reinheit 99%) der Titelverbin-
 dung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.73 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.93-7.91 (d, 1H),
 15 7.71 (s, 2H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.57-7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

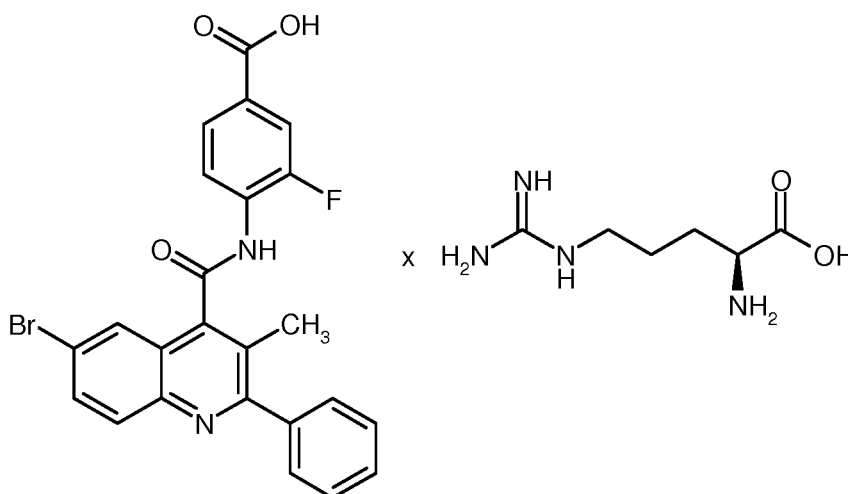
Methode B:

2.0 g (4.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 100 ml 1,4-Dioxan versetzt und das
 Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. Zu der heißen Lösung wurde eine Lösung von 167 mg (4.18
 20 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch an

der Luft bei RT bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stengelassen. Nach Umfüllen wurden 2.3 g der Titelverbindung erhalten (quant., Reinheit 100%, noch wasserhaltig).

Beispiel 51

4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-3-fluorbenzoesäure-L-Argininsalz



5

1.1 g (2.30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 200 ml Methanol und 5 ml DMF versetzt, und das Gemisch wurde kurz zum Sieden erhitzt. Zu der heißen Lösung wurde eine Lösung von 401 mg (2.30 mmol) L-(+)-Arginin in 30 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch bei RT an der Luft bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stengelassen.

10 Der verbliebene Rückstand wurde in 40 ml Wasser suspendiert und einen Tag bei RT gerührt. Danach wurde die Suspension filtriert und der Feststoff bei RT an der Luft getrocknet. Es wurden 1.0 g (73% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

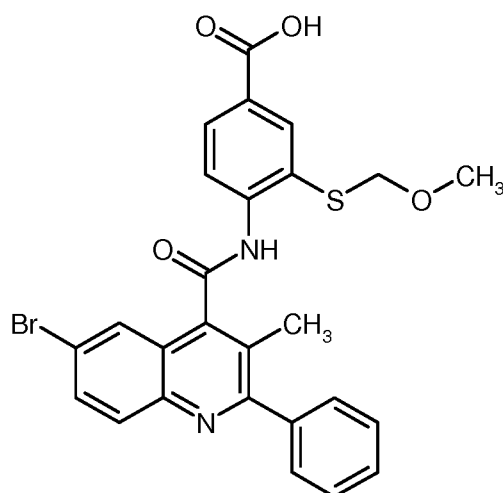
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.76 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.0-7.7 (br. m, ~2H), 7.93 (dd, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55 (d, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H, teilweise verdeckt), 2.44 (s, 3H), 1.81-1.53 (m, 4H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.08 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 52

4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-3-[(methoxymethyl)sulfanyl]-benzoesäure

- 188 -



Zu einer Lösung von 50 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A in 1.5 ml THF und 0.4 ml Methanol wurden bei RT 0.46 ml (0.46 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.035 ml (0.46
 5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch aufgenommen und die Lösung wieder eingengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 42 mg (87% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

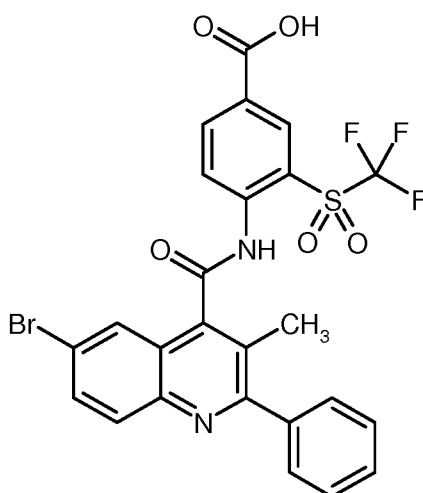
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.14 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.04 (d,
 10 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.34 (s, 3H, verdeckt), 2.50 (s, 3H, verdeckt).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.12 min, m/z = 537/539 [M+H]⁺.

Beispiel 53

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino}-3-[(trifluormethyl)sulfonyl]-
 15 benzoë säure

- 189 -



Zu einer Lösung von 45 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Beispiel 75A in 1.2 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.37 ml (0.37 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.029 ml (0.37

5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch aufgenommen und die Lösung wieder eingeeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 41 mg (94% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.91 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

10

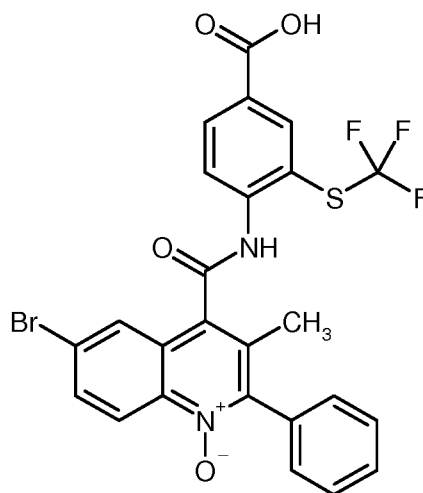
LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.25 min, m/z = 593/595 [M+H]⁺.

Beispiel 54

4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxido-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoesäure

15

- 190 -



Zu einer Lösung von 43 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Beispiel 76A in 1.5 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.37 ml (0.37 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.028 ml (0.37
 5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die Lösung wieder eingeeengt. Nach Trocknen des Rückstands im Vakuum wurden 33 mg (78% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

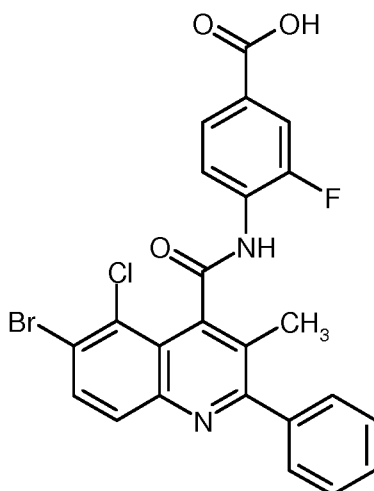
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.45 (br. s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.33 (s,
 10 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 2.19 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.00 min, m/z = 577/579 [M+H]⁺.

Beispiel 55

4-[[[6-Brom-5-chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure

- 191 -



Zu einer Lösung von 285 mg (0.02 mmol, Reinheit 4%) der Verbindung aus Beispiel 79A in 7 ml THF und 1.5 ml Methanol wurden bei RT 0.09 ml (0.09 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit
5 0.008 ml (0.11 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und ca. 80 h bei RT stehen gelassen. Danach wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und zweimal mit 0.5 ml THF nachgewaschen. Der im Filtrat erneut entstandene Niederschlag wurde ebenso abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeignet, und der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 19) vorgereinigt. Das so
10 gewonnene Produkt wurde ein weiteres Mal mittels präparativer HPLC gereinigt [Säule: Sunfire C18, 5 μm , 100 mm x 30 mm; Fluss: 75 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 2.0 ml; Temperatur: 40°C; Eluent: Wasser/Acetonitril/(Acetonitril/2% Ameisensäure in Wasser 80:20); Gradient: 70:10:20 -> 5:90:5, 10 min]. Es wurden auf diese Weise 6.1 mg (55% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

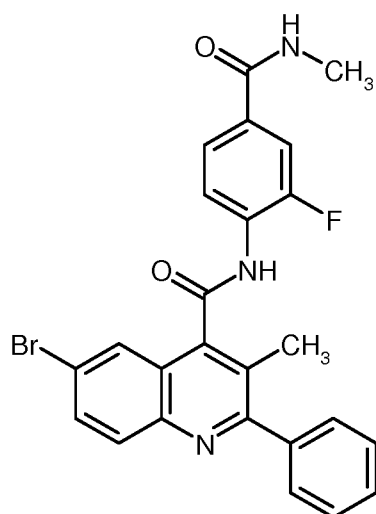
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.16 (br. s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.13 (d,
15 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): $R_t = 1.10$ min, $m/z = 513/515$ [M+H]⁺.

Beispiel 56

6-Brom-/V-[2-fluor-4-(methylcarbamoyl)phenyl]-3-methyl-2-phenylchinolin-4-carboxamid

- 192 -



Zu 298 mg (0.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A in 3 ml THF wurden bei 0°C langsam 1.90 ml (3.80 mmol) einer 2 M Lösung von Methylamin in THF gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 3 ml THF und 1 ml (1.90 mmol) der Methylamin-Lösung hinzugegeben, und das Gemisch wurde in einer Mikrowellenapparatur 30 min auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde erneut 1 ml (1.90 mmol) der Methylamin-Lösung hinzugefügt, und das Gemisch wurde weitere 15 min bei 100°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Wasser und 1 M Salzsäure versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 12) gereinigt. Es wurden 43 mg (15% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

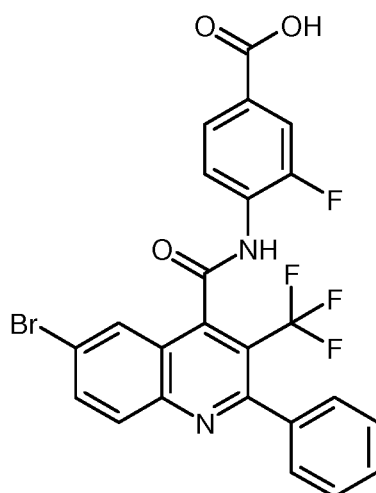
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.55 (q, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 3H), 2.81 (d, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 492/494 [M+H]⁺.

Beispiel 57

4-([6-Brom-2-phenyl-3-(trifluormethyl)chinolin-4-yl]carbonyl)amino-3-fluorbenzoesäure

- 193 -



Zu einer Lösung von 4.5 mg (0.008 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A in 1 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.03 ml (0.03 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 14 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.003 ml
 5 (0.035 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Säule: Phenomenex Luna C18, 5 μm , 100 mm x 21.2 mm; Fluss: 25 ml/min; Eluent: Wasser mit 1% Ameisensäure/ Acetonitril; Gradient: 95:5 \rightarrow 5:95, 16 min). Es wurden so 4.5 mg (92% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung erhalten. Außerdem wurden als Nebenkomponente 0.5 mg (9% d. Th., Reinheit 92%) der als Beispiel 62 aufgeführten Verbindung iso-
 10 liert (Analytik siehe dort).

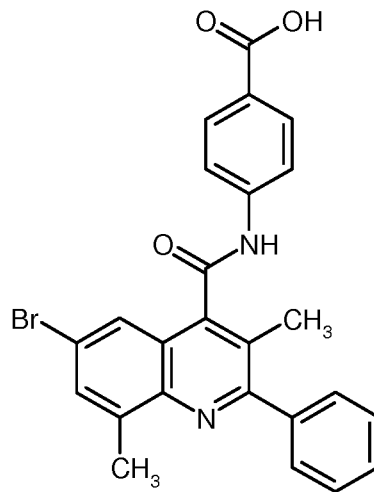
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.28-8.10 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56-7.54 (m, 5H).

LC/MS (Methode 23, ESIpos): R_t = 3.54 min, m/z = 533/535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 58

15 4-[[[6-Brom-3,8-dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]benzoesäure

- 194 -



Zu einer Lösung von 42 mg (0.08 mmol, Reinheit 96%) Methyl-4-[[[(6-brom-3,8-dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]benzoat (kommerziell erhältlich) in 1.5 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.4 ml (0.4 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde
 5 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.03 ml (0.4 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Es wurden so 30 mg (78% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

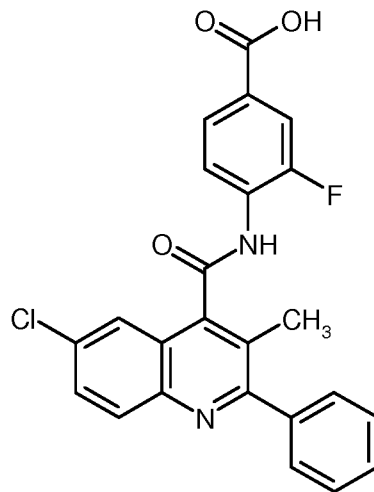
¹H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.83 (br. s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s,
 10 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 475/477 [M+H]⁺.

Beispiel 59

4-[[[(6-Chlor-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoessäure

- 195 -



Zu einer Lösung von 60 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82A in 2.7 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.39 ml (0.39 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.045 ml (0.59
 5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt, mit 2 ml DMSO verdünnt und dann mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 51 mg (88% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

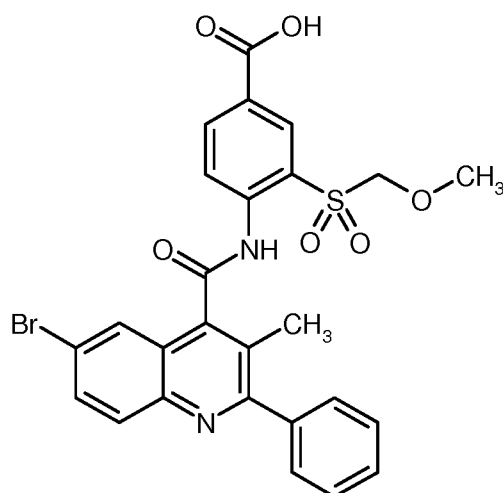
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.22 (br. s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.06 min, m/z = 435 [M+H]⁺.

Beispiel 60

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-[(methoxymethyl)sulfonyl]-benzoesäure

- 196 -



Zu einer Lösung von 70 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 83A in 2.6 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.60 ml (0.60 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.047 ml (0.61

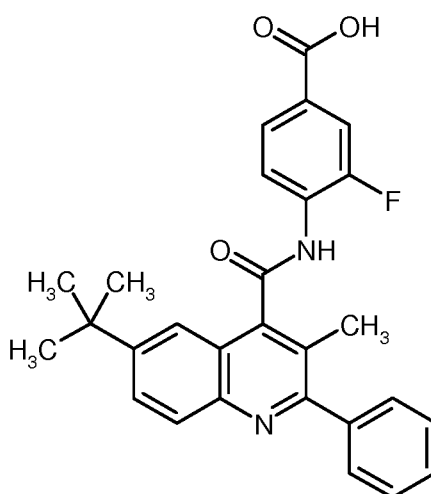
5 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 64 mg (91% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.50 (br. s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.46-8.37 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 569/571 [M+H]⁺.

Beispiel 61

4-[[6-(tert.-Butyl-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure



- 197 -

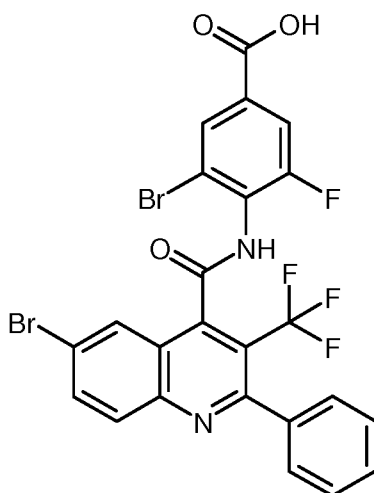
Zu einer Lösung von 80 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 85A in 3.5 ml THF und 0.7 ml Methanol wurden bei RT 0.86 ml (0.86 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.066 ml (0.86 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Es wurden 61 mg (77% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 457 [M+H]⁺.

10 Beispiel 62

3-Brom-4-({[6-brom-2-phenyl-3-(trifluormethyl)chinolin-4-yl]carbonyl}amino)-5-fluorbenzoesäure



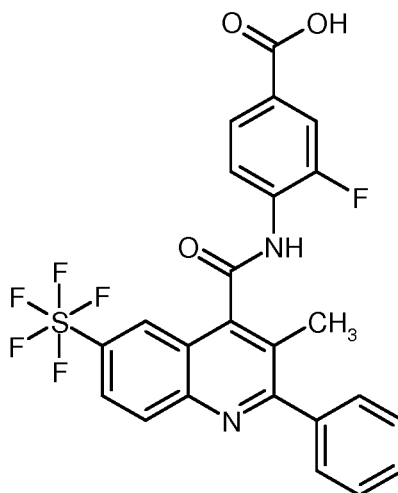
Die Titelverbindung wurde als Nebenkomponente bei der Herstellung und Aufreinigung der Verbindung aus Beispiel 57 erhalten (Beschreibung siehe dort).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.28 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.57-7.52 (m, 5H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 611/613/615 [M+H]⁺.

Beispiel 63

3-Fluor-4-({[3-methyl-6-(pentafluor-1⁶-sulfanyl)-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)benzoesäure



- 5 110 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90A wurden in 4 ml eines THF/Methanol-Gemisches (5:1) gelöst und mit 1.02 ml (1.02 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhydroxid in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, mit 4 M Salzsäure auf pH 1-2 gestellt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingengt und der
- 10 Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 85 mg (79% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

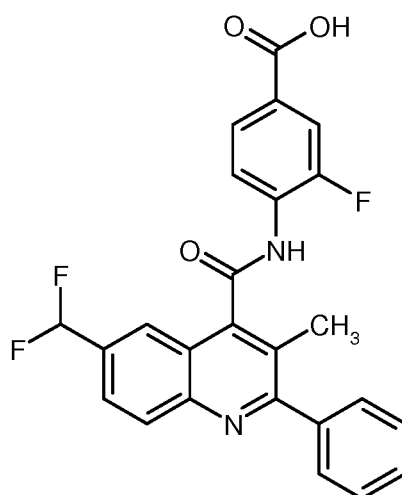
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.28 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 3H), 8.09 (t, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.14 min, m/z = 527 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 64**

4-({[6-(Difluormethyl)-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl}amino)-3-fluorbenzoesäure

- 199 -



55 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94A wurden in 2 ml DMF unter Argon gelöst und bei RT mit 57 mg (0.35 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60°C über Nacht gerührt und anschließend mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in 1.55 ml DMF gelöst und mit 29.8 mg (0.26 mmol) Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat versetzt. Anschließend wurden 0.44 ml (0.44 mmol) einer 1 M Lösung von Kalium-*tert*-butylat in THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und im Anschluss mit 0.88 ml (0.88 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhydroxid in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 3 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde danach auf RT abgekühlt, mit 4 M Salzsäure auf pH 1-2 gestellt und ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden so 20 mg (23% d. Th., Reinheit 90%) der Titelverbindung erhalten.

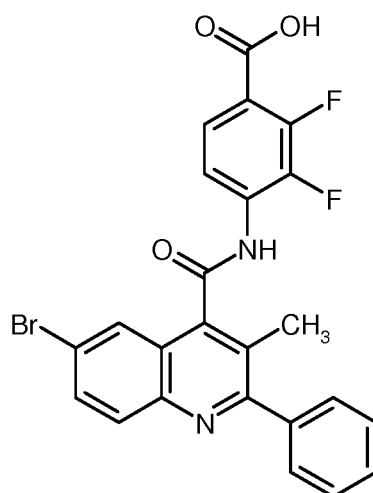
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.35-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.03 min, m/z = 451 [M+H]⁺.

Beispiel 65

4-[[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-2,3-difluorbenzoesäure

- 200 -



105 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 95A wurden in 5 ml eines THF/Methanol-Gemisches (5:1) gelöst und mit 1.03 ml (1.03 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhydroxid in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 50°C gerührt, danach auf RT abgekühlt und mit 4 M Salzsäure auf pH 1-2 gestellt. Anschließend wurde das Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingengt, der Rückstand wurde lyophilisiert und danach aus Wasser umkristallisiert. Nach Trocknen im Vakuum wurden 69 mg (68% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

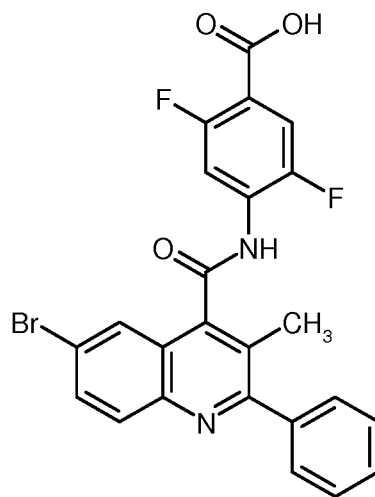
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.51 (br. s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.03 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 66

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-2,5-difluorbenzoesäure

- 201 -



99 mg (0.17 mmol, Reinheit 85%) der Verbindung aus Beispiel 96A wurden in 5 ml eines THF/
Methanol-Gemisches (5:1) gelöst und mit 0.82 ml (0.82 mmol) einer 1 M Lösung von Lithium-
hydroxid in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 50°C gerührt, danach auf RT
5 abgekühlt und mit 4 M Salzsäure auf pH 1-2 gestellt. Anschließend wurde das Gemisch ohne wei-
tere Aufarbeitung mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden
eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 81 mg (99% d. Th., Reinheit
>99%) der Titelverbindung erhalten.

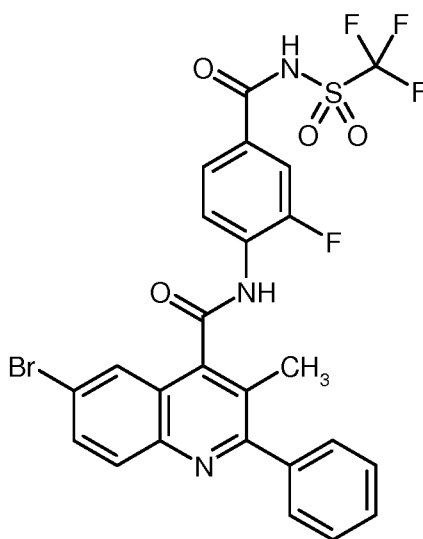
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.47 (br. s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.04 (d,
10 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 497/499 [M+H]⁺.

Beispiel 67

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

- 202 -



Zu einer Suspension von 20 mg (0.50 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 2.5 ml THF wurden 75 mg (0.50 mmol) Trifluormethansulfonsäureamid gegeben, und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 124 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5
 40A hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol aufgenommen, erneut eingeeengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 77 mg (50% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung
 10 erhalten.

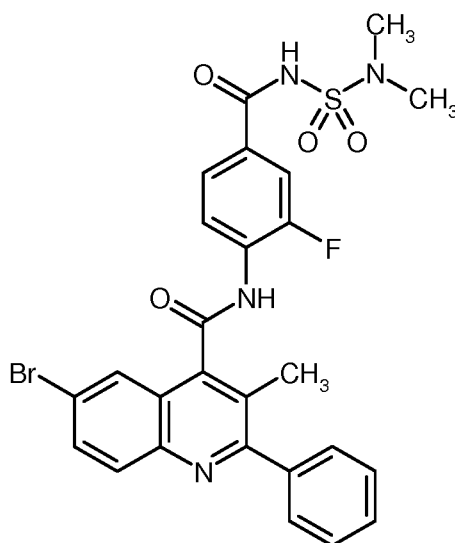
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.90 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.10 min, m/z = 610/612 [M+H]⁺.

Beispiel 68

15 6-Brom-N-({4-[(dimethylsulfonyl)carbamoyl]-2-fluorophenyl}-3-methyl-2-phenylquinolin-4-carboxamid

- 203 -



Zu einer Suspension von 20 mg (0.50 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 2.5 ml THF wurden 62 mg (0.50 mmol) N,N-Dimethylsulfonsäurediamid gegeben, und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 1 ml DMF zugesetzt und das Gemisch 2 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 124 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, und der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol aufgenommen, erneut eingengt und dann im Vakuum getrocknet. Es wurden 40 mg (27% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

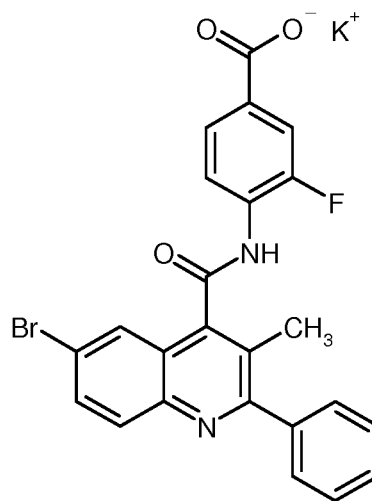
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.92 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.11 min, m/z = 585/587 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 69**

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

- 204 -



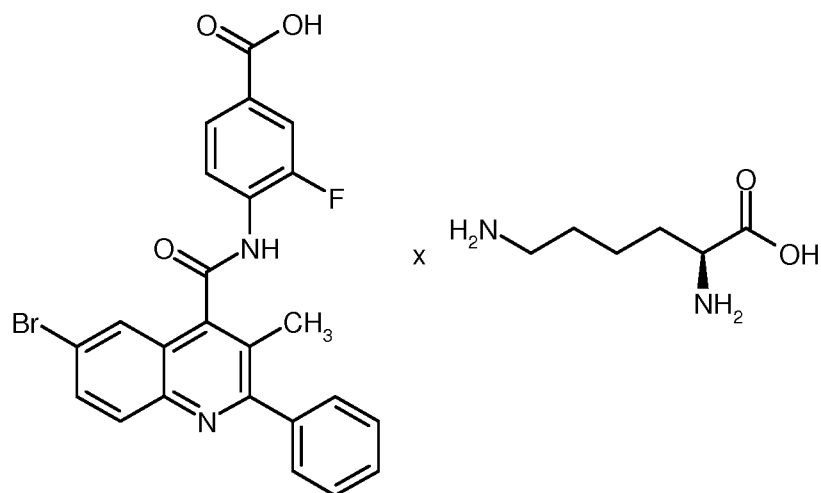
- 1.10 g (2.30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 200 ml Methanol und 5 ml DMF versetzt und das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. In die heiße Lösung wurde eine Lösung von 129 mg (2.30 mmol) Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das
- 5 Gemisch bei RT an der Luft bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stengelassen. Ein Teil des Rückstandes wurde 1-1.5 h bei 200°C getempert. Nach Abkühlen auf RT und Umfüllen wurden daraus 0.50 g (42% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.72 (br. s, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

- 10 LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.05 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 70

4-[[6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino}-3-fluorbenzoesäure-L-Lysinsalz



- 205 -

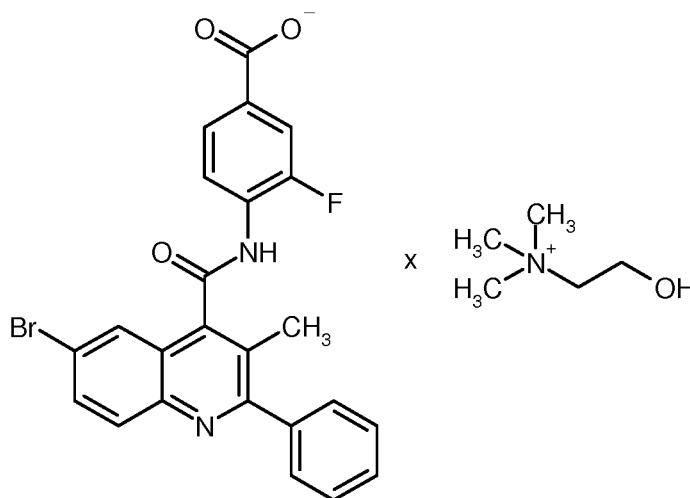
2.0 g (4.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 100 ml 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. In die heiße Lösung wurde eine Lösung von 610 mg (4.18 mmol) L-Lysin in 20 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch bei RT an der Luft bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stengelassen. Der Rückstand wurde in 20 ml
 5 eines Ethanol/Wasser-Gemisches (1:1) suspendiert und eine Woche bei RT gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und bei RT an der Luft getrocknet. Es wurden 2.2 g der Titelverbindung erhalten (84% d. Th., Reinheit 100%, noch Lösungsmittel-haltig).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.70 (br. s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 3.16 (t, 1H),
 10 2.75 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.79-1.29 (m, 6H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.05 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 71

2-Hydroxy-/V,/V,/V-trimethylethanaminium-4-[(6-brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] - amino }-3-fluorbenzoat



15

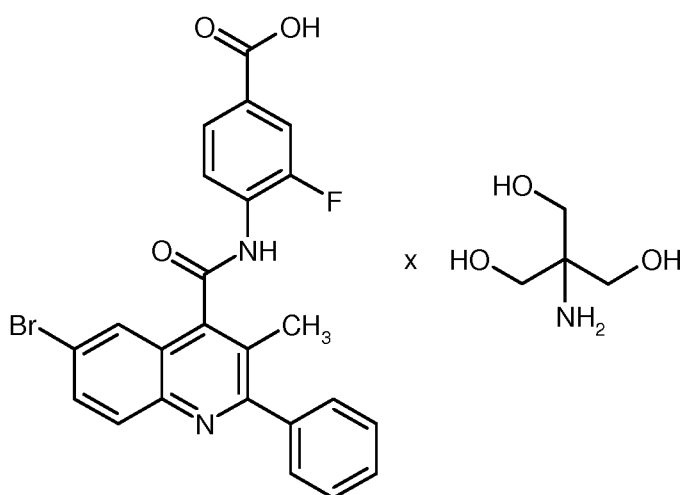
2.0 g (4.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 100 ml 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. In die heiße Lösung wurde ein Gemisch von 1.23 g (5.09 mmol) einer 50%-gewichtszprozentigen wässrigen Lösung von 2-Hydroxy-/V,/V,/V-trimethylethanaminiumhydroxid (Cholin-Hydroxid) und 20 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch bei RT an der Luft bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stengelassen. Es wurden 2.5 g
 20 der Titelverbindung erhalten (quant., Reinheit 100%, noch wasserhaltig).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.62 (br. s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.11 (s, 9H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

5 Beispiel 72

4-[[[(6-Brom-3-methyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure-2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol-Salz



2.0 g (4.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 wurden mit 100 ml 1,4-Dioxan versetzt und das
 10 Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. In die heiße Lösung wurde eine Lösung von 507 mg (4.18 mmol) 2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (TRIS) in 20 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch bei RT an der Luft bis zum Verdunsten des Lösungsmittels stehengelassen. Nach Umfüllen wurden 2.5 g der Titelverbindung erhalten (quant., Reinheit 100%, noch wasserhaltig).

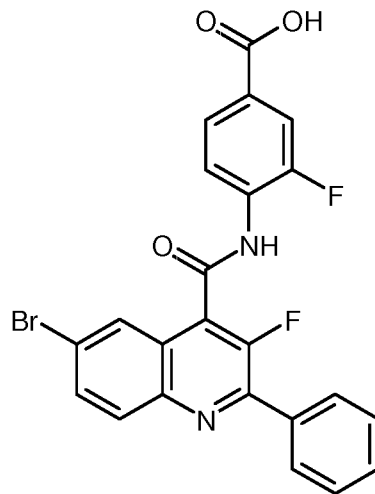
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.89 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.44 (s, 6H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 479/481 [M+H]⁺.

Beispiel 73

20 4-[[[(6-Brom-3-fluor-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]-3-fluorbenzoesäure

- 207 -



Zu einer Lösung von 45 mg (0.06 mmol, Reinheit 69%) der Verbindung aus Beispiel 98A in 1.0 ml THF und 0.2 ml Methanol wurden bei RT 0.31 ml (0.31 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.03 ml (0.37

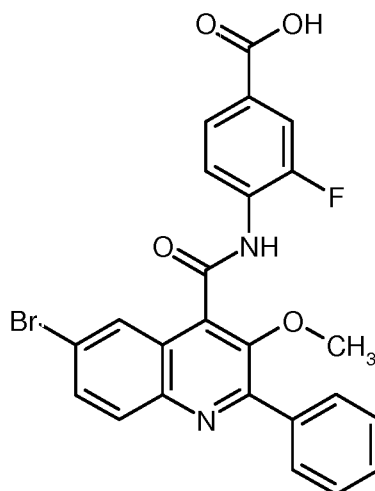
5 mmol) Trifluoressigsäure hinzugegeben. Anschließend wurde das Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 5 mg (16% d. Th., Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.22 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H).

10 LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.14 min, m/z = 483/485 [M+H]⁺.

Beispiel 74

4-[[6-Brom-3-methoxy-2-phenylchinolin-4-yl]carbonylamino]-3-fluorbenzoesäure



- 208 -

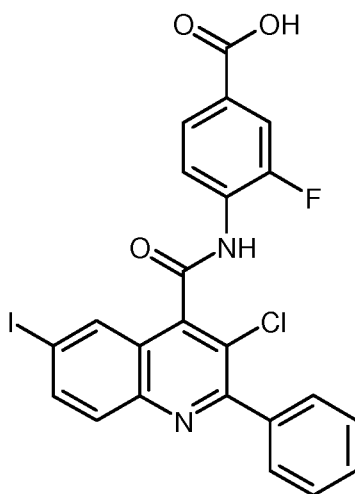
Die Titelverbindung wurde als weiteres Produkt der in Beispiel 73 beschriebenen Umsetzung erhalten. Bei der Aufreinigung des Reaktionsgemisches durch präparative HPLC nach Methode 18 (siehe Beispiel 73) war eine weitere Produktfraktion gewonnen worden, welche durch erneute präparative HPLC nachgereinigt wurde [Säule: Kinetix C18, 5 μm , 100 x 21.2 mm; Fluss: 60 ml/min; 5 Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 1.0 ml; Temperatur: 40°C; Eluent: Gradient 95% Wasser / 0% Acetonitril / 5% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure) - \rightarrow 30% Wasser / 65% Acetonitril / 5% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure); Laufzeit: 10.8 min]. Es wurden auf diese Weise 9 mg (29% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 3.65 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESImpos): R_t = 1.08 min, m/z = 495/497 [M+H]⁺.

Beispiel 75

4-[[[3-Chlor-6-iod-2-phenylchinolin-4-yl]carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure



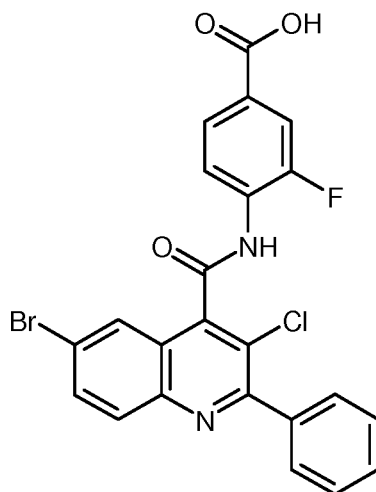
15 Zu einer Lösung von 46 mg (0.07 mmol, Reinheit 90%) der Verbindung aus Beispiel 101A in 2.3 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.44 ml (0.44 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Trifluoressigsäure auf pH 3 angesäuert und das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 32 mg (77% d. Th., Reinheit 98%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.11$ min, $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

Beispiel 76

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



5 Zu einer Lösung von 45 mg (0.07 mmol, Reinheit 85%) der Verbindung aus Beispiel 104A in 2.3 ml THF und 0.5 ml Methanol wurden bei RT 0.44 ml (0.44 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Trifluoressigsäure auf pH 3 angesäuert und das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 18) vorgereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde in 10 ml eines Acetonitril/Methanol/DMSO/Ameisensäure -Gemisches in der

10 Wärme gelöst und durch erneute präparative HPLC nachgereinigt [Säule: Kinetix C18, 5 μ m, 100 x 21.2 mm; Fluss: 25 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 2.75 ml; Temperatur: 35°C; Eluent: Gradient 50% Wasser / 45% Acetonitril / 5% Ameisensäure (1% in Wasser) - \rightarrow 20% Wasser / 75% Acetonitril / 5% Ameisensäure (1% in Wasser); Laufzeit: 6.0 min]. Es wurden so 22 mg (56% d. Th., Reinheit 95%) der Titelverbindung erhalten.

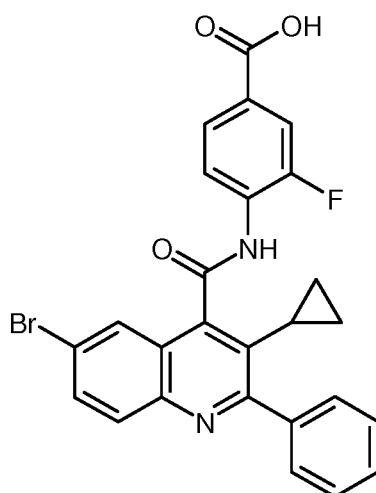
15 1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): $R_t = 1.09$ min, $m/z = 499/501$ $[M+H]^+$.

Beispiel 77

20 4-[[[(6-Brom-3-cyclopropyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure

- 210 -



Zu einer Lösung von 33 mg (0.05 mmol, Reinheit 77%) der Verbindung aus Beispiel 106A in 1.5 ml THF und 0.3 ml Methanol wurden bei RT 0.073 ml (0.073 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch 5 h bei 60°C gerührt und dann wieder 2 Tage bei RT stehen gelassen. Nach Zugabe von weiteren 0.15 ml (0.15 mmol) 1 M Natronlauge wurde das Gemisch nochmals einen Tag bei 60°C gerührt. Danach wurde mit Trifluoressigsäure auf pH 3 angesäuert und das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 18) gereinigt. Es wurden 19 mg (75% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

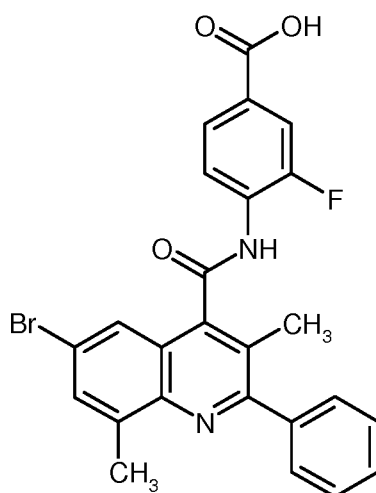
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.57-7.46 (m, 3H), 2.46-2.30 (m, 1H), 0.68 (d, 2H), 0.33 (d, 2H).

LC/MS (Methode 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 505/507 [M+H]⁺.

Beispiel 78

4-[[[(6-Brom-3,8-dimethyl-2-phenylchinolin-4-yl)carbonyl] amino]-3-fluorbenzoesäure

- 211 -



Zu einer Lösung von 649 mg (1.02 mmol, Reinheit 80%) der Verbindung aus Beispiel 108A in 13 ml THF und 2.6 ml Methanol wurden bei RT 4.3 ml (4.3 mmol) 1 M Natronlauge gegeben, und das Gemisch wurde 1.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit
5 Trifluoressigsäure auf pH 3 angesäuert und dann mittels präparativer HPLC gereinigt [Säule: Kinetix C18, 5 μm , 100 x 2.1.2 mm; Fluss: 60 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 1.0 ml; Temperatur: 40°C; Eluent: Gradient 50% Wasser / 30% Acetonitril / 20% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure) \rightarrow 30% Wasser / 65% Acetonitril / 5% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure); Laufzeit: 5.7 min]. Es wurden 419 mg (83% d. Th., Reinheit 100%)
10 der Titelverbindung erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, **DMSO-*d*₆**): δ [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.81 (td, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (Methode 1, ESIPos): R_t = 1.19 min, m/z = 493/495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, nachgewiesen werden. Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Abkürzungen und Akronyme:

BSA	bovines Serumalbumin
CRTH2	Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	PGD2-Rezeptor
EC ₅₀	halbmaximale effektive Konzentration
Em	Emission
EP	PGE2-Rezeptor
Ex	Exzitation
Fa.	Firma (Bezugsquelle)
FCS	fötales Kälberserum
FP	PGF2a-Rezeptor
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure
IC ₅₀	halbmaximale inhibitorische Konzentration
IP	PGI2-rezeptor
MES	2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure
Pen/Strep	Penicillin/Streptomycin
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2a	Prostaglandin F2 α
PGI2	Prostaglandin I2
TC	tissue culture
TP	Thromboxan A2-Rezeptor
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen zu Volumen- Verhältnis (einer Lösung)
w/w	Gewicht zu Gewicht- Verhältnis (einer Lösung)

B-1. In vitro-Test auf Hemmung der humanen FP-Rezeptor- AktivitätVariante B-1A:

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf FP-Antagonismus wurde der PGF2a-induzierte Calcium-Flux in FP-exprimierenden CHEM1 -Zellen (Millipore, HTS093C) verwendet.

- 5 3000 Zellen in 25 μ l Vollmedium [DMEM F12, 10% FCS, 1.35 mM Natriumpyruvat, 20 mM HEPES, 4 mM GlutaMAX™, 2% Natriumbicarbonat, 1% Pen/Strep, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 μ l Fluo-8 AM-Beladungspuffer [Calcium-freie Tyrode (130 mM NaCl,
- 10 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 1x Smart-Block (Fa. CANDOR Bioscience GmbH), 4.5 mM Probenecid, 5 μ M Fluo-8 AM, 0.016% Pluronic®, 0.04% Brilliant black] ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 30 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit Calcium-freier Tyrode / 2 mM
- 15 CaCl₂ vorverdünnt. 10 μ l der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Fluo-8-beladenen Zellen gegeben und bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Der FP-Rezeptor wird durch Zugabe von 20 μ l 3 nM (finale Konzentration) PGF2a in Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ / 0.04% Brilliant black aktiviert, und der Calcium-Flux wird durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular
- 20 Devices) bestimmt.

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

Tabelle 1A

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC50 [μ g/l/L]
1	0.166
2	0.148
3	0.170
4	0.880
5	0.905

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC50 [μ g/l/L]
6	0.079
7	0.020
8	0.795
9	0.065
10	0.041

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µg ₁₀ I/L]
11	0.053
12	0.022
13	0.150
14	0.617
15	0.045
16	0.278
17	0.060
18	0.335
19	0.650
20	0.530
21	0.204
22	0.290
23	0.057
24	0.124
25	0.720
26	0.086
27	0.097
28	0.017
29	0.890
30	0.006
31	0.165
32	0.245
33	0.272
34	0.093
35	0.290
36	0.078
37	0.039
38	0.265
39	0.190

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µg ₁₀ I/L]
40	0.560
41	0.025
42	0.033
43	0.052
44	0.033
45	0.205
46	0.140
47	0.197
48	0.102
49	0.120
50	0.037
51	0.091
52	0.017
53	0.031
54	0.102
55	0.049
56	0.285
57	0.437
58	0.557
59	0.203
60	0.027
61	0.131
62	0.301
63	0.246
64	0.362
65	0.105
66	0.282
67	0.239
68	0.318

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µMol/L]
69	0.104
70	0.089
71	0.090
72	0.079
74	0.220

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µMol/L]
75	0.009
76	0.017
77	0.027
78	0.154

Variante B-1B:

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf FP-Antagonismus wurde der PGF_{2a}-induzierte Calcium-Flux in rekombinant FP-exprimierenden CHO-Zellen, die zusätzlich das Ca²⁺-Sensorprotein GCaMP6 exprimieren, verwendet.

3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM F12, 10% FCS, 1.35 mM Natriumpyruvat, 20 mM HEPES, 4 mM GlutaMAX™, 2% Natriumbicarbonat, 1% Pen/Strep, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C, 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Puffer [Calcium-freie Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 0.01% BSA] ersetzt und bei 37°C, 5% CO₂ für 30 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCh / 0.01% BSA vorverdünnt. 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Zellen gegeben und bei 37°C, 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Der FP-Rezeptor wird durch Zugabe von 20 µl 3 nM (finale Konzentration) PGF_{2a} in Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCh aktiviert, und der Calcium-Flux wird durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, MolecularDevices) bestimmt.

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

Tabelle 1B

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µmol/L]
7	0.034
50	0.044
51	0.038
52	0.006
61	0.079
65	0.060
67	0.134

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC ₅₀ [µmol/L]
68	0.182
69	0.059
70	0.053
71	0.047
72	0.043
73	0.098

B-2. In vitro FP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

- 5 Für den FP-Rezeptorbindungstest werden humane rekombinante Prostanoid-FP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6,0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #2685 10). 80 µg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGF₂a für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in An-
- 10 Wesenheit von 1 µM Cloprostenol bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGF₂a zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632].

B-3. In vitro CRTH2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

- 15 Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-CRTH2-Rezeptoren, exprimiert in CHO-K1-Zellen, in modifiziertem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268030). 4 µg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGD₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit
- 20 von 1 µM PGD₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGD₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Sugimoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347].

B-4. In vitro DP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-DP-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268060). 10 µg Membran werden mit
5 2 nM [³H]-PGD₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM PGD₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGD₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Wright et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123 (7): 1317; Sharif et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 131 (6):
10 1025].

B-5. In vitro EP1-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

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

B-6. In vitro EP2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP2-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES/KOH-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268200). 25 mg/ml Membran werden mit 4 nM [³H]-PGE₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Bastien et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 11873; Boie et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 340 (2-3): 227].
30

B-7. In vitro EP3-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP3-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6,0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #2683 10). 3 µg Membran werden mit
5 0,5 nM [³H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.:
10 Schmidt et al., *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23].

B-8. In vitro EP4-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP4-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6,0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268420). 3 µg Membran werden mit 1 nM
15 [³H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Davis et
20 al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919].

B-9. In vitro IP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-IP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 6,0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268600). 15 µg Membran werden mit
25 5 nM [³H]-Iloprost für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM Iloprost bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-Iloprost zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet
30 [Lit.: Armstrong et al., *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173].

B-10. In vitro TP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-TP-Rezeptoren, exprimiert in HEK-293 EBNA-Zellen, in modifiziertem Tris/HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #2855 10). 18.4 µg Membran
5 werden mit 5 nM [³H]-SQ-29,548 für 30 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM SQ-29,548 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-SQ-29,548 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Saussy Jr. et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261: 3025; Hedberg et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 786].
10

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

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

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EPI-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EPI-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS099C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM, 4,5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0,25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4,8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EPI-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra[®], Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP1-Antagonismus-Messung wird der EPI-Rezeptor im FLIPR Tetra[®] durch Zugabe von 20 µl ~6 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: Y. Matsuoka et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP2-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP2-exprimierenden CHEM9-Zellen (Millipore, HTS 185C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4,5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4,8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM

CaCh vorverdünnt. Für die EP2-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP2-Antagonismus-Messung wird der EP2-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~22 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCh aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: C. R. Kennedy et al. (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 111: 727-735].

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

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

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP4-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP4-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS 142C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4,5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanzen werden in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4,8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP4-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP4-Antagonismus-Messung wird der EP4-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl -26 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen et al. (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf IP-Agonismus und -Antagonismus wurde der Iloprost-induzierte Calcium-Flux in IP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS 131C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4,5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanzen werden in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4,8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM

CaCh vorverdünnt. Für die IP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die IP-Antagonismus-Messung wird der IP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl -106 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) Iloprost in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya et al. (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata et al. (1997) *Nature* 388: 678-682; Y. Cheng et al. (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao et al. (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J. Med.* 351: 1709-1711].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf TP-Agonismus und -Antagonismus wurde der U46619-induzierte Calcium-Flux in TP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS08 1C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plättiermedium [DMEM, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die TP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die TP-Antagonismus-Messung wird der TP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl -88 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) U46619 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Ali et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403; K. Hanasaki et al. (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata et al. (1991) *Nature* 349: 617-620].

B-18. Tiermodell der Bleomycin-irradierten pulmonalen Fibrose

Die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose bei der Maus oder Ratte ist ein weit verbreitetes Tiermodell für die Lungenfibrose. Bleomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum, das in der Onkologie zur Therapie von Hodentumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Tumoren eingesetzt wird. Es wird renal eliminiert, besitzt eine Halbwertszeit von ca. 3 Stunden und beeinflusst als Zytostatikum verschiedene Phasen des Teilungszyklus [Lazo *et al.*, *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]. Sein anti-neoplastischer Effekt beruht auf einer oxidativ-schädigenden Wirkung auf DNA [Hay *et al.*, *Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]. Das Lungengewebe ist gegenüber Bleomycin in besonderer Weise gefährdet, da hier sog. Cysteinhydrolasen, welche in anderen Geweben zu einer Inaktivierung von Bleomycin führen, nur in geringer Anzahl vorhanden sind. Nach Gabe von Bleomycin kommt es bei den Tieren zu einem "acute respiratory distress Syndrome" (ARDS) mit anschließender Entwicklung einer Lungenfibrose.

Die Verabreichung des Bleomycins kann in einfacher oder mehrfacher Gabe intratracheal, inhalativ, intravenös oder intraperitoneal erfolgen. Die Behandlung der Tiere mit der Testsubstanz (per gavage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner oder intraperitonealer Injektion oder per Inhalation) beginnt am Tag der ersten Applikation des Bleomycins oder therapeutisch 3-14 Tage später und erstreckt sich über einen Zeitraum von 2-6 Wochen. Am Studienende werden eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

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

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

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

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

10

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:15 **Zusammensetzung:**

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

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

20 **Herstellung:**

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

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

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

- 226 -

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

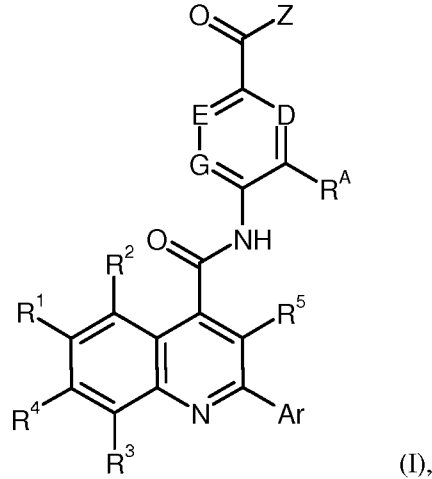
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

15 **i.v.-Lösung:**

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (Ci-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (Ci-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁶, -NH-C(=O)-NH-R⁶ oder -S(=O)_n-R⁷ steht,

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

10 und worin

R^6 Wasserstoff oder (Ci-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R^7 (Ci-C₄)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet

15 und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C-R^D oder N steht,

E für C-R^E oder N steht,

G für C-R^G oder N steht,

- 228 -

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

und worin

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

5 und

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

Z für OH oder für eine Gruppe der Formel -NH-R⁸, -NH-SO₂-R⁹ oder -NH-SO₂-NR^{10A}R^{10B} steht, worin

10 R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R⁹ (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

15 R^{10A} und R^{10B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

R¹ für Halogen, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trimethylsilyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor

und

20 Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu zweifach mit Fluor substituiert sein können,

R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl stehen,

R⁵ für (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder für Fluor, Chlor, Methoxy oder Cyclopropyl steht,

25 und

- 229 -

Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor und Chlor substituiert sein kann, oder für Pyridyl oder Thienyl steht,

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

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

5 R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁷ steht, worin

R⁷ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

10 D für C-R^D oder N steht, worin

R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

E für C-H steht,

G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

15 Z für OH steht,

R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsultanyl oder Trimethylsilyl steht,

R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

20 R⁵ für Methyl, Chlor oder Cyclopropyl steht,

und

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

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

- 230 -

R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁷ steht, worin

R⁷ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

5 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

10 Z für OH steht,

R¹ für Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Trimethylsilyl steht,

R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen,

R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht,

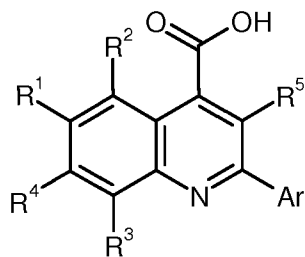
R⁵ für Methyl steht,

15 und

Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, oder für 4-Pyridyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



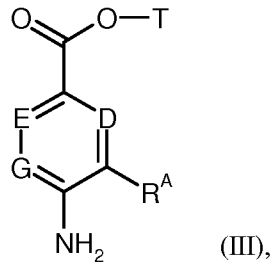
(II),

20

- 231 -

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Ar die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

unter Aktivierung der Carbonsäure -Funktion mit einer Amin-Verbindung der Formel (III)

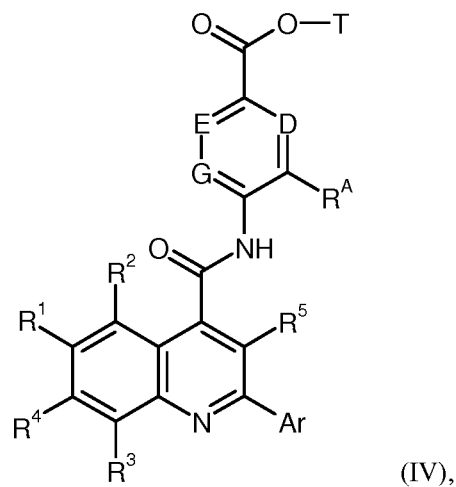


5 in welcher R^A , D, E und G die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben

und

T für (Ci-C₄)-Alkyl oder Benzyl steht,

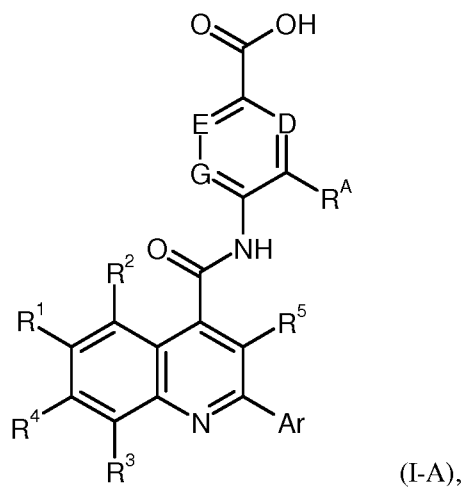
zu einer Verbindung der Formel (IV)



10 in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

kuppelt und anschließend den Ester-Rest T zur erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel (I-A)

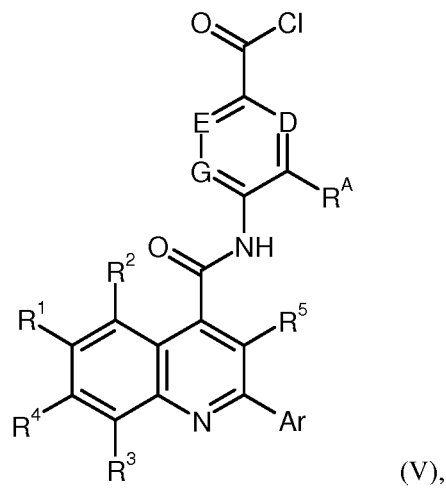
- 232 -



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Ar die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

abspaltet, sowie gegebenenfalls die Carbonsäure (I-A) in das entsprechende Säurechlorid der Formel (V)

5



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Ar die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und dieses nachfolgend mit einer Verbindung der Formel (VI)

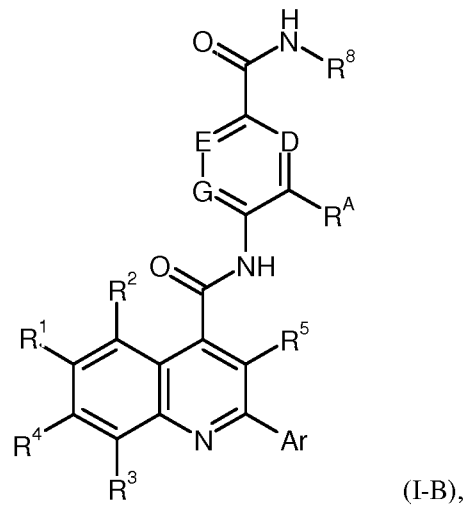


10

in welcher R^8 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

zum erfindungsgemäßen Carbonsäureamid der Formel (I-B)

- 233 -



in welcher R^A , D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.
6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe

- 234 -

bestehend aus PDE 5-Inhibitoren, sGC-Aktivatoren, sGC-Stimulatoren, Prostacyclin-Analoga, IP-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Antagonisten, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen und Pirfenidon.

10. 5 Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
- 10 11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe bei Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/070318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D215/52 C07D215/60 C07D401/12 A61K31/47 A61P11/00
 A61P37/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data, BEI LSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	wo 96/02509 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMA [IT] ; FARINA CARLO [IT] ; GIARDINA GIUSEPPE AR) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application examples Claims page 1, line 19 - line 35 -----	1-11
Y	wo 2006/094237 A2 (SI RTRIS PHARMACEUTICALS INC [US] ; MILBURN MICHAEL [US] ; MILNE JILL [US]) 8 September 2006 (2006-09-08) cited in the application examples Claims -----	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 September 2015	Date of mailing of the international search report 08/10/2015
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sti x-Mal aun , El ke
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/070318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602509	A I 01-02-1996	IT 1270615 B	07-05-1997
		WO 9602509 A I	01-02-1996

WO 2006094237	A 2 08-09-2006	AU 2006218405 A I	08-09-2006
		CA 2599992 A I	08-09-2006
		EP 1856099 A 2	21-11-2007
		US 2009069301 A I	12-03-2009
		WO 2006094237 A 2	08-09-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2015/070318

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D215/52 C07D215/60 C07D401/12 A61K31/47 A61P11/00
A61P37/00
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data, BEI LSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	wo 96/02509 AI (SMITHKLINE BEECHAM FARMA [IT] ; FARINA CARLO [IT] ; GIARDINA GIUSEPPE AR) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Bei spi e l e Ansprüche Seite 1, Zei l e 19 - Zei l e 35 -----	1-11
Y	wo 2006/094237 A2 (SI RTRIS PHARMACEUTICALS INC [US] ; MI LBURN MICHAEL [US] ; MI LNE J I L L [US]) 8. September 2006 (2006-09-08) in der Anmeldung erwähnt Bei spi e l e Ansprüche -----	1-11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
--	---

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
28. September 2015	08/10/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Sti x-Mal aun , El ke
--	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/070318

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9602509	AI	IT 1270615 B	07-05-1997
		WO 9602509 AI	01-02-1996

WO 2006094237	A2	AU 2006218405 AI	08-09-2006
		CA 2599992 AI	08-09-2006
		EP 1856099 A2	21-11-2007
		US 2009069301 AI	12-03-2009
		WO 2006094237 A2	08-09-2006
