



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 34 416 T2 2005.12.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 876 347 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 34 416.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP96/05203**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 941 023.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/021680**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.11.1996**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **19.06.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **02.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 215/52**  
**A61K 31/47**

(30) Unionspriorität:

**MI952461 24.11.1995 IT**  
**MI961689 02.08.1996 IT**

(73) Patentinhaber:

**GlaxoSmithKline S.p.A., Verona, IT**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GIARDINA, Giuseppe Arnaldo Maria, I-20021  
Baranzate di Bollate, IT; GRUGNI, Mario, I-20021  
Baranzate di Bollate, IT; RAVEGLIA, Luca  
Francesco, I-20021 Baranzate di Bollate, IT;  
FARINO, Carlo, I-20021 Baranzate di Bollate, IT**

(54) Bezeichnung: **CHINOLIN-DERIVATE**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Verbindungen, im Besonderen neuartige Chinolinderivate, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, und die Verwendung solcher Verbindungen in der Medizin.

**[0002]** Das Säugetier-Peptid Neurokinin B (NKB) gehört zu der Tachykinin-Peptid-Familie (Tachykinin = TK), die auch die Substanz P (SP) und Neurokinin A (NKA) einschließt. Pharmakologische und molekularbiologische Nachweise haben das Vorhandensein von drei Subtypen des TK-Rezeptors (NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> und NK<sub>3</sub>) gezeigt, und NKB bindet vorzugsweise an den NK<sub>3</sub>-Rezeptor, obwohl es auch die anderen beiden Rezeptoren mit geringerer Affinität erkennt (Maggi et al., 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23–93).

**[0003]** Selektive peptidische NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind bekannt (Drapeau, 1990, Regul. Pept., 31, 125–135), und Untersuchungsergebnisse mit peptidischen NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten legen nahe, dass NKB, durch Aktivieren des NK<sub>3</sub>-Rezeptors, eine Schlüsselrolle bei der Modulation des neuralen Inputs in den Atemwegen, der Haut, dem Rückenmark und den nigrostriatalen Wegen spielt (Myers and Udem, 1993, J. Physiol., 470, 665–679; Counture et al., 1993, Regul. Peptides, 46, 426–429; Mccarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14(2), 712–720; Arenas et al., 1991, J. Neurosci., 11, 2332–8). Jedoch macht die peptidartige Struktur der bekannten Antagonisten sie von einem metabolischen Standpunkt aus wahrscheinlich zu labil, um als praktische therapeutische Mittel zu dienen.

**[0004]** Die internationale Patentanmeldung mit der Publikationsnummer WO 95/32948 beschreibt verschiedene substituierte Chinolinderivate als NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Die europäische Patentanmeldung mit der Nummer 0 112 776 beschreibt verschiedene heterocyclische Verbindungen wie etwa Chinolinderivate als Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten. Kekre et al., Indian Journal Of Chemistry, 1976, 12, 1013 beschreibt verschiedene substituierte Chinolinderivate mit antidiuretischer Wirkung.

**[0005]** Wir haben nun eine neuartige Klasse von nicht-peptidischen NK<sub>3</sub>-Antagonisten entdeckt, die von einem metabolischen Standpunkt aus weitaus stabiler sind als die bekannten peptidischen NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und die von potenzieller therapeutischer Nützlichkeit sind. Diese Verbindungen weisen auch NK<sub>2</sub>-antagonistische Wirkung auf und gelten daher als von potenziellem Nutzen bei der Vermeidung und Behandlung einer breiten Vielzahl von klinischen Leiden, die durch Überstimulation der Tachykinin-, im Besonderen der NK<sub>3</sub>- und NK<sub>2</sub>-Rezeptoren gekennzeichnet sind.

**[0006]** Diese Leiden schließen Atemwegserkrankungen wie etwa chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Hyperreaktivität der Atemwege, Husten; Entzündungserkrankungen wie etwa entzündliche Darmerkrankung, Psoriasis, Fibrositis, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis und Entzündungsschmerz; neurogene Entzündung oder periphere Neuropathie, Allergien wie etwa Ekzem und Rhinitis; Augenerkrankungen wie etwa Augenentzündung, Bindehautentzündung, Frühjahrskonjunktivitis und dergleichen; Hauterkrankungen, Hautstörungen und Juckreiz wie etwa Hautausschlag und -rötung, Kontaktdermatitis, atopische Dermatitis, Urticaria und andere ekzematoide Dermatitis; unerwünschte immunologische Reaktionen wie etwa Abstoßung von transplantierten Geweben und Störungen, die Immunstimulation oder -suppression betreffen wie etwa systemischen Lupus erythematodes; gastrointestinale Störungen (GI) und Erkrankungen des GI-Trakts wie etwa Erkrankungen, die mit der neuronalen Steuerung von Eingeweiden in Zusammenhang stehen, wie etwa Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Urininkontinenz; Nierenerkrankungen und Störungen der Blasenfunktion (hier nachstehend als die „Primärzustände“ bezeichnet) ein.

**[0007]** Außerdem wird darauf hingewiesen, dass bestimmte der vorliegenden Verbindungen besonders für die Peripherie und nicht für das zentrale Nervensystem selektiv sind. Diese Verbindungen gelten daher als besonders nützlich bei der Behandlung jener Komponenten der „Primärzustände“, die eine periphere Selektivität erfordern.

**[0008]** Bestimmte Verbindungen dieser Erfindung zeigen auch ZNS-Wirkung und gelten daher als von besonderem Nutzen bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems wie etwa Angst, Depression, Psychose und Schizophrenie; neurodegenerativen Störungen wie etwa mit AIDS verbundener Demenz, seniler Demenz vom Alzheimer-Typ, Alzheimerkrankheit, Down-Syndrom, Huntington-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Bewegungsstörungen und krampfartigen Störungen (zum Beispiel Epilepsie); Entmarkungskrankheiten wie etwa Multipler Sklerose und amyotropher Lateralsklerose und anderen neuropathologischen Erkrankungen wie etwa diabetischer Neuropathie, mit AIDS verbundene Neuropathie, durch Chemotherapie induzierter Neuropathie und Neuralgie; Suchterkrankungen wie etwa Alkoholismus; mit Stress verbundenen somatischen

Erkrankungen; reflektorischer sympathetischer Dystrophie wie etwa Schulter/Hand-Syndrom; dysthymischen Störungen; Essstörungen (wie etwa der Nahrungsaufnahme); fibrosierenden und Kollagen-Erkrankungen wie etwa Skleroderm und eosinophile Lebererkrankung; Störungen des Blutflusses, die durch Gefäßerweiterung und Gefäßkrampf-Erkrankungen verursacht werden, wie etwa Angina, Migräne und Reynaud-Krankheit und Schmerz oder Nozizeption, zum Beispiel solchem/solcher, der/die einem der vorangegangenen Leiden zugeschrieben werden kann oder mit einem der vorangegangenen Leiden in Zusammenhang steht, besonders die Weiterleitung von Schmerz bei Migräne (hier nachstehend als die „Sekundärzustände“ bezeichnet).

**[0009]** Bestimmte dieser Verbindungen sind selektive Antagonisten des NK<sub>3</sub>-Rezeptors relativ zum NK<sub>2</sub>-Rezeptor.

**[0010]** In einer alternativen Ausführungsform sind bestimmte dieser Verbindungen kombinierte NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Antagonisten und gelten daher als besonders geeignet zur Behandlung und/oder zur Prophylaxe von Atemwegserkrankungen wie etwa chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Hyperreaktivität der Atemwege und Husten.

**[0011]** Die Verbindungen gelten auch als nützlich als diagnostische Hilfsmittel zur Bewertung des Grades, zu dem Neurokinin-3-Rezeptor-Aktivität (normal, Überaktivität oder Unteraktivität) bei den Symptomen eines Patienten beteiligt ist.

**[0012]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) zur Verfügung gestellt: oder ein Salz davon oder ein Solvat davon, wobei

Ar Aryl, das gegebenenfalls mit bis zu fünf Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Phenyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl-carbonyloxy und Alkyl-carbonyl, substituiert sein kann; oder ein C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyldienylrest; oder ein aromatischer heterocyclischer Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen 5 bis 12 Ringatome enthält und bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus S, O und N, in jedem Ring umfasst, und wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aryl und Halogen, substituiert sein kann oder zwei Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Arylrest bilden können, ist;

R C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder bis zu vier optionale Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxamido, Sulfonamido, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Acyloxy, Phthalimido, Amino oder Mono- und Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, bedeutet;

R<sub>2</sub> eine Einheit -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X bedeutet, wobei X Carboxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl ist und n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist;

R<sub>3</sub> verzweigtes oder geradkettiges C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylalkyl, Aryl, das gegebenenfalls mit bis zu fünf Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Phenyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl-carbonyloxy und Alkyl-carbonyl, substituiert sein kann oder ein aromatischer heterocyclischer Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen 5 bis 12 Ringatome enthält und bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus S, O und N, in jedem Ring umfasst, und wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aryl und Halogen, substituiert sein kann oder zwei Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Arylrest bilden können, ist.

**[0013]** Geeigneterweise bedeutet Ar Phenyl.

**[0014]** Vorzugsweise bedeutet R Ethyl.

**[0015]** Vorzugsweise bedeutet R<sub>1</sub> Wasserstoff.

**[0016]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist R<sub>2</sub> ein Rest -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X, wobei X Carboxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet.

**[0017]** Wenn R<sub>2</sub> eine Einheit -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X bedeutet, wobei n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 7, wie etwa 1, 2 und 3 ist, schließen geeignete Bedeutungen von X Carboxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono-

oder Di-C<sub>1-6</sub>-alkylaminocarbonyl ein, oder X ist ein C-gebundener heterocyclischer Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, wie in Bezug auf Formel (I) definiert; vorzugsweise ist X Carboxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, zum Beispiel Ethoxycarbonyl, oder der C-gebundene heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, zum Beispiel Pyridyl; vorzugsweise ist n 1 oder 3.

**[0018]** Eine spezielle Bedeutung von R<sub>2</sub> ist -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X, wobei n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist und X Carboxy ist.

**[0019]** Eine spezielle Bedeutung von R<sub>2</sub> ist -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X, wobei n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist und X Ethoxycarbonyl ist.

**[0020]** Im Besonderen sollten die Verbindungen der Beispiele 2, 11, 14, 29, 34, 36, 38, 39 und 40, insbesondere 2, 11 und 40, erwähnt werden.

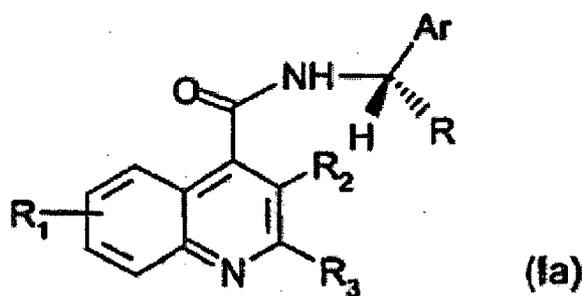
**[0021]** Es sollte auch festgestellt werden, dass die Verbindungen 2 und 11, insbesondere 14 und 29 besonders wirksam an der Peripherie sind und daher als besonders selektiv für jene „Primärzustände“ gelten, die periphere Selektivität erfordern, wie vorstehend diskutiert.

**[0022]** Die Verbindungen 34, 36 und 38 sind besonders selektiv für den NK<sub>3</sub>-Rezeptor relativ zu dem NK<sub>2</sub>-Rezeptor.

**[0023]** Wie vorstehend festgestellt, sind einige der Verbindungen der Formel (I) kombinierte NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Antagonisten und gelten als besonders geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen wie etwa chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Hyperreaktivität der Atemwege und Husten. Ein geeigneter, kombinierter NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Antagonist ist ein Antagonist mit einem NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Bindungsaffinitäts-Verhältnis von 0,05 bis 20, vorteilhafterweise 0,1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 7 und am stärksten bevorzugt 1 bis 5; auf diese Weise bevorzugte Verbindungen gelten als im Wesentlichen gleich starke Antagonisten des NK<sub>2</sub>- und NK<sub>3</sub>-Rezeptors.

**[0024]** Die Verbindungen 39 und 40 sind besonders als kombinierte NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Antagonisten geeignet und sind daher besonders geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen wie etwa chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Hyperreaktivität der Atemwege und Husten.

**[0025]** Die Verbindungen der Formel (I) können mindestens ein asymmetrisches Zentrum – zum Beispiel das Kohlenstoffatom, das in der Verbindung der Formel (I) mit einem Sternchen (\*) markiert ist – aufweisen und können daher in mehr als einer stereoisomeren Form vorliegen. Die Erfindung erstreckt sich auf alle solche stereoisomeren Formen und auf Gemische davon einschließlich Racematen. Im Besonderen schließt die Erfindung Verbindungen ein, in denen das mit Sternchen markierte Kohlenstoffatom in Formel (I) die Stereochemie, die in Formel (Ia) gezeigt wird, aufweist:



wobei Ar, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie in Bezug auf Formel (I) definiert sind.

**[0026]** Die Verbindungen der Formel (I) oder ihre Salze oder Solvate liegen vorzugsweise in pharmazeutisch verträglicher oder im Wesentlichen reiner Form vor. Mit pharmazeutisch verträglicher Form ist unter anderem gemeint, dass sie ein pharmazeutisch verträgliches Niveau an Reinheit haben, ohne normale pharmazeutische Zusätze wie etwa Verdünnungsmittel und Träger, und kein Material enthalten ist, das bei normalen Dosierungsniveaus als toxisch gilt.

**[0027]** Eine im Wesentlichen reine Form wird im Allgemeinen mindestens 50% (ohne normale pharmazeutische Zusätze), vorzugsweise 75%, stärker bevorzugt 90% und noch stärker bevorzugt 95% der Verbindung der Formel (I) oder seines Salzes oder Solvats enthalten.

**[0028]** Eine bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Form ist die kristalline Form einschließlich einer solchen Form in einem Arzneimittel. Im Falle von Salzen und Solvaten müssen die zusätzlichen ionischen und Lösungsmittel-Einheiten auch nicht-toxisch sein.

**[0029]** Geeignete Salze sind pharmazeutisch verträgliche Salze.

**[0030]** Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze schließen die sauren Additionssalze mit den gebräuchlichen pharmazeutischen Säuren, zum Beispiel Malein-, Salz-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Essig-, Fumar-, Salicyl-, Zitronen-, Milch-, Mandel-, Wein-, Bernstein-, Benzoe-, Ascorbin- und Methansulfonsäure ein.

**[0031]** Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze schließen Salze von sauren Einheiten der Verbindungen der Formel (I), wenn sie vorhanden sind, ein, zum Beispiel Salze von Carboxyresten oder phenolische Hydroxygruppen.

**[0032]** Geeignete Salze von sauren Einheiten schließen Metallsalze wie etwa zum Beispiel Aluminium-, Alkalimetallsalze wie etwa Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie etwa Calcium- oder Magnesium- und Ammonium- oder substituierte Ammoniumsalze, zum Beispiel jene mit Niederalkylaminen wie etwa Triethylamin, Hydroxyalkylaminen wie etwa 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)-amin oder Tri-(2-hydroxyethyl)-amin, Cycloalkylaminen wie etwa Bicyclohexylamin, oder mit Procain, Dibenzylpiperidin, N-Benzyl- $\beta$ -phenethylamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bisdehydroabietylamin, Glucamin, N-Methylglucamin oder Basen vom Pyridin-Typ wie etwa Pyridin, Collidin, Chinin oder Chinolin, ein.

**[0033]** Geeignete Solvate sind pharmazeutisch verträgliche Solvate.

**[0034]** Geeignete pharmazeutisch verträgliche Solvate schließen Hydrate ein.

**[0035]** Der Begriff „Alkyl“, wenn er allein verwendet wird oder wenn er einen Teil anderer Reste bildet (wie etwa des „Alkoxy“-Restes), schließt Alkylreste mit unverzweigten oder verzweigten Ketten mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, geeigneterweise mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ein, die Beispiele schließen einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl- oder tert-Butylrest ein.

**[0036]** Der Begriff „Cycloalkyl“ schließt Reste mit 3 bis 12, geeigneterweise 4 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen ein.

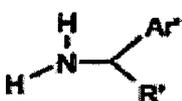
**[0037]** Der Begriff „Aryl“ schließt Phenyl und Naphthyl, vorzugsweise Phenyl, das, wenn nicht gegenteilig spezifiziert, gegebenenfalls bis zu fünf, vorzugsweise bis zu drei Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Alkyl-, Phenyl-, Alkoxy-, Halogenalkyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkyl-carbonyloxy- oder Alkyl-carbonylresten umfasst.

**[0038]** Der Begriff „aromatischer heterocyclischer Rest“ oder „Heteroaryl“ schließt Reste ein, die aromatische heterocyclische Ringe mit 5 bis 12 Ringatomen, geeigneterweise 5 oder 6 umfassen und die bis zu vier Heteroatome in jedem Ring, ausgewählt aus S, O oder N, umfassen. Wenn nicht gegenteilig spezifiziert, schließen geeignete Substituenten für einen heterocyclischen Rest bis zu 4 Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aryl und Halogen ein, oder zwei Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen können zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Arylrest bilden, vorzugsweise einen Benzolring, wobei die Kohlenstoffatome des Arylrestes, der von den beiden Substituenten dargestellt wird, selbst substituiert oder unsubstituiert sein können.

**[0039]** Wenn er hier verwendet wird, bezieht sich der Begriff „Halogen“ auf Fluor, Chlor, Brom und Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

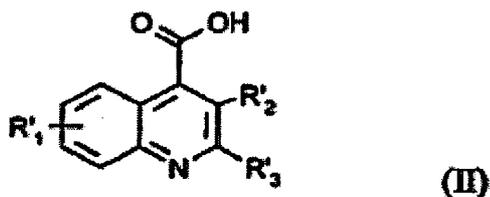
**[0040]** Wenn er hier verwendet wird, schließt der Begriff „Acy“ Reste von Säuren, im Besonderen einen Rest einer Carbonsäure wie etwa einen Alkyl- oder Aryl-carbonylrest ein.

**[0041]** Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes und/oder eines Solvats davon zur Verfügung, welcher das Umsetzen einer Verbindung der Formel (III):

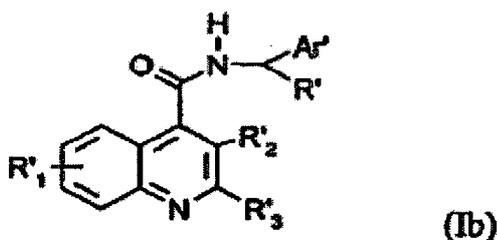


(III)

wobei R' und Ar' R und Ar sind, wie für Formel (I) definiert, oder ein Rest oder ein Atom, der/das in R bzw. Ar umwandelbar ist, mit einer Verbindung der Formel (II) oder einem aktiven Derivat davon:



wobei R'1, R'2 und R'3 R1, R2 bzw. R3 sind, wie in Bezug auf Formel (I) definiert, oder ein in R1, R2 und R3 umwandelbarer Rest, umfasst, um eine Verbindung der Formel (Ib):



zu ergeben, wobei Ar', R', R'1, R'2 und R'3 wie vorstehend definiert sind, und gegebenenfalls anschließend das Durchführen eines oder mehrerer der nachstehenden optionalen Schritte:

- (i) Umwandeln eines der Reste Ar', R', R'1, R'2 und R'3 in Ar, R, R1, R2 bzw. R3 nach Bedarf, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben;
- (ii) Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); und
- (iii) Herstellen eines Salzes der Verbindung der Formel (I) und/oder eines Solvats davon.

**[0042]** Geeignete Reste, die in andere Reste umwandelbar sind, schließen geschützte Formen der Reste ein.

**[0043]** Geeigneterweise bedeuten Ar', R', R'1 oder R'3 jeweils Ar, R, R1 bzw. R3 oder eine geschützte Form davon.

**[0044]** Geeigneterweise bedeutet R'2 einen Rest, der keine geschützte Form ist, die in R2 durch gebräuchliche Verfahren umwandelbar ist.

**[0045]** Es wird als vorteilhaft angesehen, wenn die Verbindung der Formel (II) als ein aktives Derivat vorliegt.

**[0046]** Ein geeignetes aktives Derivat einer Verbindung der Formel (II) ist eine aktivierte Übergangsform der Verbindung der Formel (II) oder ein Derivat, wobei die Carboxygruppe der Verbindung der Formel (II) durch einen anderen Rest oder ein anderes Atom ersetzt worden ist, zum Beispiel durch ein Carbonsäurehalogenid, vorzugsweise ein Chlorid oder ein Azid oder ein Carbonsäureanhydrid.

**[0047]** Andere geeignete aktive Derivate schließen ein: ein gemischtes Anhydrid, das zwischen der Carbonsäure-Einheit der Verbindung der Formel (II) und einem Alkylchloroformiat gebildet wird; ein aktivierter Ester wie etwa ein Cyanomethylester, Thiophenylester, p-Nitrophenylester, p-Nitrothiophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Pentafluorphenylester, N-Hydroxyphthalimidoester, N-Hydroxypiperidinester, N-Hydroxysuccinimidester, N-Hydroxybenzotriazolester; alternativ kann die Carboxygruppe der Verbindung der Formel (II) unter Verwendung eines Carbodiimids oder eines N,N'-Carbonyldiimidazols aktiviert werden.

**[0048]** Die Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel (II) oder dem aktiven Derivat davon und der Verbindung der Formel (III) wird unter den geeigneten gebräuchlichen Bedingungen für die speziellen gewählten Verbindungen durchgeführt. Im Allgemeinen wird, wenn die Verbindung der Formel (II) als ein aktives Derivat vorliegt, die Umsetzung unter Verwendung des selben Lösungsmittels und derselben Bedingungen wie sie verwendet wurden, um das aktive Derivat herzustellen, durchgeführt, vorzugsweise wird das aktive Derivat in situ vor dem Bilden der Verbindung der Formel (Ib) hergestellt, und anschließend wird die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon und/oder ein Solvat davon hergestellt.

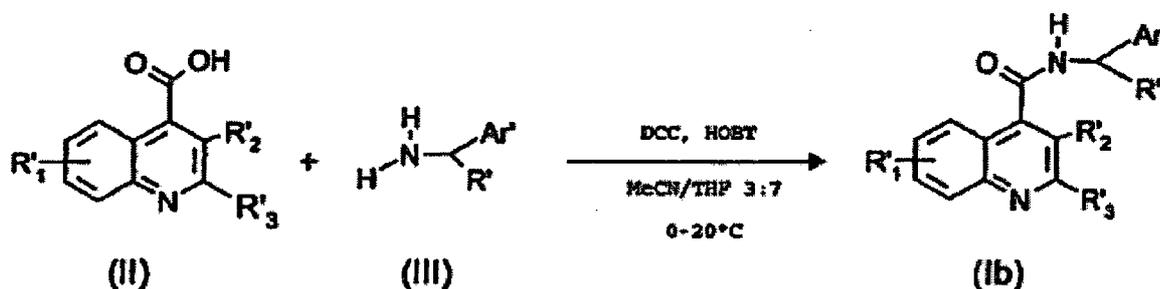
**[0049]** Zum Beispiel kann die Umsetzung zwischen einem aktiven Derivat der Verbindung der Formel (II) und der Verbindung der Formel (III) durchgeführt werden:

(a) durch zunächst Herstellen des Säurechlorids und dann Koppeln des Chlorids mit der Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel wie etwa Dimethylformamid (DMF) bei einer Temperatur im Bereich von  $-70$  bis  $50^{\circ}\text{C}$  (vorzugsweise im Bereich von  $-10$  bis  $20^{\circ}\text{C}$ ) oder

(b) durch Behandeln der Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart eines geeigneten Kondensierungsmittels, wie etwa zum Beispiel N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder eines Carbodiimids wie etwa Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimid, vorzugsweise in Gegenwart von N-Hydroxybenzotriazol (HOBT), um die Ausbeuten zu maximieren und Racemisierungsprozesse zu vermeiden (siehe Synthesis, 453, 1972), in einem aprotischen Lösungsmittel wie etwa einem Gemisch von Acetonitril (MeCN) und Tetrahydrofuran (THF), zum Beispiel einem Gemisch in einem Volumenverhältnis von 1:9 bis 7:3 (MeCN:THF), bei einer Temperatur im Bereich von  $-70$  bis  $50^{\circ}\text{C}$  (vorzugsweise in einem Bereich von  $-10$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ ).

**[0050]** Eine bevorzugte Umsetzung ist in Schema 1 aufgeführt, das nachstehend angegeben ist:

Schema 1



wobei  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$  und  $\text{R}'_3$  wie vorstehend definiert sind.

**[0051]** Es ist selbstverständlich, dass eine Verbindung der Formel (Ib) in eine Verbindung der Formel (I) umgewandelt werden kann oder eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) durch Austauschen geeigneter Substituenten umgewandelt werden kann. So sind bestimmte Verbindungen der Formel (I) und (Ib) nützliche Zwischenstufen beim Bilden anderer Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

**[0052]** Demgemäß stellt die Erfindung in einer weiteren Ausführungsform ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon und/oder eines Solvats davon zur Verfügung, das das Umwandeln einer Verbindung der vorstehend definierten Formel (Ib), wobei mindestens einer der Reste  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$  oder  $\text{R}'_3$  nicht  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  bzw.  $\text{R}_3$  ist, um dadurch eine Verbindung der Formel (I) zur Verfügung zu stellen, und anschließend nach Bedarf das Durchführen eines oder mehrerer der nachfolgenden optionalen Schritte umfasst:

- (i) Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); und
- (ii) Herstellen eines Salzes der Verbindung der Formel (I) und/oder eines Solvats davon.

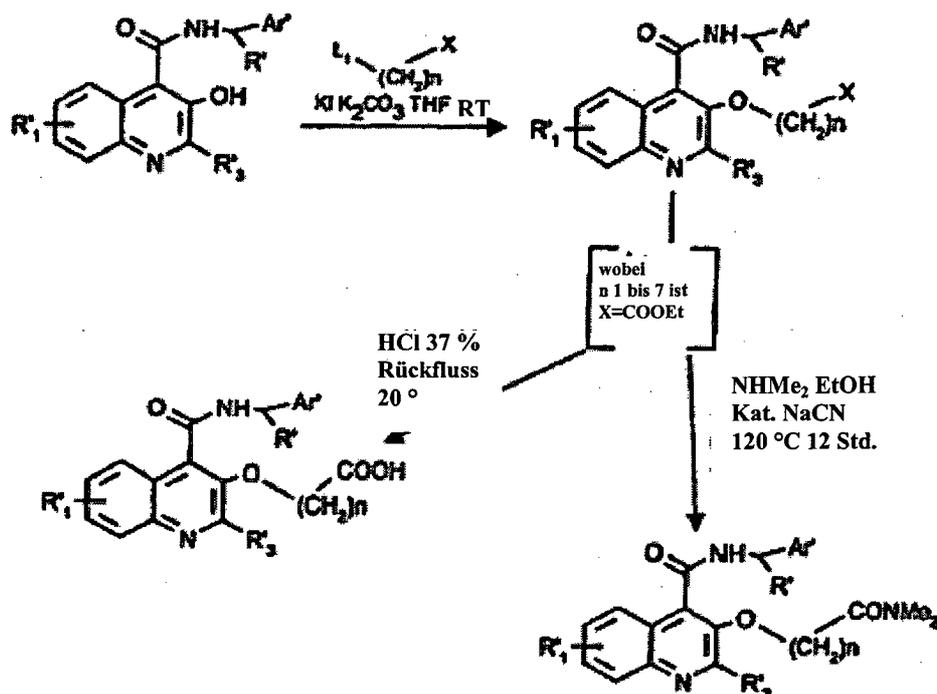
**[0053]** Geeigneterweise sind in der Verbindung der Formel (Ib) die Variablen  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_3$   $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  bzw.  $\text{R}_3$ , oder sie sind geschützte Formen davon, und  $\text{R}'_2$  ist ein Rest oder Atom, der/das durch einen oder mehrere Schritte in eine Variable  $\text{R}_2$  umgewandelt werden kann.

**[0054]** Vorteilhafterweise bedeutet  $\text{R}'_2$   $\text{OH}$  oder  $\text{NH}_2$ .

**[0055]** Die Umwandlung eines Restes  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'_1$  oder  $\text{R}'_3$  in  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  oder  $\text{R}_3$ , die, wie vorstehend festgestellt, gewöhnlich geschützte Formen von  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  oder  $\text{R}_3$  sind, kann unter Verwendung gebräuchlicher konventioneller Bedingungen wie etwa des geeigneten Schutzgruppen-Entfernungs-Verfahrens durchgeführt werden.

**[0056]** Die Umwandlung eines Restes  $\text{R}'_2$  in  $\text{R}_2$  kann unter Verwendung geeigneter gebräuchlicher konventioneller Reagenzien und Bedingungen durchgeführt werden:  
Zum Beispiel können, wenn  $\text{R}'_2$   $\text{OH}$  ist, die Verbindungen der Formel (Ib) in Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden, wie in Schema 2 beschrieben.

Schema 2



wobei  $\text{Ar}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}'_3$  und  $\text{X}$  wie vorstehend in Bezug auf Formel (I) definiert sind,  $n$  wie in Bezug auf Formel (I) definiert oder wie in dem Schema 2 besonders spezifiziert ist und  $\text{L}_1$  ein(e) Abgangsgruppe oder ein -atom ist, wie etwa ein Halogenatom, zum Beispiel ein Chlor- oder Bromatom.

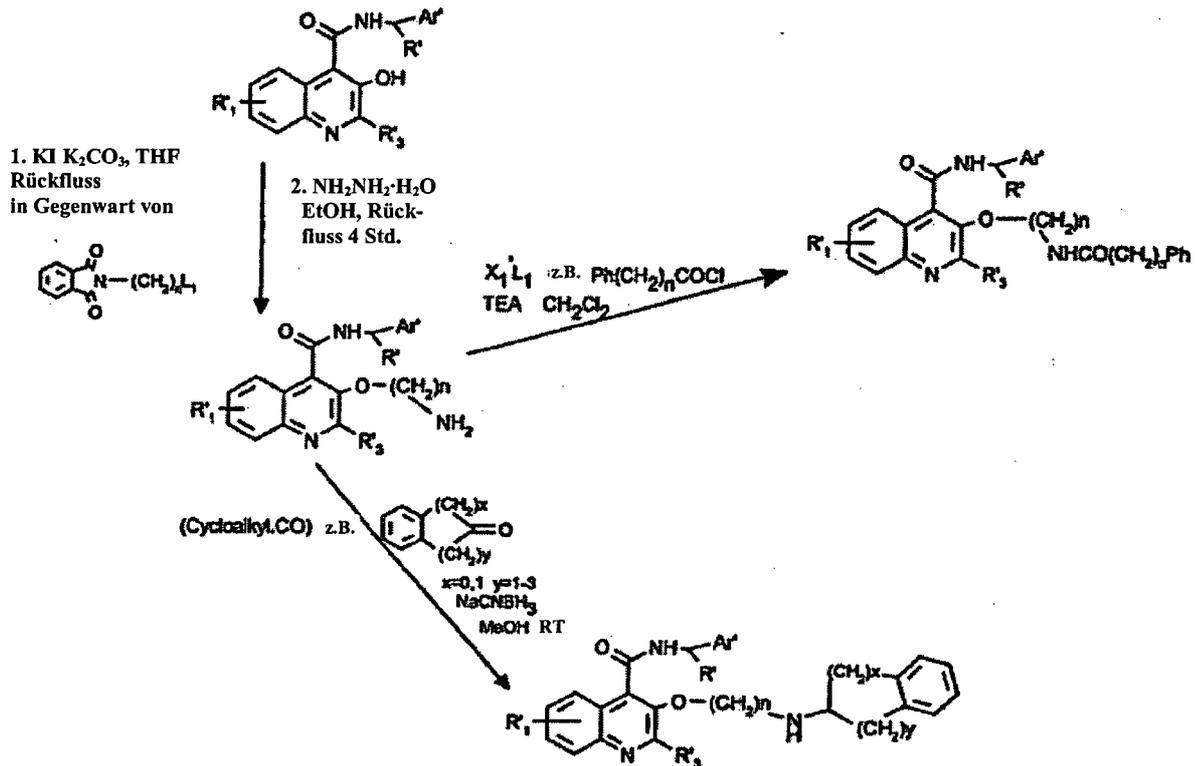
**[0057]** In Schema 2 ist ein Beispiel für  $\text{X} = \text{COOEt}$ .

**[0058]** Im Besonderen kann, wenn  $\text{R}'_2 = \text{OH}$  ist, es mit einem Alkylhalogenformiat oder mit einem  $\omega$ -Halogenalkylester oder einem  $\omega$ -Halogenalkylnitril alkyliert werden; zum Beispiel wird, wenn es mit Ethylbromacetat und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in THF alkyliert wird, das 3-Ethoxycarbonylmethoxyderivat erhalten. Die so erhaltene Ester-Einheit kann nachfolgend durch Erhitzen unter Rückfluss in konzentrierter HCl hydrolysiert oder mit Ammoniak, einem primären oder einem sekundären Amin in Ethanol als Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis  $120^\circ\text{C}$ , gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge von NaCN transamidiert werden (J. Org. Chem., 1987, 52, 2033).

**[0059]** In Schema 3 wird  $\text{R}'_2 = \text{OH}$  zu einem  $\omega$ -Aminoalkoxyrest durch Umsetzung mit  $\omega$ -Bromalkylphthalimid und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in siedendem THF umgewandelt, um das Phthalimidoalkoxyderivat zu erhalten, das nachfolgend mit Hydrazinhydrat hydrolysiert wird.

**[0060]** Die Aminofunktion des so erhaltenen  $\omega$ -Aminoalkoxysubstituenten kann dann mit einem Phenyl(alkyl)säurechlorid, wie etwa Benzoylchlorid, und TEA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  acyliert werden oder kann einem reduktiven Aminierungsverfahren mit einem benzo-kondensierten cyclischen Keton, zum Beispiel 2-Indanon, und  $\text{NaCNBH}_3$  in Methanol bei Raumtemperatur unterworfen werden (J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897).

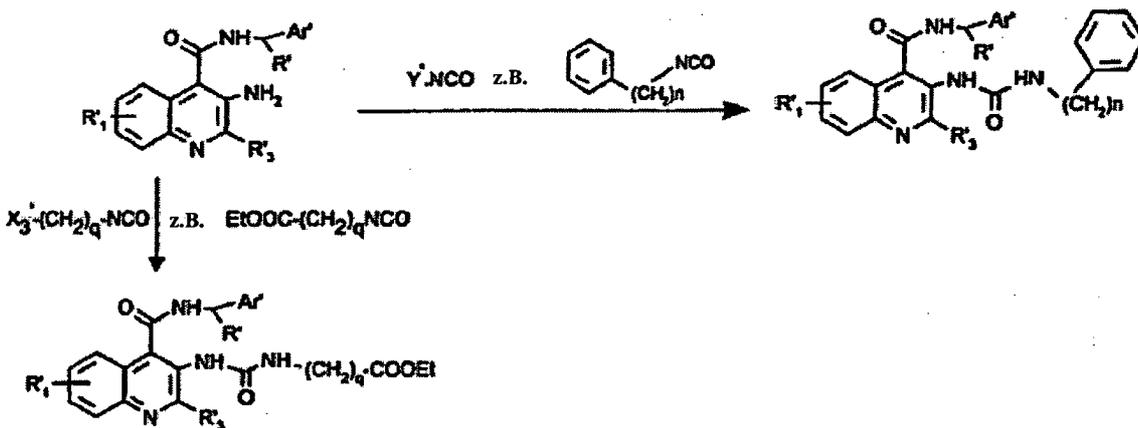
Schema 3



wobei  $Ar'$ ,  $R'$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$  und  $R'_3$  wie vorstehend definiert sind,  $X_1$ ,  $X_1$  ist, wie in Bezug auf Formel (I) definiert, oder eine geschützte Form davon, (cyclic.CO) ein 5- bis 9-gliedriger Cycloalkylrest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen ist, wobei ein oder zwei Ringatome gegebenenfalls mit  $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sind, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann und wobei der Ring auch eine Oxogruppe umfasst.

[0061] Wenn  $R'_2$   $NH_2$  ist, können die Verbindungen (Ib) in andere Verbindungen der Formel (I) oder (Ib) umgewandelt werden, wie in Schema 4 beschrieben:

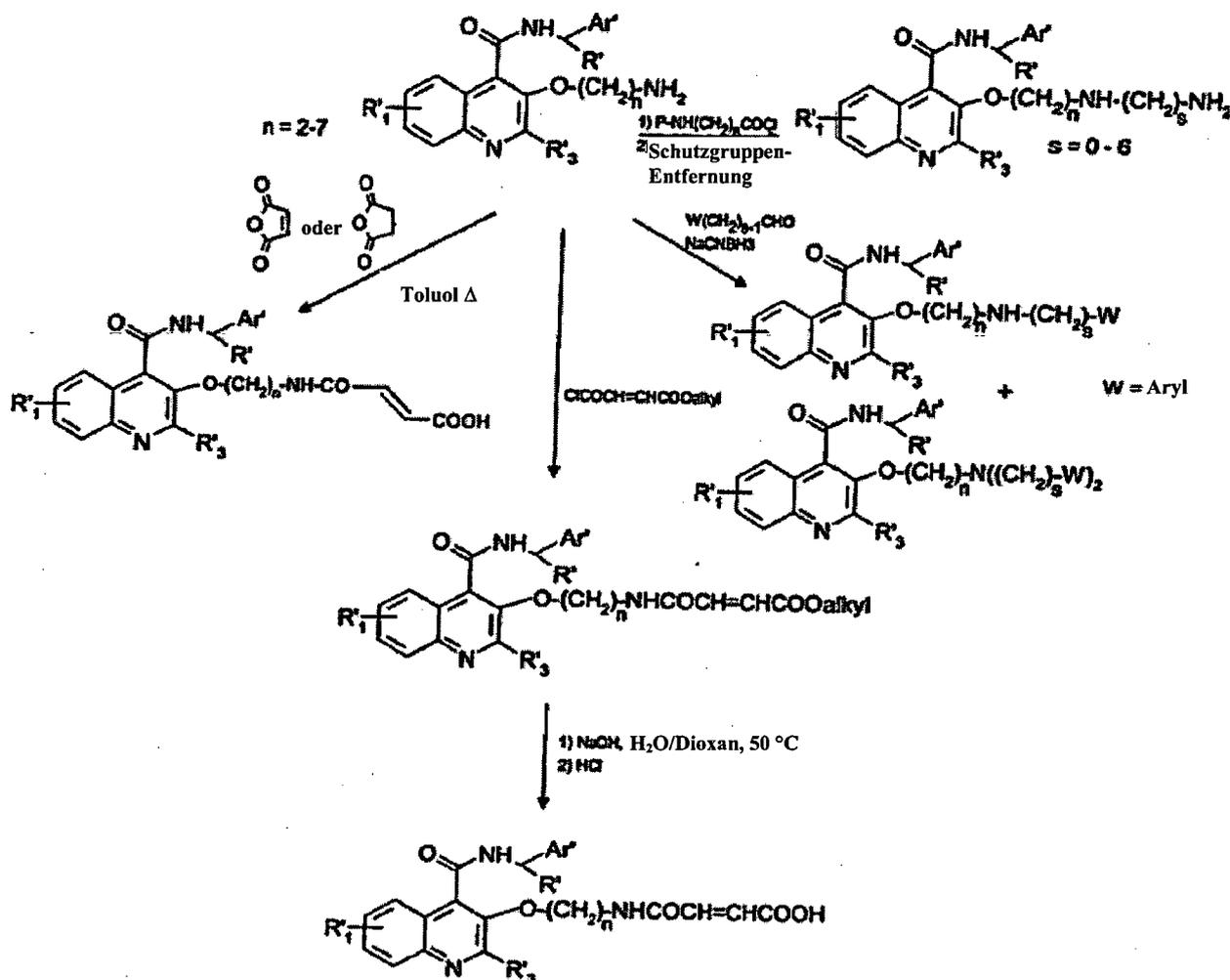
Schema 4



wobei  $Ar'$ ,  $R'$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind,  $Y'$ ,  $Y'$  ist, wie in Bezug auf Formel (I) definiert, oder eine geschützte Form davon,  $X_3'$ ,  $X_3'$  ist, wie in Bezug auf Formel (I) definiert, oder eine geschützte Form davon und  $q$  wie in Bezug auf Formel (I) definiert ist. Im Besonderen wird, wenn  $R'_2$   $NH_2$  ist, das Phenyl(alkyl)ureido-derivat durch Umsetzung mit Phenyl(alkyl)isocyanat in  $CH_2Cl_2/THF/CH_3CN$  bei  $40^\circ C$  erhalten. In einer ähnlichen Weise werden die Ethoxycarbonylalkylureidoderivate aus den entsprechenden Ethoxycarbonylalkylisocyanaten in  $THF/DMF$  bei  $60^\circ C$  synthetisiert. In einer weiteren Ausführungsform kann die primäre-Amin-Zwischenstufe, die in Schema 3 (wobei  $R_2$  eine Einheit  $-O-(CH_2)_n-NX_1X_2$  ist, in der  $X_1$  und  $X_2$  beide Wasserstoff bedeuten) beschrieben ist, in eine Verbindung der Formel (I), wobei einer oder beide Reste  $X_1$  und  $X_2$

Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder eine Einheit -CO-T-CO-T<sub>1</sub>, wobei T und T<sub>1</sub> wie vorstehend in Bezug auf Formel (I) definiert sind, bedeuten, unter Verwendung solcher Umsetzungen wie jene, die in Schema 5 beispielhaft veranschaulicht werden, umgewandelt werden:

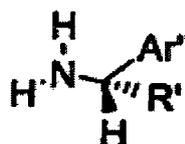
Schema 5



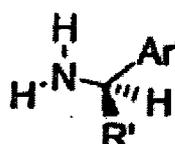
wobei Ar', R', R<sub>1</sub>' und R<sub>3</sub>' wie vorstehend definiert sind.

**[0062]** Geeignete Umwandlungen von einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) schließen Umwandlungen ein, wobei ein Rest R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> in einen anderen Reste R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> bzw. R<sub>3</sub> umgewandelt wird, wobei die Umwandlungen vorteilhafterweise über geeignete Reste Ar', R', R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>' und R<sub>3</sub>' unter Verwendung gebräuchlicher Verfahrensweisen, zum Beispiel jener Verfahren, die vorstehend in den Schemata 2, 3 und 4 beschrieben sind, voranschreiten.

**[0063]** Wie zuvor erwähnt, können die Verbindungen der Formel (I) in mehr als einer stereoisomeren Form vorkommen – und das Verfahren der Erfindung kann Racemate ebenso wie reine Enantiomere herstellen. Demgemäß wird ein reines Enantiomer einer Verbindung der Formel (I) durch Umsetzen einer Verbindung der vorstehend definierten Formel (II) mit einem geeigneten reinen Enantiomer des primären Amins der Formel (IIIa) oder (IIIc):



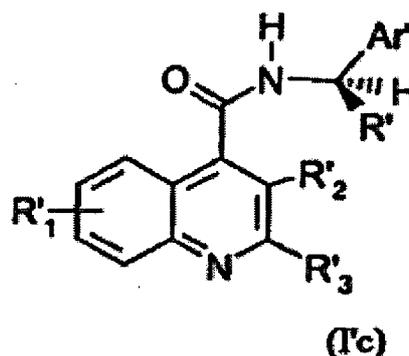
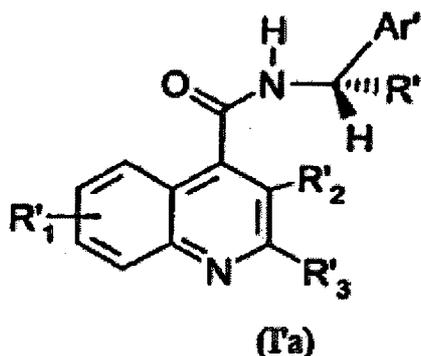
(IIIa)



(IIIc)

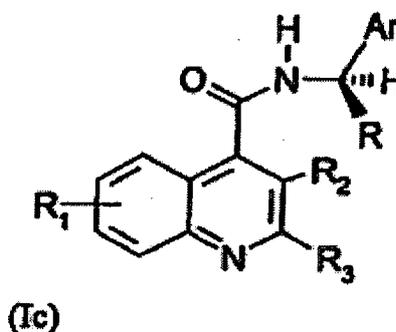
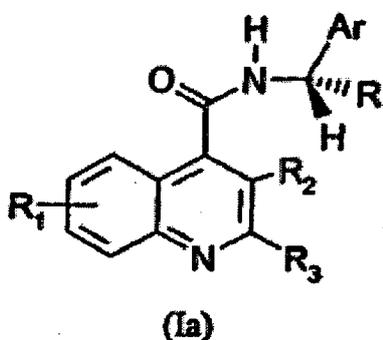
erhalten, wobei R' und Ar' wie vorstehend definiert sind, um eine Verbindung der Formel (I'a) oder (I'c) zu er-

geben:



wobei Ar', R', R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> und R'<sub>3</sub> wie vorstehend definiert sind.

**[0064]** Verbindungen der Formel (I'a) oder (I'c) können nachfolgend durch die Verfahren der Umwandlung, die zuvor erwähnt worden sind, in Verbindungen der Formel (Ia) oder (Ic) umgewandelt werden:



wobei Ar, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie vorstehend definiert sind.

**[0065]** Die Verbindungen der Formel (II), wobei R<sub>2</sub> OH oder NH<sub>2</sub> ist und geschützte Formen solcher Verbindungen, sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie werden gemäß Verfahren, die verwendet werden, um bekannte Verbindungen herzustellen, hergestellt, zum Beispiel wird 3-Hydroxy-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (R<sub>2</sub> ist OH, CAS = [485-89-2]) im Einklang mit den Verfahren, die in dem U.S.-Patent mit der Nummer 2,776,290 (1957) beschrieben sind, hergestellt; und 3-Amino-2-phenyl-4-chinolincarbonsäure (R<sub>2</sub> ist NH<sub>2</sub>, CAS = [36735-26-9]) wird im Einklang mit den Verfahren, die in Chemical Abstract 77: 61769u (vgl. Khim. Geterotsikl. Soedin. (1972), 4, 525-6) beschrieben sind, hergestellt.

**[0066]** Es ist ersichtlich, dass in den vorstehend genannten Umsetzungen ein reaktiver Rest in dem Substratmolekül gemäß gebräuchlicher chemischer Praxis geschützt werden kann.

**[0067]** Geeignete Schutzgruppen in den vorstehend genannten Umsetzungen sind jene, die gebräuchlicherweise in dem Fachgebiet verwendet werden. So schließen zum Beispiel geeignete Hydroxyl-Schutzgruppen Benzyl- oder Trialkylsilylgruppen ein. Eine Aminogruppe wird vorteilhafterweise als eine (9-Fluorenylmethoxycarbonyl)aminogruppe [FMOCamino] geschützt.

**[0068]** Die Verfahren für Bildung und Entfernung solcher Schutzgruppen sind jene gebräuchlichen Methoden, die für das Molekül, das geschützt wird, geeignet sind. So kann zum Beispiel eine Benzoyloxygruppe durch Behandlung der geeigneten Verbindung mit einem Benzylhalogenid, wie etwa Benzylbromid, hergestellt werden, und anschließend kann nach Bedarf die Benzylgruppe vorteilhafterweise unter Verwendung einer katalytischen Hydrierung oder eines milden Etherspaltungs-Reagenz, wie etwa Trimethylsilyliodid oder Bortribromid, entfernt werden. Der FMOCaminorest wird durch Umsetzen der Aminoverbindung mit FMOCchlorid in einem Lösungsmittel, wie etwa Methylenchlorid, vorzugsweise in Gegenwart von Triethylamin und normalerweise bei niedriger bis Umgebungstemperatur, zum Beispiel im Bereich von 0°C bis Umgebungstemperatur, hergestellt. Der FMOCrest wird durch Behandeln mit einer organischen Base, wie etwa Diethylamin, entfernt.

**[0069]** Wie vorstehend angegeben, haben die Verbindungen der Formel (I) nützliche pharmazeutische Eigenschaften, demgemäß stellt die vorliegende Erfindung auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharma-

zeitlich verträgliches Salz oder Solvat davon zur Verwendung als eine wirksame therapeutische Substanz zur Verfügung.

**[0070]** Die vorliegende Erfindung stellt des Weiteren ein Arzneimittel umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger zur Verfügung.

**[0071]** Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Primär- und Sekundärzustände zur Verfügung.

**[0072]** Außerdem sind, wie erwähnt, bestimmte Verbindungen der Erfindung selektiv für die Peripherie. Diese Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie hinreichend hydrophil sind, so dass sie im Wesentlichen nicht durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen: Diese Hydrophilie wird ohne Weiteres durch Verwendung gebräuchlicher physikochemischer Verfahren wie etwa Verteilungskoeffizienten-Bestimmungen ( $\log P$  und  $\Delta \log P$ ) bestimmt und wird ohne Weiteres in vivo zum Beispiel durch die Bewertung des relativen Spiegels einer Verbindung im Plasma im Vergleich zum relativen Spiegel im Gehirn nach Verabreichen in Form einer Dosis an ein Tier verifiziert.

**[0073]** Verteilungskoeffizienten werden durch gebräuchliche Verfahren wie etwa jene, die durch A. Leo et al. in Chem. Rev. 1971, 71, 525, R. C. Young et al. in J. Med. Chem. 1988, 31, 656 oder durch P. Seiler in Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, 473 offenbart worden sind, ermittelt.

**[0074]** Ein solches Medikament und eine Zusammensetzung dieser Erfindung können durch Zusammenmischung einer Verbindung der Erfindung mit einem geeigneten Träger hergestellt werden. Es kann ein Verdünnungsmittel, ein Bindemittel, ein Füllmittel, ein Sprengmittel, einen Geschmacksstoff, ein Farbstoff, ein Gleitmittel oder ein Konservierungsmittel in gebräuchlicher Art und Weise enthalten.

**[0075]** Diese gebräuchlichen Exzipienten können zum Beispiel wie bei der Herstellung von Zusammensetzungen von bekannten Mitteln zum Behandeln der Leiden eingesetzt werden.

**[0076]** Vorzugsweise liegt ein Arzneimittel der Erfindung in Form einer Einheitsdosierung und in einer Form, die für die Verwendung in den medizinischen oder veterinärmedizinischen Gebieten angepasst ist, vor. Zum Beispiel können solche Präparate in Form einer Packung, der geschriebene oder gedruckte Anweisungen beigelegt sind, zur Verwendung als ein Mittel bei der Behandlung der Leiden vorliegen.

**[0077]** Der geeignete Dosierungsbereich für die Verbindungen der Erfindung hängt von der Verbindung, die eingesetzt werden soll, und von dem Zustand des Patienten ab. Sie wird unter anderem auch von dem Verhältnis von Wirksamkeit und Absorbierbarkeit und von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung abhängen.

**[0078]** Die Verbindung oder Zusammensetzung der Erfindung kann zur Verabreichung auf jeglichem Weg formuliert werden und ist vorzugsweise in Form einer Einheitsdosierung oder in einer Form, die ein menschlicher Patient sich selbst in einer Einzeldosierung verabreichen kann, formuliert. Vorteilhafterweise ist die Zusammensetzung zur oralen, rektalen, topischen, parenteralen, intravenösen oder intramuskulären Verabreichung geeignet. Es können Präparate entworfen werden, um eine langsame Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffes zu ergeben.

**[0079]** Zusammensetzungen können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Portionspackungen, Fläschchen, Pulvern, Granulat, Pastillen, rekonstituierbaren Pulvern oder flüssigen Präparaten, zum Beispiel Lösungen oder Suspensionen, oder Suppositorien, vorliegen.

**[0080]** Die Zusammensetzungen, zum Beispiel jene, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können gebräuchliche Exzipienten wie etwa Bindemittel, zum Beispiel Sirup, Acacia, Gelatine, Sorbitol, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllmittel, zum Beispiel Laktose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbitol oder Glycerin; Tablettierungsleitmittel, zum Beispiel Magnesiumstearat; Sprengmittel, zum Beispiel Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycollat oder mikrokristalline Cellulose; oder pharmazeutisch verträgliche Erstarrungsmittel wie etwa Natriumlaurylsulfat enthalten.

**[0081]** Feste Zusammensetzungen können durch gebräuchliche Verfahren des Mischens, Füllens, Tablettie-

rens oder dergleichen erhalten werden. Wiederholte Mischvorgänge können verwendet werden, um das wirksame Mittel durchgehend in jene Zusammensetzungen zu verteilen, die große Mengen an Füllmitteln einsetzen. Wenn die Zusammensetzung in Form einer Tablette, eines Pulvers, oder einer Pastille vorliegt, kann ein Träger, der zum Formulieren fester Arzneimittel geeignet ist, eingesetzt werden, wofür Magnesiumstearat, Stärke, Glukose, Laktose, Saccarose, Reismehl und Kreide Beispiele sind. Tabletten können gemäß Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis bekannt sind, im Besonderen mit einem enterischen Überzug überzogen werden. Die Zusammensetzung kann auch in der Form einer einnehmbaren Kapsel, zum Beispiel aus Gelatine, die die Verbindung enthält, vorliegen, falls gewünscht mit einem Träger oder anderen Exzipienten.

**[0082]** Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung als Flüssigkeiten können zum Beispiel in der Form von Emulsionen, Sirups oder Elixiren vorliegen oder können als ein trockenes Produkt zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung dargereicht werden. Solche flüssigen Zusammensetzungen können konventionelle Zusätze wie etwa Suspendierungsmittel, zum Beispiel Sorbitol, Sirup, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel, hydrierte essbare Fette; Emulgierungsmittel, zum Beispiel Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Acacia; wässrige oder nicht-wässrige Träger, die essbare Öle, zum Beispiel Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, zum Beispiel Ester von Glycerin oder Propylenglycol, oder Ethylalkohol, Glycerin, Wasser oder normale Salzlösung einschließen; Konservierungsmittel, zum Beispiel p-Hydroxybenzoesäuremethyl- oder -propylester oder Sorbinsäure; und, falls gewünscht, gebräuchliche Geschmacksmittel oder Farbstoffe enthalten.

**[0083]** Die Verbindungen dieser Erfindung können auch auf einem nicht-oralen Weg verabreicht werden. Im Einklang mit pharmazeutischen Routineverfahren können die Zusammensetzungen zum Beispiel zur rektalen Verabreichung als ein Suppositorium formuliert werden. Sie können auch zur Darreichung in einer injizierbaren Form in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Lösung, Suspension oder Emulsion in einer pharmazeutisch verträglichen Flüssigkeit, zum Beispiel in sterilem pyrogenfreien Wasser oder einem parenteral verträglichen Öl oder einem Gemisch von Flüssigkeiten, formuliert sein. Die Flüssigkeit kann bakteriostatische Mittel, Antioxidantien oder andere Konservierungsmittel, Puffer oder gelöste Bestandteile, um die Lösung isotonisch mit dem Blut zu machen, Verdickungsmittel, Suspensionsmittel oder andere pharmazeutisch verträgliche Zusätze enthalten. Solche Formen werden in Form einer Einheitsdosierung wie etwa Ampullen oder Wegwerf-Vorrichtungen zur Injektion oder in Mehrfachdosierungsformen wie etwa einer Flasche, aus der die geeignete Dosis herausgenommen werden kann, oder einer festen Form oder eines Konzentrats, das verwendet werden kann, um eine injizierbare Formulierung herzustellen, dargereicht werden.

**[0084]** Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch Inhalation, über die nasalen oder oralen Wege, verabreicht werden. Eine solche Verabreichung kann mit einer Sprüh-Formulierung, die eine Verbindung der Erfindung und einen geeigneten Träger umfasst, gegebenenfalls suspendiert in, zum Beispiel, einem Kohlenwasserstoff-Treibmittel, durchgeführt werden.

**[0085]** Bevorzugte Sprüh-Formulierungen umfassen mikronisierte Verbindungspartikel in Kombination mit einem oberflächenaktiven Mittel, einem Lösungsmittel oder einem Dispergierungsmittel, um die Sedimentation der suspendierten Partikel zu verhindern. Vorzugsweise beträgt die Größe der Verbindungs-Partikel etwa 2 bis 10 Mikrometer.

**[0086]** Eine weitere Art der Verabreichung der Verbindungen der Erfindung umfasst die transdermale Zufuhr unter Verwendung einer Hautpflaster-Formulierung. Eine bevorzugte Formulierung umfasst eine Verbindung der Erfindung, die in einem Haftklebstoff dispergiert ist, der an der Haut haftet, was es der Verbindung erlaubt, für die Zufuhr zu dem Patienten von dem Klebstoff durch die Haut zu diffundieren. Für eine konstante Geschwindigkeit der perkutanen Absorption können Haftklebstoffe, die im Fachgebiet bekannt sind, wie etwa Naturkautschuk oder Silikon verwendet werden.

**[0087]** Wie vorstehend erwähnt, hängt die wirksame Dosis der Verbindung von der speziellen Verbindung, die eingesetzt wird, dem Zustand des Patienten und von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung ab. Eine Einheitsdosis wird im Allgemeinen 20 bis 1000 mg enthalten und wird vorzugsweise 30 bis 500 mg, im Besonderen 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 oder 500 mg enthalten. Die Zusammensetzung kann einmal oder mehrmals am Tag, zum Beispiel 2-, 3- oder 4-mal täglich verabreicht werden, und die gesamte Tagesdosis für einen Erwachsenen von 70 kg wird normalerweise im Bereich von 100 bis 3000 mg liegen. Alternativ wird die Einheitsdosis 2 bis 20 mg des wirksamen Inhaltsstoffs enthalten und in Mehrfachdosen, falls gewünscht, verabreicht werden, um die vorhergehende tägliche Dosis zu ergeben.

**[0088]** Es werden keine nicht akzeptablen toxikologischen Wirkungen von den Verbindungen der Erfindung erwartet, wenn sie im Einklang mit der Erfindung verabreicht werden.

**[0089]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Primär- und Sekundärzustände bei Säugetieren, insbesondere Menschen, zur Verfügung, das das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon an ein Säugetier, das einer solchen Behandlung und/oder Prophylaxe bedarf, umfasst.

**[0090]** Die Wirksamkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als NK<sub>3</sub>-Liganden, wird bestimmt durch ihr Vermögen, das Binden der radioaktiv markierten NK<sub>3</sub>-Liganden [<sup>125</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB oder [<sup>3</sup>H]-Senktid an Meerschweinchen- und menschliche NK<sub>3</sub>-Rezeptoren zu hemmen (Renzetti et al., 1991, Neuropeptide, 18, 104–114; Buell et al., 1992, FEBS, 299(1), 90–95; Chung et al., 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun., 198(3), 967–972).

**[0091]** Die verwendeten Bindungsassays erlauben die Bestimmung der Konzentration der einzelnen Verbindung, die erforderlich ist, um das spezifische Binden von [<sup>125</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB und [<sup>3</sup>H]-Senktid an den NK<sub>3</sub>-Rezeptor unter Gleichgewichtsbedingungen um 50% zu reduzieren (IC<sub>50</sub>).

**[0092]** Die Bindungs-Tests stellen für jede getestete Verbindung einen durchschnittlichen IC<sub>50</sub>-Wert von 2 bis 5 separaten Experimenten, die als Doppelt- oder Dreifach-Bestimmung ausgeführt werden, zur Verfügung. Die wirksamsten Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich 0,1 bis 1000 nM. Die Wirkung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als NK<sub>3</sub>-Antagonisten wird durch ihr Vermögen, die Senktid-induzierte Kontraktion des Ileums des Meerschweinchens (Maggi et al., 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996–1000) und des aus Kaninchen isolierten Iris-Sphinkter-Muskels (Hall et al., 1991, Eur. J. Pharmacol., 199, 9–14) und die durch menschliche NK<sub>3</sub>-Rezeptoren vermittelte Mobilisierung von Ca<sup>++</sup> (Mochizuki et al., 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651–9658) zu hemmen. Funktionelle in vitro-Assays an Meerschweinchen und Kaninchen stellen für jede getestete Verbindung einen durchschnittlichen K<sub>B</sub>-Wert von 3 bis 8 separaten Experimenten zur Verfügung, wobei K<sub>B</sub> die Konzentration der einzelnen Verbindung ist, die erforderlich ist, um eine 2-fache Rechtsverschiebung der Konzentration-Antwort-Kurve des Senktids herzustellen. Ein funktioneller Assay an menschlichem Rezeptor erlaubt die Ermittlung der Konzentration der einzelnen Verbindung, die erforderlich ist, um die Mobilisierung von Ca<sup>++</sup>, die durch den Agonisten NKB induziert wird, um 50% zu reduzieren (IC<sub>50</sub>-Werte). In diesem Assay verhalten sich die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Antagonisten.

**[0093]** Die therapeutische Wirkung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung beim Behandeln der Leiden kann unter Verwendung von Nagetier-Erkrankungs-Modellen bewertet werden.

**[0094]** Wie vorstehend festgestellt, gelten die Verbindungen der Formel (I) auch als nützlich als ein diagnostisches Hilfsmittel. Demgemäß schließt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung als diagnostisches Hilfsmittel zum Bewerten des Grades, zu dem die Neurokinin-3-Rezeptor-Aktivität (normal, Überaktivität oder Unteraktivität) bei den Symptomen eines Patienten beteiligt ist, ein. Eine solche Verwendung umfasst die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) als einen Antagonisten dieser Aktivität, zum Beispiel einschließlich, aber nicht beschränkt auf Tachykininagonist-induzierten Inositolphosphat-Turnover oder elektrophysiologische Aktivierung einer Zellprobe, die von einem Patienten erhalten wurde. Der Vergleich solcher Aktivitäten in Gegenwart oder Abwesenheit einer Verbindung der Formel (I) wird den Grad der Einbeziehung des NK<sub>3</sub>-Rezeptors in die Vermittlung von Agonisten-Wirkungen in jenem Gewebe offenbaren.

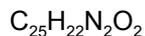
**[0095]** Die nachstehenden Beschreibungen veranschaulichen die Herstellung der Zwischenstufen, während die Beispiele die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung veranschaulichen. Die Verbindungen der Beispiele sind in den Tabellen 1 und 2 nachstehend zusammengefasst.

## BESCHREIBUNG 1

### (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0096]** 2,49 g (9,4 mmol) 3-Hydroxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (CAS [485-89-2]) wurden in 150 ml eines 7/3-Gemischs von THF/CH<sub>3</sub>CH suspendiert; 1,40 g (10,3 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und 1,27 g (9,4 mmol) (S)- $\alpha$ -Ethylbenzylamin, gelöst in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. 2,13 g (10,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimide (DCC), gelöst in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wurden tropfenweise zugegeben. Die Umsetzung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen, mit 20 ml H<sub>2</sub>O gequench, im Vakuum zur Trockene eingedampft und in EtOAc gelöst. Der

ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert, und die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O, 20% Zitronensäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft; der Rückstand wurde durch Gradienten-Säulenchromatographie über 60- bis 240-Mesh-Kieselgel unter Verwendung eines Gemischs von Hexan/EtOAc 9:1 als Starteluent und eines Gemischs von Hexan/EtOAc 7:3 als Schlusselfluent gereinigt. Das rohe Produkt wurde aus i-PrOH umkristallisiert, um 1,75 g der in der Überschrift genannten Verbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.



Smp. = 168–168,4°C.

Molekulargewicht = 382,47

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,5$  (c = 0,5, MeOH)

Elementaranalyse: berechnet C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33;

gefunden C, 78,49; H, 5,84; N, 7,26.

I. R. (KBr): 3370; 1625; 1525 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00–7,94 (m, 3H); 7,61–7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).

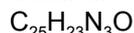
MS (EI; TSQ 700; Quelle 200 C; 70 V; 200 μA): 382 (M+); 264; 247; 219.

## BESCHREIBUNG 2

### (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-amino-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0097]** 1,5 g (5,7 mmol) 3-Amino-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (CAS [36735-26-9]) wurden in 140 ml eines 7/3-Gemischs von THF/CH<sub>3</sub>CN gelöst; 1,5 g (11,1 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) wurden zugegeben und 1,15 g (8,5 mmol) (S)-α-Ethylbenzylamin, gelöst in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wurden tropfenweise zugegeben. Nach Kühlen des Reaktionsgemischs auf 0°C wurden 1,4 g (6,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gelöst in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 30 Minuten lang bei 0°C und dann bei Raumtemperatur über Nacht gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, die Lösung wurde abfiltriert, und der Rückstand wurde mit H<sub>2</sub>O, 20% Zitronensäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.

**[0098]** Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 2,4 g des rohen Produkts zu erhalten. Dieses wurde mit i-Pr<sub>2</sub>O verrieben, dann mit einem 10:1 Gemisch von i-Pr<sub>2</sub>O/i-PrOH umkristallisiert, um 1,7 g der in der Überschrift genannten Verbindung zu ergeben.



Smp. = 153–155°C.

Molekulargewicht = 381,48

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68,0$  (c = 0,5, MeOH)

Elementaranalyse: berechnet C, 78,71; H, 6,08; N, 11,01;

gefunden C, 78,45; H, 6,10; N, 10,96.

I. R. (KBr): 3490; 3380; 3260; 1630; 1600 cm<sup>-1</sup>

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,20 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,59–7,26 (m, 11H); 5,08 (dt, 1H); 4,80 (s br, 2H); 2,81 (dq, 2H); 0,95 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; Quelle 200 C; 70 V; 200 μA): 381 (M+); 352; 247; 219; 218.

## BESCHREIBUNG 3

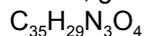
### (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-2-phenyl-3-(2-phthalimidoethoxy)chinolin-4-carboxamid

**[0099]** 1,90 g (5,0 mmol) (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-phenylchinolin-4-carboxamid (Produkt von Beschreibung 1) wurde in 20 ml THF gelöst.

**[0100]** 3,80 g (14,9 mmol) N-(2-Bromethyl)phthalimid, gelöst in 15 ml THF, 2,00 g (14,5 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, und 0,25 g KI wurden zugegeben, und die Suspension wurde bei Raumtemperatur 2,5 Stunden lang gerührt und dann 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

**[0101]** Zusätzliche 1,90 g (7,4 mmol) N-(2-Bromethyl)phthalimid und eine katalytische Menge KI wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 3,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt; zusätzliche 0,50 g (2,0 mmol) N-(2-Bromoethyl)phthalimid und eine katalytische Menge KI wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

**[0102]** Die anorganischen Salze wurden abfiltriert, und das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit Wasser gewaschen; die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie über 230- bis 400-Mesh-Kieselgel gereinigt, wobei zuerst mit einem Gemisch von Hexan/Ethylacetat 8:2, das 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) enthielt, und dann mit einem Gemisch von Hexan/Ethylacetat 3:2, das 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) enthielt, eluiert wurde. Der so erhaltene gereinigte Feststoff (2,60 g) wurde mit  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  verrieben, filtriert, gewaschen und getrocknet, um 2,5 g der in der Überschrift genannten Verbindung zu ergeben.



Smp. = 172–175°C.

Molekulargewicht = 555,64

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16,3$  (c = 0,5, MeOH)

I. R. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,27 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,92–7,84 (m, 4H); 7,78–7,69 (m, 3H); 7,60–7,53 (m, 2H); 7,46–7,38 (m, 4H); 7,27 (dd, 1H); 7,13–7,04 (m, 3H); 4,96 (dt, 1H); 3,92–3,78 (m, 2H); 3,72–3,55 (m, 2H); 1,78 (dq, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 555 (M+); 526; 421; 174.

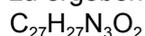
#### BESCHREIBUNG 4

##### (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0103]** 2,2 g (3,9 mmol) (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-2-phenyl-3-(2-phthalimidoethoxy)chinolin-4-carboxamid (Verbindung von Beschreibung 3) wurde in 150 ml 96% EtOH gelöst; die Lösung wurde zum Rückfluss erhitzt; 0,38 ml (7,8 mmol) Hydrazinhydrat wurden zugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

**[0104]** Zusätzliche 0,4 ml (8,2 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,4 ml (8,2 mmol) und 0,4 ml (8,2 mmol) Hydrazinhydrat wurden alle 12 Stunden zugefügt, während das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt wurde. Dann wurde es im Vakuum zur Trockene eingedampft, und 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden zugegeben; es wurde mit einem Eisbad gekühlt, und 10 ml konz. HCl wurden zugegeben.

**[0105]** Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss 1 Stunde lang erhitzt und dann wurde, nach Kühlen, das Phthalhydrazid abfiltriert. Das so erhaltene wässrige Filtrat wurde mit EtOAc gewaschen, mit 2 N NaOH basisch gemacht und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie über 230- bis 400-Mesh-Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gemisch von EtOAc/MeOH 96:4, das 1,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) enthielt, eluiert wurde, um 1,2 g der in der Überschrift genannten Verbindung zu ergeben.



Smp. = 62–66°C.

Molekulargewicht = 425,54

I. R. (KBr): 3360; 3250; 3060; 3020; 2960; 2920; 2870; 1640; 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,45 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,94 (s br, 3H); 7,76 (ddd, 1H); 7,65–7,51 (m, 4H); 7,48–7,40 (m, 3H); 7,31 (dd, 1H); 5,09 (dt, 1H); 3,83 (t, 2H); 2,72 (m, 2H); 1,93–1,80 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

MS (FAB POS; Thioglycerinmatrix; FAB-Gas Xe; 8 kV; Quelle 50): 426 (MH+).

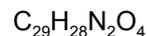
#### BEISPIEL 1

##### (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-(ethoxycarbonylmethoxy)-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0106]** 2,0 g (5,2 mmol) (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-phenylchinolin-4-carboxamid (Verbindung von Beschreibung 1) wurden unter Stickstoffatmosphäre und Magnetühren in 20 ml THF gelöst. 2,0 g (14,5 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,87 ml (7,8 mmol) Ethylbromacetat und eine kleine Menge KI wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Magnetühren 2,5 Stunden lang stehen gelassen.

**[0107]** Der Niederschlag wurde abfiltriert, und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft; der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit EtOAc extrahiert; die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um 3,3 g eines dichten gelben Öls zu erhalten.

**[0108]** Das Öl wurde durch Flashchromatographie über 230- bis 400-Mesh-Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gemisch von Hexan/EtOAc 70:30, das 0,5% 28% NH<sub>4</sub>OH enthält, eluiert wurde, und das gereinigte Produkt wurde mit i-Pr<sub>2</sub>O/i-PrOH verrieben, um 2,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.



Smp. = 103–105°C.

Molekulargewicht = 468,56

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42,5$  (c = 0,5, MeOH)

Elementaranalyse: berechnet C, 74,34; H, 6,02; N, 5,98;

gefunden C, 74,4; H, 6,01; N, 6,00.

I. R. (KBr): 3320–3140; 3100–3020; 2980–2920; 1758; 1630; 1550 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,28 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,05–7,98 (m, 2H); 7,80–7,71 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,55–7,48 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,35 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 4,04 (q, 2H); 1,86–1,67 (m, 2H); 1,12 (t, 3H); 0,96 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200 μA): 468 (M+); 439; 334; 306; 278.

## BEISPIEL 2

### (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-(carboxymethoxy)-2-phenylchinolin-4-carboxamidhydrochlorid

**[0109]** 0,35 g (0,7 mmol) (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-(ethoxycarbonylmethoxy)-2-phenylchinolin-4-carboxamid (Verbindung von Beispiel 1) wurde in 20 ml 37% HCl gelöst, und das Reaktionsgemisch wurde unter Magnetühren 20 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt.

**[0110]** Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, und das rohe Produkt wurde mit warmem EtOAc/i-PrOH verrieben, um 0,17 g der in der Überschrift genannten Verbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.



Smp. = 203–204°C.

Molekulargewicht = 476,96

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30,2$  (c = 0,5, MeOH)

Elementaranalyse: berechnet C, 67,99; H, 5,28; N, 5,87;

gefunden C, 67,44; H 5,29; N, 5,84.

I. R. (Nujol): 3280–3120; 3100–3000; 1740; 1670; 1635; 1545 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,30 (d, 1H); 8,11–8,01 (m, 3H); 7,80–7,71 (m, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,56–7,48 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 7,36 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,07 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 1,81 (dq, 2H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200 μA): 440 (M+); 411; 396; 306; 278.

## BESCHREIBUNG 5

### Methyl-3-chlorcarbonylpropenoat

**[0111]** 5,0 g (51,0 mmol) Maleinanhydrid wurden in 2,2 ml MeOH eine Stunde lang auf 100°C erhitzt [J. Chem. Soc., 1964, 526–528]. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, und 37 ml (50,7 mmol) SOCl<sub>2</sub> wurden tropfenweise zugegeben. Die Umsetzung wurde 1,5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und dann destilliert, wobei die bei 42 bis 44°C/2 mbar siedende Fraktion gesammelt wurde, um 5,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung zu erhalten, möglicherweise als ein Gemisch von E- und Z-Diastereoisomeren. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Umsetzung verwendet, um Beispiele 18 und 19 herzustellen.

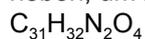
## BEISPIEL 3

### (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-[3-ethoxycarbonyl]-propoxy]-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0112]** 2,0 g (5,23 mmol) (S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-phenylchinolin-4-carboxamid (Verbindung von Beschreibung 1), 2,17 g (15,70 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,26 g (1,57 mmol) KI und 1,13 ml (7,84 mmol) Ethyl-4-brombutyrat wurden in 50 ml trockenem THF suspendiert, und die Umsetzung wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt.

**[0113]** Der Feststoff wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, und die organische Phase wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das rohe Produkt wurde mit heißem  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  verrieben, um 2,10 g der in der Überschrift genannten Verbindung als ein weißes Pulver zu ergeben.



Smp. = 140–142°C.

Molekulargewicht = 496,61

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.6$  (c = 1, MeOH)

I. R. (KBr): 3110; 2960–2850; 1740; 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,25 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,92 (dd, 2H); 7,72 (ddd, 1H); 7,63–7,50 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,99 (q, 2H); 3,61 (m, 2H); 2,15–1,98 (m, 2H); 1,90–1,74 (m, 2H); 1,60–1,51 (m, 2H); 1,16 (t, 3H); 0,98 (t, 3H).

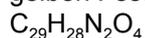
MS (EI; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 496 (M+); 115.

#### BEISPIEL 4

##### (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-(carboxypropoxy)-2-phenylchinolin-4-carboxamid

**[0114]** 0,6 g (1,21 mmol) (S)-N-( $\alpha$ -Ethylbenzyl)-3-[3-(Ethoxycarbonyl)propoxy]-2-phenylchinolin-4-carboxamid (Verbindung von Beispiel 10) wurde in 30 ml 6 N HCl gelöst, und die Lösung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

**[0115]** Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, und die rohe Verbindung wurde aus Toluol mit Spuren von THF umkristallisiert, um 0,5 g der in der Überschrift genannten Verbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben.



Smp. = 149–151°C.

Molekulargewicht = 468,56

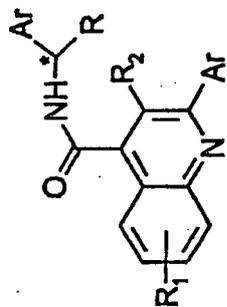
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3$  (c = 1, MeOH)

I. R. (KBr): 3249; 3065; 2971–2840; 1709; 1633; 1544  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H); 9,24 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,93 (dd, 2H); 7,72 (ddd, 1H); 7,61–7,50 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,62 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,90–1,72 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; Quelle 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 468 (M+); 439; 382; 334; 264; 247; 219; 134; 119; 91.

TABELLE 1



Ex	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	*	molekulare Formel	Schmelzpunkt °C	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> c=0,5, MeOH
1	Ph	Et	H	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	(S)	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	103-105	-42,5
2	Ph	Et	H	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(S)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> · HCl	203-204	-30,2
3	Ph	Et	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOEt	(S)	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	140-142	-41,6d
4	Ph	Et	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	(S)	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	149-151	-42,3d

a: C = 0,25, MeOH; b: C = 0,25, DMF; c: C = 0,1, DMF; d: C = 1, MeOH

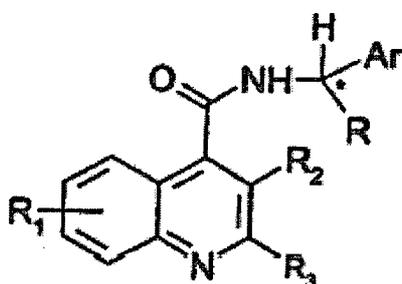
Tabelle 2. Pharmakologische Daten

Beispiel Nr.	Bindungsaffinität zu hNK-3-CHO <sup>a</sup>
	IC <sub>50</sub> (nM)
2	1,9
4	1,7

<sup>a</sup>hNK-3-CHO = menschliche Neurokinin-3-Rezeptoren, die in CHO-Zelllinien exprimiert wurden; der verwendete Radioligand war [<sup>125</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



(I)

oder ein Salz davon oder ein Solvat davon, wobei

Ar Aryl, das gegebenenfalls mit bis zu fünf Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Phenyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl-carbonyloxy und Alkyl-carbonyl, substituiert sein kann; oder ein C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyldienylrest; oder ein aromatischer heterocyclischer Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen 5 bis 12 Ringatome enthält und bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus S, O und N, in jedem Ring umfasst und wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aryl und Halogen, substituiert sein kann oder zwei Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Arylrest bilden können, ist;

R C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder bis zu vier optionale Substituenten, ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxamido, Sulfonamido, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Acyloxy, Phthalimido, Amino oder Mono- und Di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, bedeutet;

R<sub>2</sub> eine Einheit -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X bedeutet, wobei X Carboxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl ist und n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist;

R<sub>3</sub> verzweigtes oder geradkettiges C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylalkyl, Aryl, das gegebenenfalls mit bis zu fünf Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Phenyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl-carbonyloxy und Alkyl-carbonyl, substituiert sein kann oder ein aromatischer heterocyclischer Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen, wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen 5 bis 12 Ringatome enthält und bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus S, O und N, in jedem Ring umfasst, und wobei der aromatische heterocyclische Rest mit einem einzelnen Ring oder kondensierten Ringen gegebenenfalls mit bis zu vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Aryl und Halogen, substituiert sein kann oder zwei Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Arylrest bilden können, ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar Phenyl bedeutet.

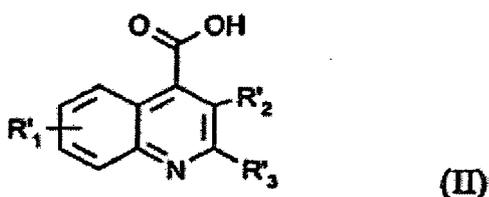
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R Ethyl bedeutet.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sub>2</sub> Carboxyl bedeutet.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei n 1 oder 3 bedeutet.

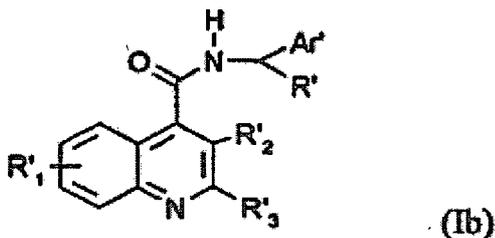
7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon und/oder eines Solvats davon nach Anspruch 1, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (III):



wobei R' und Ar' gleich R und Ar wie für Formel (I) definiert oder ein Rest oder Atom sind, der/das in R beziehungsweise Ar umgewandelt werden kann, mit einer Verbindung der Formel (II) oder einem aktiven Derivat davon:



wobei R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> und R'<sub>3</sub> gleich R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> bzw. R<sub>3</sub> wie in Bezug auf Formel (I) definiert oder ein Rest sind, der in R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> umgewandelt werden kann, um eine Verbindung der Formel (Ib):



wobei Ar', R', R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> und R'<sub>3</sub> wie vorstehend definiert sind, zu bilden, und gegebenenfalls anschließend Ausführen eines oder mehrerer der folgenden optionalen Schritte umfasst:

- (i) Umwandeln von Ar', R', R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> und R'<sub>3</sub> nach Bedarf in Ar, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> bzw. R<sub>3</sub> um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten;
- (ii) Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I); und
- (iii) Herstellen eines Salzes der Verbindung der Formel (I) und/oder eines Solvats davon.

8. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

9. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon zur Verwendung als eine therapeutisch aktive Substanz.

10. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Solvat davon zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Primär- und Sekundärzuständen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon oder eines pharmazeutisch verträglichen Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Primär- und Sekundärzuständen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen