



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 699 T2 2007.08.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 458 718 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 699.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA02/01914**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 784 961.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/051878**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **26.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/06 (2006.01)**

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

340439 P 14.12.2001 US

(73) Patentinhaber:

Merck Frosst Canada Ltd., Kirkland, Quebec, CA

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DUBE, Daniel, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA;
DESCHENES, Denis, Kirkland, Quebec H9H 3L1,
CA; FORTIN, Rejean, Kirkland, Quebec H9H 3L1,
CA; GIRARD, Yves, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA**

(54) Bezeichnung: **QUINOLINONE ALS PROSTAGLANDIN REZEPTOR LIGANDEN**

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

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

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

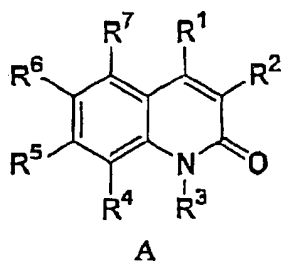
[0001] Diese Erfindung betrifft Verbindungen und Verfahren zur Behandlung von Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankungen und bestimmte pharmazeutische Zusammensetzungen davon. Insbesondere unterscheiden sich die Verbindungen der Erfindung strukturell von NSAIDs und Opiaten und sind Antagonisten der Schmerz- und Entzündungswirkungen von Prostaglandinen vom E-Typ.

[0002] Zwei Übersichtsartikel beschreiben die Charakterisierung und therapeutische Bedeutung der Prostanoidrezeptoren sowie der am häufigsten verwendeten selektiven Agonisten und Antagonisten: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf und Velo, Hrsg., Plenum Press, New York, 1996, Kap. 14, 137-154, und Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87. Ein Artikel aus The British Journal of Pharmacology (1994, 112, 735-740) legt nahe, dass Prostaglandin E₂ (PGE₂) Allodynie durch die EP₁-Rezeptorunterart und Hyperalgesie durch die EP₂- und EP₃-Rezeptoren im Rückenmark der Maus ausübt.

[0003] Daher haben selektive Prostaglandinliganden, -agonisten und -antagonisten, je nachdem, welche Prostaglandin-E-Rezeptor-Unterart betrachtet wird, antiinflammatorische, antipyretische und analgetische Eigenschaften ähnlich eines herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikums und inhibieren zusätzlich hormoninduzierte Uteruskontraktionen und besitzen antikarzinogene Wirkungen. Diese Verbindungen besitzen eine verminderte Fähigkeit, einige der auf dem Mechanismus basierenden Nebenwirkungen von NSAIDs, die unterschiedslose Cyclooxygenaseinhibitoren sind, zu induzieren. Insbesondere haben die Verbindungen ein verringertes Potential für gastrointestinale Toxizität, ein verringertes Potential für Nierennebenwirkungen, eine verringerte Auswirkung auf die Blutungszeiten und eine verringerte Fähigkeit, Asthmaanfälle bei gegen Aspirin empfindlichen asthmatischen Subjekten hervorzurufen.

[0004] In The American Physiological Society (1994, 267, R289-R294) legen Untersuchungen nahe, dass eine PGE-2-induzierte Hyperthermie bei der Ratte vorwiegend durch den EP1-Rezeptor vermittelt wird. Die World-Patent-Anmeldungen WO 96/06822 (7. März 1996), WO 96/11902 (25. April 1996) und die EP 752421-A1 (8. Januar 1997) offenbaren Verbindungen, die bei der Behandlung von prostaglandinvermittelten Erkrankungen geeignet sind.

[0005] Diese Erfindung umfasst die Verwendung einer Verbindung der Formel A:



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Esters oder Tautomers davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankung oder eines Prostaglandin-E-vermittelten Zustandes bei einem Säuger-Patienten, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen,
- (3) Hydroxy,
- (4) C₁₋₆-Alkyl,
- (5) C₁₋₆-Alkenyl,
- (6) C₁₋₆-Alkoxy,
- (7) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_m-, wobei m 0, 1, 2 oder 3 ist,
- (8) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (8a) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
- (9) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (10) Aryl,
- (11) Aralkyl,
- (12) Aryloxy,

- (13) Aralkoxy,
- (14) Arylthio,
- (15) Aroyl,
- (16) Aroyloxy und
- (17) $N(R^8)_2$,

wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylteile der obigen Gruppen (4)-(16) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O), C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O, Carboxy, Hydroxy und Aralkoxy, wobei die Alkylteile der C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O)- und C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Arylteile der obigen Gruppen (10)-(16) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) Benzyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) Halogen,
- (b) Aryl,
- (c) Aryloxy,
- (d) Aryl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (e) Heterocyclus,
- (f) Aralkyl,
- (g) Aroyl,
- (h) Aroyloxy,
- (i) C_{1-6} -Alkyl,
- (j) C_{1-6} -Alkenyl,
- (k) C_{1-6} -Alkoxy,
- (l) C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (m) C_{1-6} -Alkyl-C(O)-,
- (n) C_{1-6} -Alkoxy-C(O)-,
- (o) C_{1-6} -Alkyl-C(O)-(O)-,
- (p) Carboxy,
- (q) Hydroxy,
- (r) $N(R^8)_2$,
- (s) SO_2R^8 und
- (t) $SO_2N(R^8)_2$,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(o) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O)-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O)- und C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy,

die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(h) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

(2) C_{1-7} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Hydroxy, C_{3-6} -Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclus, wobei das Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

- (a) Halogen,
 - (b) Hydroxy,
 - (c) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen, und
 - (d) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 1-3 Halogen- oder Hydroxygruppen, außer dass, wenn R^2 Methyl, monosubstituiert mit Aryl wie Phenyl, ist, R^2 dann wie oben bei (1) definiert ist, und
- (3) Aroyl, gegebenenfalls substituiert mit Aryloxy oder Arylthio, wobei das Aryloxy oder Arylthio gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Halogengruppen,

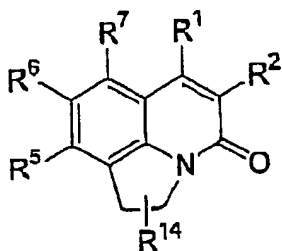
R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- (2) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen, und
- (3) Aralkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: C₁₋₆-Alkylsulfonyl und Halogen,

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen und
- (3) C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,

oder R³ und R⁴ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, verbunden sind, um einen monocyclischen Ring zu bilden, wie er in Formel A' gezeigt ist



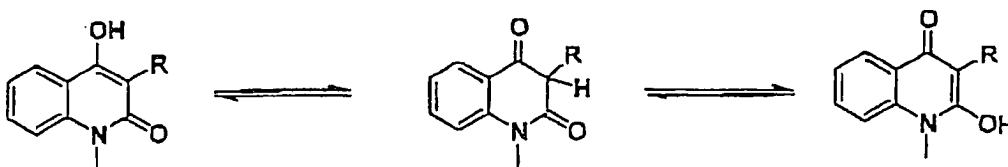
A',

wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus den Gruppen, bestehend aus: Halogen, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl und Aryl gegebenenfalls mit 1-3 Halogengruppen substituiert sind, und R⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, wobei die Alkyl- und Alkenylteile davon gegebenenfalls mit 1-3 Halogengruppen substituiert sind, wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung wie hierin nachstehend definiert ist.

[0006] Für die Zwecke dieser Beschreibung bedeutet "pharmazeutisch annehmbares Hydrat" die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die mit einem oder mehreren Wassermolekülen kristallisiert sind, um eine hydratisierte Form zu bilden.

[0007] Für die Zwecke dieser Beschreibung bedeutet der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbarer Ester" ein Esterderivat, das an einer beliebigen Carbonsäure der Verbindungen der vorliegenden Erfindung gebildet wird, wie z.B. Beispiel 55, das als ein Prodrug dienen kann, das, wenn es im Blutstrom eines warmblütigen Tieres absorbiert wird, sich derart spalten kann, dass es die Arzneistoffform freisetzt und der Arzneistoff eine verbesserte therapeutische Wirkung entfalten kann.

[0008] Für die Zwecke dieser Beschreibung bedeutet "pharmazeutisch annehmbares Tautomer" eine beliebige tautomere Form einer beliebigen Verbindung der vorliegenden Erfindung. Zum Beispiel würden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung die nachstehend gezeigten tautomeren Formen umfassen:



[0009] Für die Zwecke dieser Beschreibung umfasst die "Behandlung" einer Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankung oder eines Prostaglandin-E-vermittelten Zustandes nicht nur die Behandlung eines Patienten, der Symptome der Erkrankung oder des Zustandes aufweist, sondern auch die "prophylaktische Behandlung" eines Patienten, bevor dieser Patient Symptome der Erkrankung oder des Zustandes aufweist, damit diese Erkrankung oder dieser Zustand verhindert wird. Die Bezeichnung "Behandlung" einer Prostaglandinerkrankung oder eines Prostaglandinzustandes umfasst auch die Verhinderung des Ausbruchs oder Fortschreitens einer Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankung oder eines Prostaglandin-E-vermittelten Zustandes.

[0010] Gemäß der Erfindung ist die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung oder der Prostaglandin-E-vermittelte Zustand ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit rheumatischem Fieber oder Influenza, gewöhnlicher Erkältung, Schmerzen des unteren Rückens und des Nackens, Skelettschmerz, Post-partum-Schmerz, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerativen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis), Gicht und Spondylitis ankylosans, Bursitis, Verbrennungen, einschließlich Verletzungen durch Strahlung und ätzende Chemikalien, Sonnenbränden, Schmerz nach chirurgischen und dentalen Eingriffen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen,
- (2) neoplastischen Zelltransformationen oder metastatischem Tumorwachstum,
- (3) diabetischer Retinopathie und Tumorangiogenese,
- (4) prostanoid-induzierter Glattmuskelkontraktion, verbunden mit Dysmenorrhoe, vorzeitiger Wehentätigkeit, Asthma oder eosinophil-bezogenen Störungen,
- (5) Alzheimer-Erkrankung,
- (6) Glaukom,
- (7) Knochenschwund,
- (8) Osteoporose,
- (9) Förderung der Knochenbildung,
- (10) Paget-Krankheit,
- (11) Zytoprotektion bei peptischen Geschwüren, Gastritis, regionaler Enteritis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis oder anderen gastrointestinalen Läsionen,
- (12) GI-Blutung und Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen,
- (13) Koagulationsstörungen, ausgewählt aus Hypoprothrombinämie, Hämophilie und anderen Blutungsproblemen,
- (14) Nierenerkrankung,
- (15) Thrombose,
- (16) okklusiver Gefäßerkrankung,
- (17) Prächirurgie,
- (18) Antikoagulation,
- (19) Nervenschmerz und
- (20) Harninkontinenz.

[0011] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit rheumatischem Fieber, Influenza oder anderen Virusinfektionen, gewöhnlicher Erkältung, Schmerzen des unteren Rückens und des Nackens, Skelettschmerz, Post-partum-Schmerz, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerativen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis), Gicht und Spondylitis ankylosans, Bursitis, Verbrennungen, einschließlich Verletzungen durch Strahlung und ätzende Chemikalien, Sonnenbränden, Schmerz nach chirurgischen und dentalen Eingriffen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen.

[0012] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung oder der Prostaglandin-E-vermittelte Zustand Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit Dysmenorrhoe ist.

[0013] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei Verbindung der Formel A zusammen mit anderen Mitteln oder Bestandteilen verabreicht wird.

[0014] In dieser Ausführungsform ist die Verwendung umfasst, bei der die Verbindung der Formel A zusammen mit einem weiteren Mittel oder Bestandteil verabreicht wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) einem Analgetikum, ausgewählt aus Acetaminophen, Phenacetin, Aspirin, einem Narkotikum,
- (2) einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum oder einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum,
- (3) Coffein,
- (4) einem H₂-Antagonisten,
- (5) Aluminium- oder Magnesiumhydroxid,
- (6) Simethicon,
- (7) einem Abschwellungsmittel, ausgewählt aus Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudophedrin, Oxymetazolin, Ephinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levodesoxyephedrin,
- (8) einem Hustenmittel, ausgewählt aus Codein, Hydrocodon, Caramiphen, Carbetapentan und Dextromethorphan,

(9) einem weiteren Prostaglandinliganden, ausgewählt aus Misoprostol, Enprostil, Rioprostil, Ornoprostol und Rosaprostol, einem Diuretikum und

(10) einem sedierenden oder nichtsedierenden Antihistaminikum. Beispiele für COX-2-Inhibitoren sind in den US-Patenten Nr. 5 474 995, 5 633 272 und 5 466 823 und in der WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691 und WO 95/0051 offenbart.

[0015] Ebenfalls in dieser Ausführungsform umfasst ist die Verwendung, bei der die Verbindung der Formel A zusammen mit einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum oder einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum verabreicht wird.

[0016] Ebenfalls in dieser Ausführungsform umfasst ist die Verwendung, bei der die Verbindung der Formel A zusammen mit einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Aspirin, Ibuprofen, Naproxen und Ketoprofen, verabreicht wird.

[0017] Ebenfalls in dieser Ausführungsform umfasst ist die Verwendung, bei der die Verbindung zusammen mit einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum, ausgewählt aus Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Parecoxib und Celecoxib, verabreicht wird.

[0018] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei R² Benzyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) Halogen,
- (b) Aryl,
- (c) Aryloxy,
- (d) Aryl-S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (e) Heterocyclus,
- (f) Aralkyl,
- (g) Aroyl,
- (h) Aroyloxy,
- (i) C₁₋₆-Alkyl,
- (j) C₁₋₆-Alkenyl,
- (k) C₁₋₆-Alkoxy,
- (l) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (m) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (n) C₁₋₆-Alkoxy-C(O),
- (o) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (p) Carboxy,
- (q) Hydroxy und
- (r) N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(o) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(h) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy.

[0019] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei R² mono-, di- oder trisubstituiertes Benzyl ist, wobei die Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) Aryl,
- (b) Aryloxy,
- (c) Aryl-S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (d) Heterocyclus,
- (e) Aralkyl,
- (f) Aroyl und
- (g) Aroyloxy,

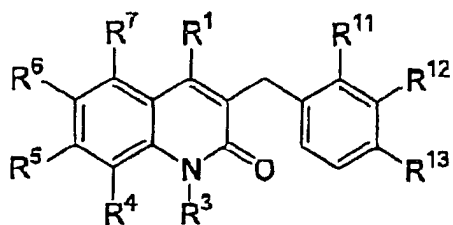
wobei die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (a)-(g) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und Hydroxy.

[0020] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei R² mono-, di- oder trisubstituiertes Benzyl ist, mit der Maßgabe, dass wenigstens einer der Substituenten an die Benzylgruppe in der 4-Position gebunden ist.

[0021] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei R¹ Methoxy, Difluormethoxy, Hydroxy oder Amino ist.

[0022] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die obige Verwendung, wobei R³ Benzyl, Phenyl, Ethyl, Propyl, Methyl oder Allyl ist.

[0023] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die obige Verwendung, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus den folgenden Tabellen:



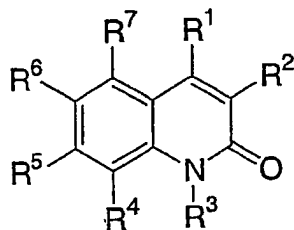
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
OMe	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	4-MeSO ₂ -Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Benzyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
OH	n-Butyl	H	H	H	H	H	H	H
Me	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Isopropyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	H
OH	Phenyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Benzyl	Me	H	H	H	H	H	H
OH	Ethyl	Me	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	Cl	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	Cl	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	F	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	OMe
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	SMe
OH	Me	H	H	H	H	Me	H	H

R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
OH	Me	H	H	H	H	H	Me	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	OPh
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CF ₃
OH	Me	H	H	H	H	H	H	F
OH	Me	H	H	H	H	H	H	NMe ₂
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Isopropyl
OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3,4-(OCF ₂ H)
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Benzoyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et-Pyridinyl)
OH	Me	H	H	H	H	H	5-((2-Et-Pyridinyl)	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-tert.-Butylphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Et-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Thienyl	H

R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Thienyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Thienyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Naphthyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Benzyloxyphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-Benzyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-Naphthyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenylsulfonyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-4-Cl-Benzyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	n-Propyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
OH	Me	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen	H
OH	4-Cl-Benzyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
2-(2-Pyridin-yl)ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl

R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
Carbethoxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
n-Butoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
2-(Methio)-ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
O-(3,4-F-Benzoyl)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
Cl	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
Carboxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl	H
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl	H
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ Et	H
OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	2-Me-2-Propen	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol	H
OH	Propargyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	2-Brom-2-propen	H	H		H	H	H	3-Cl-4-F
OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy

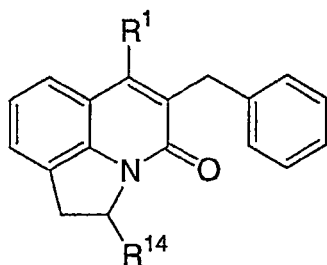
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
Me ₂ N	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NHAc	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
NH-Allyl	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
2-Hydroxy-ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	2,2,2-Tri-fluorethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeS-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-SO ₂ -Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO-Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Dimethylcarbinol-phenyl



R⁴=H, R⁵=H, R⁶=H, R⁷=H

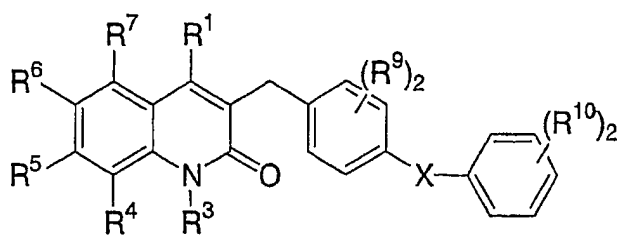
R ¹	R ²	R ³
OH	Me	Benzyl
OH	n-Butyl	Benzyl
OH	tert.-Butyl	Benzyl
OH	Phenethyl	Benzyl
OH	Isobutyl	Benzyl

R ¹	R ²	R ³
OH	α -Methylbenzyl	Benzyl
OH	Benzoyl	Benzyl
OMe	Benzoyl	Benzyl
OH	α -Hydroxybenzyl	Benzyl
OH	Cyclohexylmethyl	Methyl
OH	Naphthylmethyl	Methyl
OH	n-Heptyl	Methyl
OH	n-Butyl	Methyl
OH	3-Phenyl-2-propenyl	Methyl
OH	3-Phenylpropyl	Methyl
OH	Phenethyl	Methyl
OH	1-Naphthylmethyl	Methyl
OH	4-(4-Cl-Thiophenoxy)benzoyl	Methyl
NH ₂	2-(3-Cl-4-F-Phenyl)-5-picolyl	Methyl



R ¹	R ¹⁴
OH	H
OMe	H
OBn	H
OH	Methyl
OH	Phenyl
OMe	Phenyl
H	Phenyl

[0024] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst eine Verbindung der Formel B

**B**

oder ein pharmazeutisch annehmbare(s/r) Salz, Hydrat, Ester oder Tautomer davon, wobei:

X ausgewählt ist aus einer Bindung, O oder S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen,
- (3) Hydroxy,
- (4) C₁₋₆-Alkyl,
- (5) C₁₋₆-Alkenyl,
- (6) C₁₋₆-Alkoxy,
- (7) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_m-, wobei m 0, 1, 2 oder 3 ist,
- (8) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (8a) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
- (9) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (10) Aryl,
- (11) Aralkyl,
- (12) Aryloxy,
- (13) Aralkoxy,
- (14) Arylthio,
- (15) Aroyl,
- (16) Aroyloxy und
- (17) N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylteile der obigen Gruppen (4)-(16) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O), C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O, Carboxy, Hydroxy und Aralkoxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy,

die Arylteile der obigen Gruppen (10)-(16) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

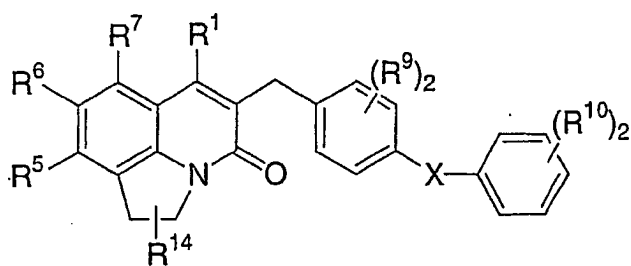
R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- (2) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- (3) Aralkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: C₁₋₆-Alkylsulfonyl und Halogen,

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen und
- (3) C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,

oder R³ und R⁴ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, verbunden sein können, um einen monocyclischen Ring zu bilden, wie er in Formel B' gezeigt ist



B',

wobei R^{14} ausgewählt ist aus den Gruppen, bestehend aus: Halogen, C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder Heterocyclus, wobei C_{1-6} -Alkyl, Heterocyclus und Aryl gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_{1-3} -Alkyl, Carboxy, SO_2C_{1-3} -Alkyl oder $SO_2N(C_{1-3}\text{-Alkyl})_2$, wobei das C_{1-3} -Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit einer Hydroxygruppe, und

R^8 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkyl-C(O)- und Aryl, wobei die Aryl-, Alkyl- und Alkenylteile gegebenenfalls mit 1-3 Halogensubstituenten substituiert sind,

R^9 und R^{10} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Halogen,
- (2) C_{1-6} -Alkyl,
- (3) C_{1-6} -Alkenyl,
- (4) C_{1-6} -Alkoxy,
- (5) C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (6) C_{1-6} -Alkyl-C(O)-,
- (7) C_{1-6} -Alkoxy-C(O)-,
- (8) C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-,
- (9) Carboxy,
- (10) Hydroxy und
- (11) $N(R^8)_2$,

wobei die Alkyl- und Alkenylteile der obigen Gruppen (2)-(8) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O)-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C_{1-6} -Alkoxy-, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_k-, C_{1-6} -Alkyl-C(O)-, C_{1-6} -Alkoxy-C(O)- und C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und Hydroxy.

[0025] In dieser Ausführungsform umfasst ist die Verbindung der Formel B, wobei:

X ausgewählt ist aus einer Bindung, O oder S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Halogen,
- (2) Hydroxy,
- (3) C_{1-6} -Alkyl,
- (4) C_{1-6} -Alkoxy und
- (5) $N(R^8)_2$, wobei R^8 H oder C_{1-4} -Alkyl ist,

wobei die Alkylteile der obigen Gruppen (3)-(4) gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Halogensubstituenten,

R^3 C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-4} -Alkenyl ist, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogensubstituenten,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^9 jeweils H sind und

R^{10} H oder Halogen ist.

[0026] Die vorliegende Erfindung umfasst auch eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) 3-{4-[(4-Chlorphenyl)thio]benzyl}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (2) 1-Allyl-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]benzyl}-4-hydroxychinolin-2(1H)-on,
- (3) 1-Allyl-4-amino-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]benzyl}chinolin-2(1H)-on,
- (4) 3-[(3'-Chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (5) 1-Allyl-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxychinolin-2(1H)-on,
- (6) 4-Amino-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (7) 3-[(3'-Chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-(difluormethoxy)-1-methylchinolin-2(1H)-on und
- (8) 3-{4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]benzyl}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on.

- [0027]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel B in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.
- [0028]** Die Erfindung wird unter Verwendung der folgenden Definitionen beschrieben, sofern nichts anderes angegeben ist.
- [0029]** Die Bezeichnung "Halogen" oder "Halo" umfasst F, Cl, Br und I.
- [0030]** Die Bezeichnung "Alkyl" bedeutet lineare oder verzweigte Strukturen und Kombinationen daraus mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen. Daher umfasst zum Beispiel C₁₋₆-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Propyl, s- und t-Butyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, 1,1-Dimethylethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
- [0031]** Die Bezeichnung "Alkoxy" bedeutet Alkoxygruppen mit gerader, verzweigter oder cyclischer Konfiguration mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen. Zum Beispiel umfasst C₁₋₆-Alkoxy Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und dergleichen.
- [0032]** Die Bezeichnung "Alkylthio" bedeutet Alkylthiogruppen mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen mit gerader, verzweigter oder cyclischer Konfiguration. Zum Beispiel umfasst C₁₋₆-Alkylthio Methylthio, Propylthio, Isopropylthio und dergleichen.
- [0033]** Die Bezeichnung "Alkenyl" bedeutet lineare oder verzweigte Strukturen und Kombinationen daraus mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, wobei Wasserstoff durch eine zusätzliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ersetzt sein kann. Zum Beispiel umfasst C₂₋₆-Alkenyl Ethenyl, Propenyl, 1-Methylethenyl, Butenyl und dergleichen.
- [0034]** Die Bezeichnung "Alkynyl" bedeutet lineare oder verzweigte Strukturen und Kombinationen daraus mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen mit wenigstens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung. C₃₋₆-Alkynyl umfasst zum Beispiel Propenyl, 1-Methylethenyl, Butenyl und dergleichen.
- [0035]** Die Bezeichnung "Cycloalkyl" bedeutet mono-, bi- oder tricyclische Strukturen, gegebenenfalls kombiniert mit linearen oder verzweigten Strukturen, mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen. Beispiele für Cycloalkylgruppen sind u.a. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Adamantyl, Cyclododecylmethyl, 2-Ethyl-1-bicyclo[4.4.0]decyl und dergleichen.
- [0036]** Die Bezeichnung "Aryl" ist als ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem definiert und umfasst zum Beispiel Phenyl, Naphthyl und dergleichen.
- [0037]** Die Bezeichnung "Aralkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie sie oben definiert ist, mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eines der Alkyl-Wasserstoffatome durch eine Arylgruppe, wie sie oben definiert ist, substituiert ist, zum Beispiel Benzyl und dergleichen.
- [0038]** Die Bezeichnung "Aryloxy" bedeutet eine Arylgruppe, wie sie oben definiert ist, gebunden an ein Molekül durch ein Sauerstoffatom (Aryl-O), und umfasst zum Beispiel Phenoxy, Naphthoxy und dergleichen.
- [0039]** Die Bezeichnung "Aralkoxy" bedeutet eine Aralkylgruppe, wie sie oben definiert ist, gebunden an ein Molekül durch ein Sauerstoffatom (Aralkyl-O), und umfasst zum Beispiel Benzyloxy und dergleichen.
- [0040]** Die Bezeichnung "Arylthio" ist als eine wie oben definierte Arylgruppe, gebunden an ein Molekül durch ein Schwefelatom (Aryl-S), definiert und umfasst zum Beispiel Thiophenoxy, Thionaphthoxy und dergleichen.
- [0041]** Die Bezeichnung "Aroyl" bedeutet eine Arylgruppe, wie sie oben definiert ist, gebunden an ein Molekül durch eine Carbonylgruppe (Aryl-C(O)-), und umfasst zum Beispiel Benzoyl, Naphthoyl und dergleichen.
- [0042]** Die Bezeichnung "Aroyloxy" bedeutet eine Aroylgruppe, wie sie oben definiert ist, gebunden an ein Molekül durch ein Sauerstoffatom (Aroyl-O), und umfasst zum Beispiel Benzoyloxy oder Benzoxo, Naphthoyloxy und dergleichen.
- [0043]** Die Bezeichnung "Heterocyclus" ist definiert als ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer, teilaromatischer oder nichtaromatischer mono- oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, ent-

hält und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Oxogruppen. Vorzugsweise ist "Heterocyclus" ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer oder nichtaromatischer monocyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält, zum Beispiel Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Furan, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isooxazol und dergleichen, oder der Heterocyclus ist ein 9- oder 10-gliedriger aromatischer oder teilaromatischer bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome, ausgewählt aus O, S und N, enthält, zum Beispiel Benzofuran, Benzothio-phen, Indol, Pyranopyrrol, Benzopyran, Chinolin, Benzocyclohexyl, Naphthyridin und dergleichen. "Heterocyclus" umfasst auch die folgenden: Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Benzothio-phenyl, Benzoxazolyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Cinnolinyl, Furanyl, Imidazolyl, Indolinyl, Indolyl, Indolazinyll, Indazolyl, Isobenzofuranyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridopyridinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Chinazolinyll, Chinolinyl, Chinoxa-linyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Azetidinyll, 1,4-Dioxanyl, Hexahydroazepinyll, Piperazinyl, Pipe-ridinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydroben-zothio-phenyl, Dihydrobenzoxazolyl, Dihydrofuranyl, Dihydroimidazolyl, Dihydroindolyl, Dihydroisooxazolyl, Di-hydroisothiazolyl, Dihydrooxadiazolyl, Dihydrooxazolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydropyrrolyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrotetrazolyl, Dihydrothiadiazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothienyl, Dihydrotriazolyl, Dihydroazetidinyll, Methylendioxybenzoyl, Tetrahydrofuranyl und Tetrahydro-thienyl.

[0044] Für die Zwecke dieser Beschreibung haben die folgenden Abkürzungen die angegebenen Bedeutun-gen:

BOC	= t-Butyloxycarbonyl
Bn	= Benzyl
CBZ	= Carbobenzoxy
DCC	= 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	= Dichlormethan
DIBAL	= Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	= N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	= 4-(Dimethylamino)pyridin
EDCI	= 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
EDTA	= Ethylendiamintetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Hydrat
FAB	= Fast Atom Bombardment
Fmoc	= 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HMPA	= Hexamethylphosphoramid
HATU	= O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	= Hochauflösende Massenspektrometrie
ICBF	= Isobutylchlorformiat
KHMDS	= Kaliumhexamethyldisilazan
LDA	= Lithiumdiisopropylamid
MCPBA	= Metachlorperbenzoesäure
Ms	= Methansulfonyl = Mesyl
MsO	= Methansulfonat = Mesylat
NBS	= N-Bromsuccinimid
NMM	= 4-Methylmorpholin
PCC	= Pyridiniumchlorchromat
PDC	= Pyridiniumdichromat
Ph	= Phenyl
PPTS	= Pyridinium-p-toluolsulfonat
pTSA	= p-Toluolsulfonsäure
RT	= Raumtemperatur
rac.	= racemisch
TfO	= Trifluormethansulfonat = Triflat
THF	= Tetrahydrofuran
DC	= Dünnschichtchromatographie

Alkylgruppenabkürzungen

Me	= Methyl
Et	= Ethyl
n-Pr	= normal-Propyl
i-Pr	= Isopropyl
n-Bu	= normal-Butyl
i-Bu	= Isobutyl
s-Bu	= sek.-Butyl
t-Bu	= tert.-Butyl

Salze

[0045] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine Verbindung der Formel A oder B als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und sie können auch einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile enthalten. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen erhalten worden sind, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen. Aus anorganischen Basen erhaltene Salze sind u.a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II)-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Aus pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen erhaltene Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine und basischer Ionenaustauschharze, wie z.B. Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen.

[0046] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren sind u.a. Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutam-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamoä-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

[0047] Man wird verstehen, dass bei der folgenden Erörterung der Behandlungsverfahren Verweise auf die Verbindungen der Formel A oder B auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen sollen.

Dosisbereiche

[0048] Die Größenordnung einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel A oder B wird natürlich mit der Beschaffenheit und Schwere des zu behandelnden Zustandes und mit der speziellen Verbindung der Formel A und mit deren Verabreichungsweg variieren. Sie wird auch entsprechend einer Reihe von Faktoren, einschließlich des Alters, des Gewichts, der allgemeinen Gesundheit, des Geschlechts, der Ernährung, der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination und des Ansprechverhaltens des einzelnen Patienten, variieren. Im Allgemeinen wird die Tagesdosis von etwa 0,001 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugers, vorzugsweise von 0,01 mg bis etwa 10 mg pro kg, variieren. Andererseits kann es in manchen Fällen notwendig sein, Dosen außerhalb dieser Grenzen zu verwenden.

[0049] Die Wirkstoffmenge, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosisform zu erzeugen, wird von dem behandelten Wirt und von der speziellen Verabreichungsart abhängen. Zum Beispiel kann eine zur oralen Verabreichung an Menschen gedachte Formulierung 0,5 mg bis 5 g Wirkstoff, compoundingiert mit einer entsprechenden und zweckmäßigen Menge Trägermaterial, die von etwa 5 bis etwa 95 Prozent der Gesamtzusammensetzung variieren kann, enthalten. Dosisinheitsformen werden im Allgemeinen zwischen etwa 1 mg und etwa 2 g eines Wirkstoffes enthalten, typischerweise 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg oder 1000 mg.

[0050] Zur Behandlung irgendwelcher der prostanoidvermittelten Erkrankungen können die Verbindungen der Formel A oder B oral, topisch, parenteral, durch ein Inhalationsspray oder rektal in Dosiseinheitsformulierungen, die herkömmliche nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten, verabreicht werden. Der Ausdruck parenteral, so wie er hier verwendet wird, umfasst subkutane Injektionen, intravenöse, intramuskuläre, intrasternale Injektions- oder Infusionstechniken. Zusätzlich zur Behandlung von warmblütigen Tieren, wie z.B. Mäusen, Ratten, Pferden, Rindern, Schafen, Hunden, Katzen usw., ist die Verbindung der Erfindung zur Behandlung von Menschen wirksam.

[0051] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die den Wirkstoff enthalten, können in einer zur oralen Verwendung geeigneten Form vorliegen, zum Beispiel als Tabletten, Pastillen, Arzneimittelpfätzchen, wässrige oder Ölsuspensionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, Hart- oder Weichkapseln oder Sirupe oder Elixiere. Zusammensetzungen, die zur oralen Verwendung gedacht sind, können gemäß einem beliebigen im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen hergestellt werden, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Süßstoffen, Aromastoffen, Farbstoffen und Konservierungsstoffen, um pharmazeutisch geschmackvolle und wohlschmeckende Präparate zu ergeben. Tabletten enthalten den Wirkstoff in einer Mischung mit nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Hilfsstoffe können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulier- und Sprengmittel, zum Beispiel Maisstärke oder Alginsäure, Bindemittel, zum Beispiel Stärke, Gelatine oder Akaziengummi, und Gleitmittel, zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk, sein. Die Tabletten können überzugsfrei oder durch bekannte Verfahren überzogen sein, um die Auflösung und Absorption im Magendarmtrakt zu verzögern und dadurch über einen längeren Zeitraum eine verzögerte Wirkung zu ergeben. Zum Beispiel kann ein Zeitverzögerungsmaterial, wie z.B. Glycerinmonostearat oder Glycerindistearat, verwendet werden. Sie können auch durch die in den US-Patenten 4 256 108, 4 166 452 und 4 265 874 beschriebenen Verfahren überzogen werden, um osmotische therapeutische Tabletten zur gesteuerten Freisetzung zu bilden.

[0052] Formulierungen zur oralen Verwendung können auch als Hartgelatine kapseln, worin der Wirkstoff mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder als Weichgelatine kapseln, worin die Wirkstoffe mit wassermischbaren Lösungsmitteln, wie z.B. Propylenglycol, PEGs und Ethanol, oder einem Ölmedium, zum Beispiel Erdnussöl, Flüssigparaffin oder Olivenöl, vermischt sind, vorgelegt werden.

[0053] Wässrige Suspensionen enthalten den Wirkstoff in einer Mischung mit Hilfsstoffen, die zur Herstellung von wässrigen Suspensionen geeignet sind. Solche Hilfsstoffe sind Suspensionsmittel, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaziengummi; Dispersions- oder Benetzungsmittel können ein natürlich vorkommendes Phosphatid, zum Beispiel Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylendioxyds mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit Teilestern, erhalten aus Fettsäuren und einem Hexitol, wie z.B. Polyoxyethylensorbitolmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxyd mit Teilestern, erhalten aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsstoffe, zum Beispiel Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Farbstoffe, ein oder mehrere Aromastoffe und ein oder mehrere Süßstoffe, wie z.B. Saccharose, Saccharin oder Aspartam, enthalten.

[0054] Ölige Suspensionen können durch Suspendieren des Wirkstoffs in einem Pflanzenöl, zum Beispiel Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl, oder in Mineralöl, wie z.B. Flüssigparaffin, formuliert werden. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßstoffe, wie sie z.B. oben genannt wurden, und Aromastoffe können hinzugegeben werden, um ein wohlschmeckendes Oralpräparat zu ergeben. Diese Zusammensetzungen können durch die Zugabe eines Antioxidationsmittels, wie z.B. Ascorbinsäure, konserviert werden.

[0055] Dispergierbare Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignet sind, stellen den Wirkstoff in einer Mischung mit einem Dispersions- oder Benetzungsmittel, Suspensionsmittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln zur Verfügung. Beispiele für geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind diejenigen, die bereits oben genannt wurden. Zusätzliche Hilfsstoffe, zum Beispiel Süß-, Aroma- und Farbstoffe, können ebenfalls vorhanden sein.

[0056] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl, zum Beispiel Olivenöl oder Arachisöl, oder ein Mineralöl, zum Beispiel Flüssigparaffin, oder Mischungen aus diesen sein. Geeignete Emulgatoren können natürlich vorkommende Phosphatide, zum Beispiel Sojabohnen, Lecithin und Ester oder Teilester, erhalten aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte der Teilester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süß- und Aromastoffe enthalten.

[0057] Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen, zum Beispiel Glycerin, Propylenglycol, Sorbit oder Saccharose, formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Linderungsmittel, ein Konservierungsmittel und Aroma- und Farbstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in der Form einer sterilen injizierbaren wässrigen oder öligen Suspension vorliegen. Diese Suspension kann gemäß dem bekannten Stand der Technik unter Verwendung derjenigen geeigneten Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel, die oben genannt wurden, formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den annehmbaren Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Co-Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, Propylenglycol oder Polyethylenglycole, können ebenfalls verwendet werden. Zusätzlich werden sterile nichtflüssige Öle herkömmlicherweise als ein Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Für diesen Zweck kann jedes beliebige milde nichtflüssige Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- und Diglyceride. Zusätzlich finden Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure, Verwendung bei der Herstellung injizierbarer Präparate.

[0058] Verbindungen der Formel A oder B können auch in der Form von Zäpfchen zur rektalen Verabreichung des Arzneistoffes verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen des Arzneistoffes mit einem geeigneten nichtreizenden Hilfsstoff, der bei Umgebungstemperaturen fest ist, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig ist und deshalb im Rektum schmelzen wird und den Arzneistoff freisetzt, hergestellt werden. Solche Materialien sind Kakaobutter und Polyethylenglycole.

[0059] Zur topischen Verwendung werden Cremes, Salben, Gele, Lösungen oder Suspensionen usw. verwendet, welche die Verbindung der Formel A oder A' enthalten. (Für die Zwecke dieser Anmeldung soll die topische Anwendung Mundwaschungen und Gurgelanwendungen beinhalten.) Topische Formulierungen können allgemein aus einem pharmazeutischen Träger, Co-Lösungsmittel, Emulgator, Penetrationsverstärker, Konservierungssystem und erweichenden Mittel bestehen.

Nutzen

[0060] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel A oder B, mit Prostaglandinrezeptoren wechselzuwirken, macht sie zur Prävention oder Umkehrung unerwünschter Symptome, die von Prostaglandinen bei einem Säuger, insbesondere einem Menschen, hervorgerufen werden, geeignet. Das Nachahmen oder der Antagonismus der Wirkungen von Prostaglandinen zeigt, dass die Verbindungen und die pharmazeutischen Zusammensetzungen davon geeignet sind, um bei Säugern und insbesondere Menschen zu behandeln, verhindern oder lindern: Schmerz, Fieber und Entzündung bei einer Reihe von Zuständen, einschließlich rheumatischem Fieber, Symptome, die mit Grippe oder anderen Virusinfektionen verbunden sind, gewöhnliche Erkältung, Schmerzen im unteren Rücken- und Nackenbereich, Skelettschmerzen, Post-Partum-Schmerzen, Dysmenorrhö, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerative Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis), Gicht und Spondylitis ankylosans, Bursitis, Verbrennungen, einschließlich Strahlungsverletzungen und Verletzungen durch ätzende Chemikalien, Sonnenbrände, Schmerz nach operativen und dentalen Eingriffen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen. Zusätzlich kann eine solche Verbindung neoplastische Zelltransformationen und metastatisches Tumorwachstum inhibieren und somit bei der Behandlung von Krebs verwendet werden. Die Verbindungen der Formel A können auch zur Behandlung und/oder Prävention von prostaglandinvermittelten Proliferationsstörungen geeignet sein, wie sie z.B. bei der diabetischen Retinopathie und der Tumorigenese auftreten. Die Verbindungen der Formel A oder B werden auch die prostanoidinduzierte Glattmuskontraktion durch Antagonisierung kontraktiler Prostanoiden oder durch Nachahmung relaxierender Prostanoiden inhibieren und können somit zur Behandlung von Dysmenorrhöe, vorzeitiger Wehentätigkeit und eosinophilbezogenen Störungen geeignet sein. Sie werden auch bei der Behandlung von Alzheimer-Krankheit, bei der Behandlung von Glaukom, zur Prävention von Knochenschwund (Behandlung von Osteoporose) und zur Förderung der Knochenbildung (Behandlung von Frakturen) und gegen andere Knochenkrankungen, wie z.B. Paget-Krankheit, geeignet sein.

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich auch zur Behandlung von Nervenschmerzen und Harninkontinenz.

[0062] Aufgrund ihrer Prostanoid- oder Prostanoidantagonist-Wirkung wird sich eine Verbindung der Formel A oder B als geeignete Alternative zu herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) erweisen, insbesondere wenn solche nichtsteroidalen Antiphlogistika kontraindiziert sind, wie z.B. bei Patienten mit peptischen Geschwüren, Gastritis, Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis oder mit einer rezidivierenden Geschichte gastrointestinaler Läsionen, GI-Blutung, Koagulationsstörungen, einschließlich Anämien, wie z.B. Hypoprothrombinämie, Hämophilie oder anderen Blutungsproblemen, Nierenerkrankung, Thrombose, okklusiven vaskulären Erkrankungen, bei Personen, die vor einer Operation stehen oder die Antikoagulantien einnehmen. Die Verbindungen der Formel A oder B werden auch als zytoprotektives Mittel für Patienten in der Chemotherapie geeignet sein.

Kombinationen mit anderen Arzneistoffen

[0063] Die Verbindungen der Formel A oder B werden als teilweiser oder vollständiger Ersatz für herkömmliche antiinflammatorische oder analgetische Verbindungen bei Präparaten, bei denen sie derzeit zusammen mit anderen Mitteln oder Bestandteilen verabreicht werden, geeignet sein. Daher stellt in weiteren Aspekten die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Prostaglandin-E2-vermittelten Erkrankungen, wie sie oben definiert wurden, zur Verfügung, umfassend eine nichttoxische therapeutisch wirksame Menge der wie oben definierten Verbindung der Formel A oder B und einen oder mehrere Bestandteile, wie z.B. ein weiteres Schmerzmittel, einschließlich Acetaminophen oder Phenacetin, ein COX-2-selektives Inhibierungsmittel, ein herkömmliches NSAID, einen Potentiator, einschließlich Koffein, einen H₂-Antagonisten, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Simethicon, ein Abschwellungsmittel, einschließlich Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudophedrin, Oxymetazolin, Ephinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levodesoxyephedrin, ein Hustenmittel, einschließlich Codein, Hydrocodon, Caramiphen, Carbetapentan oder Dexamethorphan, ein anderer Prostaglandinligand, einschließlich Misoprostol, Enprostil, Rioprostil, Ornoprostol oder Rosaprostol, ein Diuretikum, ein sedierendes oder nichtsedierendes Antihistamin. Darüber hinaus umfasst die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Prostaglandin-E2-vermittelten Erkrankungen, umfassend: Verabreichung einer nichttoxischen therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel A, gegebenenfalls gemeinsam mit einem oder mehreren solchen unmittelbar oben aufgeführten Bestandteilen, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

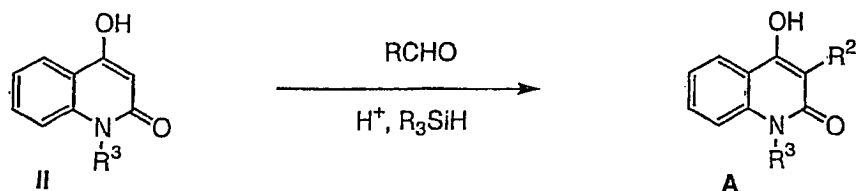
SYNTHESEVERFAHREN

[0064] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gemäß den folgenden Verfahren hergestellt werden.

[0065] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gemäß den in Patent WO 92/04327, veröffentlicht am 19. März 1992, US-Patent Nr. 5 942 522, erteilt am 24. August 1999, US-Patent Nr. 5 412 104, erteilt am 2. Mai 1995, US-Patent Nr. 5 378 694, erteilt am 3. Januar 1995, die alle hiermit durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit umfasst sind, beschriebenen Verfahren oder durch die folgenden Verfahren hergestellt werden:

Verfahren A

[0066] Die Beispiele können durch reduktive Alkylierung an C3 des im Handel erhältlichen N-Methyl-4-hydroxy-2-quinolinons mit verschiedenen Aldehyden

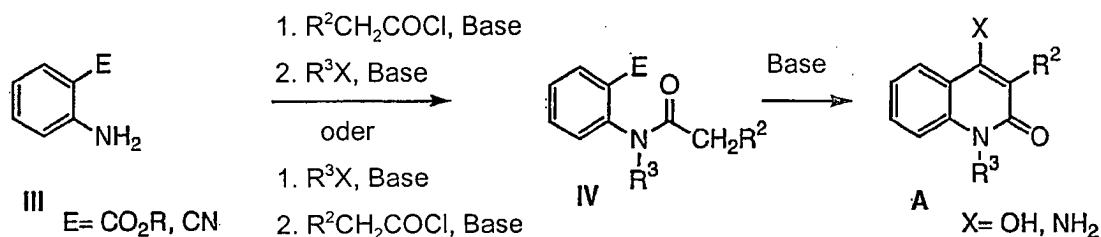


unter Verwendung einer Säure, wie z.B. TFA oder Ameisensäure, mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. Et₃SiH, in einem Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Acetonitril oder Ameisensäure, hergestellt werden.

Verfahren B

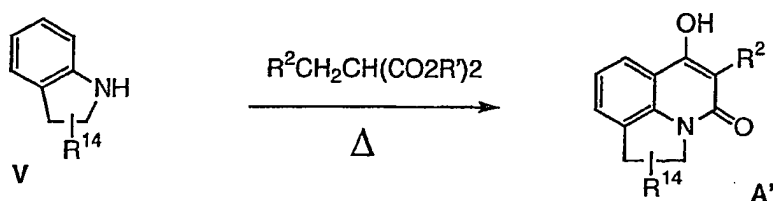
[0067] Die Verbindung der Formel III (zum Beispiel Alkylantranilat oder Anthranilnitril) kann verwendet wer-

den, um Amino- oder Hydroxychinolinon durch sequentielle Alkylierung einer Amingruppe mit Alkylierungsmitteln, wie z.B. Säurechlorid und Alkylhalogenid, unter Verwendung von Standard-Vorschriften herzustellen. Die Cyclisierung zum Chinolinon kann mit einer Base, wie z.B. Kalium-tert.-butoxid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. THF, durchgeführt werden.



Verfahren C

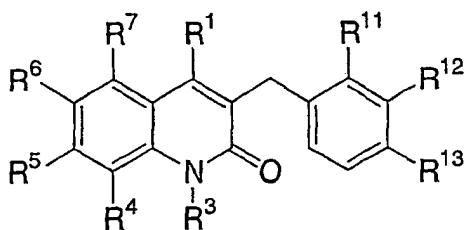
[0068] Die Verbindung der Formel A' kann durch Umsetzung von Indolin (aus im Handel erhältlichen Quellen durch Reduktion entsprechender Indole (siehe zum Beispiel B.F. Bowden et al., Aust. J. Chem., 1975, 28, 65-80)) mit Malonaten hergestellt werden (siehe T. Kappe, C.O. Kappe, J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1555).



REPRÄSENTATIVE VERBINDUNGEN

[0069] Tabelle 1 veranschaulicht Verbindungen, die für die vorliegende Erfindung repräsentativ sind.

Tabelle 1



Beispiel	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
1	OMe	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
2	OH	4-MeSO ₂ -Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
3	OH	Benzyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
4	OH	n-Butyl	H	H	H	H	H	H	H
5	Me	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
6	OH	Isopropyl	H	H	H	H	H	H	H
7	OH	Me	H	H	H	H	H	H	H
8	OH	Phenyl	H	H	H	H	H	H	H
16	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Me
17	OH	Benzyl	Me	H	H	H	H	H	H
18	OH	Ethyl	Me	H	H	H	H	H	H
19	OH	Me	H	Cl	H	H	H	H	Phenyl
20	OH	Me	H	H	Cl	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
21	NH ₂	Me	H	H	H	H	F	H	3-Cl-4-F-Phenyl
22	OH	Me	H	H	H	H	H	H	OMe
23	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
24	OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H
25	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H
26	OH	Me	H	H	H	H	H	H	SMe
27	OH	Me	H	H	H	H	Me	H	H
28	OH	Me	H	H	H	H	H	Me	H
29	OH	Me	H	H	H	H	H	H	OPh
30	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph
31	OH	Me	H	H	H	H	H	H	CF ₃
32	OH	Me	H	H	H	H	H	H	F
33	OH	Me	H	H	H	H	H	H	NMe ₂
34	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Isopropyl
35	OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	Me
36	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3,4-(OCF ₂ H)

Beispiel	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
37	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
38	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
39	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Benzoyl
40	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
41	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
42	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
43	OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et-Pyridinyl)
44	OH	Me	H	H	H	H	H	5-((2-Et-Pyridinyl)	H
45	OH	Me	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl	H
46	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl
47	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-tert.-Butyl-phenyl
48	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl
49	OH	Me	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl	H
50	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl
51	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Et-Phenyl
52	OH	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
53	OMs	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
54	OH	Me	H	H	H	H	H	Phenyl	H
55	OH	Me	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl	H
56	OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl	H
57	OH	Me	H	H	H	H	H	3-Thienyl	H
58	OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl	H
59	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Thienyl
60	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Thienyl
61	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Naphthyl
62	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl
63	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl
64	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen
65	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-F-Phenyl

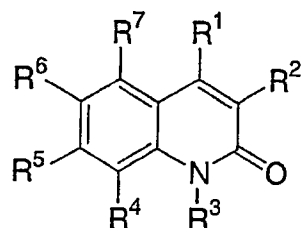
Beispiel	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
66	OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl	H
67	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
68	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Benzoyloxy-phenyl
69	OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-Benzyl
70	OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-Naphthyl
71	OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl
72	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl
73	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl
74	OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl	H
75	OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl	H
76	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl-sulfonyl
77	OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-4-Cl-Benzyl
78	OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
79	OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
80	OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
81	OH	n-Propyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
82	OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
83	OH	Me	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen	H
84	OH	4-Cl-Benzyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
85	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
86	2-(2-Pyridinyl)ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
87	Carbethoxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
88	n-Butoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
89	2-(Methio)ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl

Beispiel	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
90	O-(3,4-F-Benzoyl)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
91	OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
92	Cl	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
93	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
94	OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
95	Carboxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
96	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
97	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
98	OH	Me	H	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol
99	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
100	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl
101	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl	H
102	OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl	H
103	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Me
104	OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ Et	H
105	OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
106	OH	2-Me-2-Propen	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
107	OH	Me	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol	H
108	OH	Propargyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
109	OH	2-Brom-2-propen	H	H		H	H	H	3-Cl-4-F
110	OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
111	OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
112	Me ₂ N	Me	H	H	H	H	H	H	Me
113	NHAc	Me	H	H	H	H	H	H	Me
114	NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
115	NH-Allyl	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
116	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Brom

Beispiel	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
117	2-Hydroxy-ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
118	NH ₂	2,2,2-Tri-fluorethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
119	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
120	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeS-Phenyl
121	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-SO ₂ -Phenyl
122	NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
123	NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO-Phenyl
124	NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -Phenyl
125	NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Dimethyl-carbinolphenyl

[0070] Tabelle 2 veranschaulicht weitere Verbindungen, die für die vorliegende Erfindung repräsentativ sind.

Tabelle 2



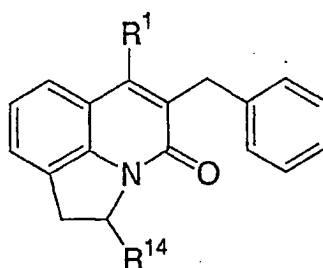
R⁴=H, R⁵=H, R⁶=H, R⁷=H

Beispiel	R ¹	R ²	R ³
126	OH	Me	Benzyl
127	OH	n-Butyl	Benzyl
128	OH	tert.-Butyl	Benzyl
129	OH	Phenethyl	Benzyl
130	OH	Isobutyl	Benzyl
131	OH	α-Methylbenzyl	Benzyl
132	OH	Benzoyl	Benzyl

Beispiel	R ¹	R ²	R ³
133	OMe	Benzoyl	Benzyl
134	OH	α -Hydroxybenzyl	Benzyl
135	OH	Cyclohexylmethyl	Methyl
136	OH	Naphthylmethyl	Methyl
137	OH	n-Heptyl	Methyl
138	OH	n-Butyl	Methyl
139	OH	3-Phenyl-2-propenyl	Methyl
140	OH	3-Phenylpropyl	Methyl
141	OH	Phenethyl	Methyl
142	OH	1-Naphthylmethyl	Methyl
143	OH	4-(4-Cl-Thiophenoxy)benzoyl	Methyl
144	NH ₂	2-(3-Cl-4-F-Phenyl)-5-picolyl	Methyl

[0071] Tabelle 3 veranschaulicht weitere Verbindungen, die für die vorliegende Erfindung repräsentativ sind.

Tabelle 3



Beispiel	R ¹	R ¹⁴
9	OH	H
10	OMe	H
11	OBn	H
12	OH	Methyl
13	OH	Phenyl
14	OMe	Phenyl
15	H	Phenyl

[0072] Die Erfindung wird jetzt in den folgenden nichtlimitierenden Beispielen veranschaulicht, wobei, sofern nichts anderes angegeben ist:

1. Sämtliche Endprodukte der Formel A und Zwischenprodukte durch NMR und DC analysiert wurden,
2. Die meisten Verbindungen durch Flashchromatographie auf Kieselgel, Umkristallisation und/oder Waschen (kräftiges Rühren einer Suspension in einem Lösungsmittel, gefolgt von Abfiltrieren des Feststoffs)

gereinigt wurden, und

3. Der Reaktionsverlauf durch Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt wurde und die Reaktionszeiten nur zur Veranschaulichung angegeben sind.

Allgemeines Verfahren:

Verfahren A

[0073] Zu N-Methyl-4-hydroxy-2-chinolon (0,5 g, 2,8 mmol) und einem Aldehyd (4,3 mmol) in Toluol (20 ml) bei 22°C wurden Triethylsilan (1,4 ml, 8,8 ml) und TFA (1,0 ml, 13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt, auf 22°C abgekühlt und in wässrige NaHCO₃ gegossen und mit EtOAc extrahiert. Der organische Extrakt wurde gewaschen (H₂O, Salzlösung), getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie oder Kristallisation aus Hexan-EtOAc (oder Hexan-Et₂O) ergab die Titelverbindung.

Verfahren B

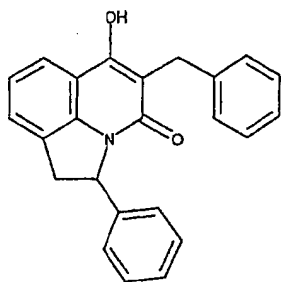
Schritt 1

[0074] Zu einer gerührten Lösung des Acylchlorid (1,1 Äquiv.) in DCM (0,5M) bei Raumtemperatur wurde Antranilnitril (1 Äquiv.) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde Triethylamin (1,5 Äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser extrahiert und eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid zugegeben. Die Reinigung erfolgte durch Flashchromatographie oder Kristallisation aus Hexan-EtOAc (oder Hexan-Et₂O).

Schritt 2

[0075] Die Verbindung von Schritt 1 wurde in THF bei Raumtemperatur suspendiert und dann mit einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid in THF (1 Äquiv.) behandelt, 20 Minuten gerührt, dann mit Methyljodid (1 Äquiv.) versetzt, wobei der Verlauf der Alkylierung durch DC verfolgt wurde. Nach dem Ende wurde die Reaktion erneut mit einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid in THF (1 Äquiv.) behandelt. Nach dem Reaktionsende gemäß DC wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid und einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid gewaschen. Die Reinigung durch Flashchromatographie oder Kristallisation aus Hexan-EtOAc (oder Hexan-Et₂O) ergab die Titelverbindung.

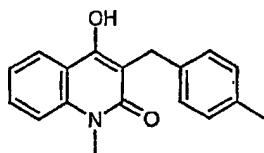
BEISPIEL 13



5-Benzyl-6-hydroxy-2-phenyl-1,2-dihydropyrrol[3,2,1-ij]chinolin-4-on

[0076] 2-Phenylindolin und Diethylbenzylmalonat wurden innerhalb von 1 Stunde auf 140°C erhitzt, wobei EtOH abdestillierte. Die Mischung wurde allmählich auf 280°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Das Abkühlen ergab einen Feststoff, der 1 Stunde in heißem Ethylacetat kräftig gerührt wurde. Die erwünschte Verbindung wurde nach der Filtration als ein beiger Feststoff isoliert. Schmp. 252-254°C.

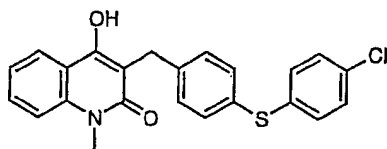
BEISPIEL 16



4-Hydroxy-1-methyl-3-(4-methylbenzyl)chinolin-2(1H)-on

[0077] Durch Nacharbeiten der in dem allgemeinen Verfahren A beschriebenen Verfahren und Verwendung von 4-Methylbenzaldehyd wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 8:2) als weißes Pulver isoliert. Ein alternatives Verfahren ist das allgemeine Verfahren B, wobei Anthranilnitril durch Methyl-2-aminobenzoat und 3-(4-Methylphenyl)propanoylchlorid ersetzt wurde.
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 10,1 (s, OH), 8,09 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

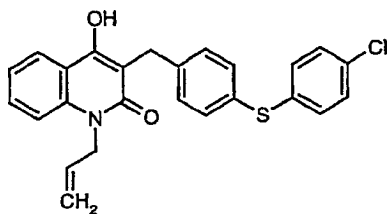
BEISPIEL 38



3-{4-[(4-Chlorphenyl)thiolbenzyl]}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on

[0078] Durch Nacharbeiten der im allgemeinen Verfahren A beschriebenen Verfahren und Verwendung von 4-[(4-Chlorphenyl)thio]benzaldehyd von Beispiel 114, Schritt 1, wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 3:2) als weißes Pulver isoliert.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,5 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,17 (d, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

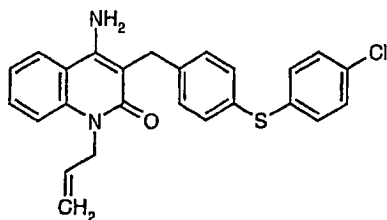
BEISPIEL 110



1-Allyl-3-{4-[(4-chlorophenyl)thiolbenzyl]}-4-hydroxychinolin-2(1H)-on

[0079] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 114 beschriebenen Verfahren, wobei Anthranilnitril durch Methyl-2-aminobenzoat in Schritt 1 des allgemeinen Verfahrens B ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 8:2) als weißes Pulver erhalten.
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 8,03 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,30-7,14 (m, 6H), 5,87 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,93-4,86 (m, 3H), 3,98 (d, 2H).

BEISPIEL 114



1-Allyl-4-amino-3-{4-[(4-chlorophenyl)thio]benzyl}chinolin-2(1H)-on

Schritt 1: 4-[(4-Chlorphenyl)thio]benzaldehyd

[0080] Eine Lösung von 4-Fluorbenzaldehyd (1 Äquiv.), 4-Chlorbenzothiol (1,0 Äquiv.) und Natriumcarbonat (1,5 Äquiv.) in DMF (0,16M) wurde 3 Stunden auf 100°C erhitzt, dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Mischung wurde mit Ether und Wasser verdünnt, die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, und die Lösungsmittel wurden abgedampft. Der Rückstand wurde durch kräftiges Rühren in He-

xan-Ether, gefolgt von Filtration, gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Schritt 2: Methyl-(2E)-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]phenyl}prop-2-enoat

[0081] Eine Lösung aus dem Aldehyd (1 Äquiv.) von Schritt 1 und Methyltriphenylphosphoranylidenacetat (1,4 Äquiv.) in Toluol (0,3M) wurde 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 9:1) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Schritt 3: Methyl-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]phenyl}propanoat

[0082] Eine Lösung des Esters von Schritt 2 in EtOAc (0,2M), die 10% Pd/C (0,15 g/mmol) enthielt, wurde 3 Stunden unter Wasserstoff (50 psi, Parr-Apparatur) gerührt. Die Mischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel abgedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

Schritt 4: 3-{4-[(4-Chlorphenyl)thio]phenyl}propansäure

[0083] Eine Lösung des Esters von Schritt 3 und LiOH (2N, 3 Äquiv.) in MeOH (0,2M) wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 10%iger HCl auf pH 3 angesäuert. Die Mischung wurde mit Ether extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch kräftiges Rühren in Hexan, gefolgt von Filtration, gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Schritt 5: 3-{4-[(4-Chlorphenyl)thio]phenyl}propanoylchlorid

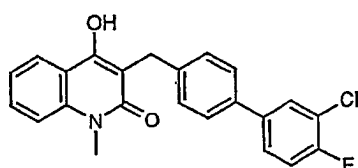
[0084] Zu einer Lösung der Säure von Schritt 4 in CH₂Cl₂ (0,2M) wurden Oxalylchlorid (1,2 Äquiv.) und ein Tropfen DMF zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei RT gerührt und das Lösungsmittel abgedampft. Das rohe Säurechlorid wurde als solches im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 6: 1-Allyl-4-amino-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]benzyl}chinolin-2(1H)-on

[0085] Durch Nacharbeiten des im allgemeinen Verfahren B beschriebenen Verfahrens, wobei das Säurechlorid aus dem vorherigen Schritt 5 verwendet wurde und Methyljodid durch Allylbromid in Schritt 2 des allgemeinen Verfahrens B ersetzt wurde, wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 8:2) als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 7,95 (dd, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 5,98-5,92 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,12-5,0 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,07 (s, 2H).

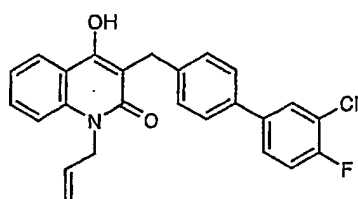
BEISPIEL 145



3-[(3'-Chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on

[0086] Durch Nacharbeiten der in dem allgemeinen Verfahren A beschriebenen Verfahren und Verwendung von 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)]benzaldehyd, wobei der Rückstand nach der Filtration kräftig in Aceton gerührt wurde, wurde die Titelverbindung als weißes Pulver isoliert.

BEISPIEL 146

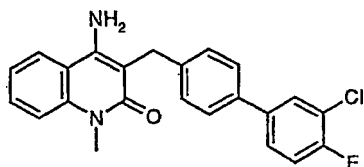


1-Allyl-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxychinolin-2(1H)-on

[0087] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 110 beschriebenen Verfahren wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 8:2) und kräftigem Rühren des Rückstandes in Ether, gefolgt von Filtration, als weißes Pulver isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 10,6 (s, OH), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54-7,31 (m, 7H), 7,23 (t, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,02 (s, 2H).

BEISPIEL 147

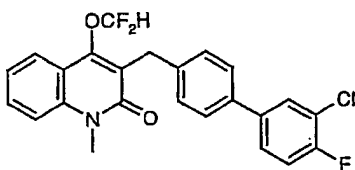


4-Amino-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-1-methylchinolin-2(1H)-on

[0088] Durch Nacharbeiten der in Beispiel 114 beschriebenen Verfahren wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flashchromatographie (Hexan-Ethylacetat, 8:2) und kräftigem Rühren des Rückstandes in Ether, gefolgt von Filtration, als weißes Pulver isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,49 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 6H), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,45 (s, NH₂), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

BEISPIEL 148

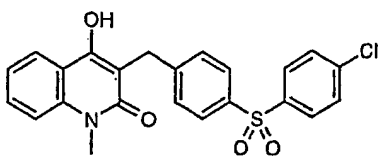


3-[(3'-Chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-(difluormethoxy)-1-methylchinolin-2(1H)-on

[0089] Eine Lösung von Beispiel 145, Cs₂CO₃ (2 Äquiv.) in DMF (0,2M) wurde auf 100°C erhitzt (offener Kolben), dann mit Methylchlorodifluoracetat (2 Äquiv.) versetzt und die Mischung 3 Stunden bei 90-110°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kristallisation in Hexan/Ether gereinigt, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 7,89 (d, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,05 (t, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

BEISPIEL 149



3-[4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]benzyl]-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on

Schritt 1: 4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]benzaldehyd

[0090] Eine Lösung von 4-[(4-Chlorphenyl)thio]benzaldehyd von Beispiel 114, Schritt 1, und mCPBA (2,2 Äquiv.) in CH₂Cl₂ wurde 1 Stunde bei RT gerührt, dann mit Ca(OH)₂ (2,2 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde durch kräftiges Rühren in Hexan-Ether, gefolgt von der Filtration, gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Schritt 2: 3-{4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]benzyl}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on

[0091] Durch Nacharbeiten der im allgemeinen Verfahren A beschriebenen Verfahren und Verwendung des Aldehyds von Schritt 114 wurde die Titelverbindung nach der Reinigung durch kräftiges Rühren in Ethylacetat-Chloroform-Ether, gefolgt von Filtration, als weißes Pulver isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,6 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

ASSAYS ZUR ERMITTLUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT

[0092] Die Verbindung der Formel A kann durch Verwendung der folgenden Assays getestet werden, um ihre Wirkung als Prostanoidantagonist oder -agonist in vitro und in vivo und ihre Selektivität zu ermitteln. Die veranschaulichten Prostaglandinrezeptorwirkungen sind DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP und TP.

Stabile Expression von Prostanoidrezeptoren in den menschlichen embryonalen Nieren(HEK)-293(ebna)-Zelllinien

[0093] Prostanoidrezeptor-cDNAs, die Kodierungssequenzen in voller Länge entsprechen, werden in die entsprechenden Stellen von Säuger-Expressionsvektoren subkloniert und in HEK-293(ebna)-Zellen transfektiert. HEK-293(ebna)-Zellen, welche die einzelnen cDNAs exprimieren, werden unter Selektion kultiviert, und nach 2-3wöchiger Kultivierung werden einzelne Kolonien durch das Klonierungsringverfahren isoliert und anschließend zu klonalen Zelllinien expandiert.

Prostanoidrezeptorbindungsassays

[0094] HEK-293(ebna)-Zellen werden in Kultur gehalten, geerntet und die Membranen durch differentielle Zentrifugation hergestellt, gefolgt von der Lyse der Zellen in Gegenwart von Proteaseinhibitoren, um bei Rezeptorbindungsassays verwendet werden zu können. Die Prostanoidrezeptorbindungsassays werden in 10 mM MES/KOH (pH 6,0) (EPs, FP und TP) oder 10 mM HEPES/KOH (pH 7,4) (DP und IP), das 1 mM EDTA, 10 mM bivalentes Kation und den entsprechenden Radioliganden enthielt, durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Membranprotein gestartet. Die Liganden werden in Dimethylsulfoxid zugegeben, das bei allen Inkubationen konstant bei 1 % (Vol/Vol.) gehalten wird. Die nichtspezifische Bindung wird in Gegenwart von 1 µM des entsprechenden nichtradioaktiven Prostanoids ermittelt. Die Inkubationen werden 60 Minuten lang bei Raumtemperatur oder 30°C durchgeführt und durch Schnellfiltration beendet. Die spezifische Bindung wird durch Subtraktion der nichtspezifischen Bindung von der Gesamtbindung berechnet. Für jede Ligandenkonzentration wird die verbleibende spezifische Bindung berechnet und als eine Funktion der Ligandenkonzentration ausgedrückt, um sigmoidale Konzentrations-Reaktions-Kurven zur Bestimmung der Ligandenaffinität zu erzeugen.

Prostanoidrezeptoragonist- und -antagonistassays

[0095] Whole-Cell-Second-Messenger-Assays, welche die Stimulierung (EP₂, EP₄, DP und IP in HEK-293(ebna)-Zellen) oder die Inhibierung (EP₃ in menschlichen Erythroleukämie(HEL)-Zellen) der intrazellulären cAMP-Anreicherung oder der Mobilisierung von intrazellulärem Calcium (EP₁, FP und TP in HEK-293(ebna)-Zellen, die mit Apoaequorin stabil transfektiert wurden) messen, werden durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Rezeptorliganden Agonisten oder Antagonisten sind. Für cAMP-Assays werden die Zellen geerntet und in HBSS, das 25 mM HEPES, pH 7,4, enthält, erneut suspendiert. Die Inkubationen enthalten 100 µM RO-20174 (Phosphodiesterase-Typ-IV-Inhibitor, von Biomol erhältlich) und, nur beim EP₃ Inhibitionsassay, 15 µM Forskolin, um die cAMP-Produktion anzuregen. Die Proben werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert, die Reaktion wird beendet, und anschließend werden die cAMP-Spiegel gemessen. Für die Calciummobilisierungsassays werden die Zellen mit den Kofaktoren reduziertes Glutathion und Coelenterazin beladen, geerntet und in Ham-F12-Medium erneut suspendiert. Die Calciummobilisierung wird durch Aufzeichnen der durch die Calciumbindung an das intrazelluläre Photoprotein Aequorin hervorgerufenen Lumineszenz gemessen. Die Liganden werden in Dimethylsulfoxid zugegeben, das bei allen Inkubationen konstant bei 1 % (Vol./Vol.) gehalten wird. Für Agonisten werden die Second-Messenger-Reaktionen als eine Funktion der Ligandenkonzentration ausgedrückt, und sowohl die EC₅₀-Werte als auch die maximale Reaktion, verglichen mit einem Prostanoid-Standard, werden berechnet. Für Antagonisten wird die Fähigkeit eines Liganden, eine Agonistreaktion zu inhibieren, durch die Schild-Analyse ermittelt, und sowohl der K_B-Wert als auch der Steigungswert werden berechnet.

Rattenpfotenödemaassay

[0096] Das Verfahren ist das gleiche wie das von Chan et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 1531-1537, 1995) beschriebene Verfahren.

LPS-Induzierte Pyrexie bei bei Bewusstsein befindlichen Ratten

[0097] Das Verfahren ist das gleiche wie das von Chan et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 1531-1537, 1995) beschriebene Verfahren.

LPS-Induzierte Pyrexie bei bei Bewusstsein befindlichen Totenkopffäffchen

[0098] Das Verfahren ist das gleiche wie das von Chan et al. (Eur. J. Pharmacol. 327:221-225, 1997) beschriebene Verfahren.

Durch Carrageenan induzierte akute inflammatorische Hyperalgesie bei Ratten

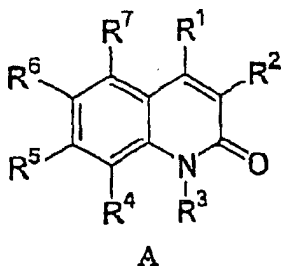
[0099] Das Verfahren ist das gleiche wie das von Boyce et al. (Neuropharmacology 33:1609-1611, 1994) beschriebene Verfahren.

Adjuvans-induzierte Arthritis bei Ratten

[0100] Weibliche Lewis-Ratten (Körpergewicht ~146-170 g) wurden gewogen, am Ohr markiert und in Gruppen aufgeteilt (eine negative Kontrollgruppe, bei der keine Arthritis induziert wurde, eine Vehikel-Kontrollgruppe, eine positive Kontrollgruppe, an die Indomethacin mit einer Gesamt-Tagesdosis von 1 mg/kg verabreicht wurde, und vier Gruppen, an die eine Testverbindung mit Gesamt-Tagesdosen von 0,10-3,0 mg/kg verabreicht wurden), so dass die Körpergewichte innerhalb einer jeden Gruppe gleich waren. Sechs Gruppen mit jeweils 10 Ratten wurden durch die Hinterpfote mit 0,5 mg Mycobacterium butyricum in 0,1 ml leichtem Mineralöl (Adjuvans) beimpft, und eine negative Kontrollgruppe aus 10 Ratten wurden nicht mit Adjuvans beimpft. Die Körpergewichte, die kontralateralen Pfotenvolumina (ermittelt durch Quecksilberverdrängungsplethysmographie) und die lateralen Radiogramme (ermittelt unter Ketamin- und Xylazin-Betäubung) wurden vorher (Tag -1) und 21 Tage lang nach der Adjuvans-Injektion ermittelt, und die primären Pfotenvolumen wurden vorher (Tag -1) und am 4. und 21. Tag nach der Adjuvans-Injektion ermittelt. Für die Radiogramme und die Adjuvans-Injektion wurden die Ratten durch intramuskuläre Injektion von 0,03-0,1 ml einer Kombination aus Ketamin (87 mg/kg) und Xylazin (13 mg/kg) betäubt. Die Radiogramme wurden an beiden Hinterpfoten am Tag 0 und am Tag 21 unter Verwendung des Faxitrons (45 kVp, 30 Sekunden) und von Kodak-X-OMAT-TL-Film aufgenommen und in einem automatischen Prozessor entwickelt. Die Radiogramme wurden auf Änderungen in den Weich- und Hartgeweben von einem Prüfer, der die Versuchsdurchführung nicht kannte, ausgewertet. Die folgenden Radiogrammveränderungen wurden numerisch anhand ihrer Stärke eingestuft: vergrößertes Weichgewebevolumen (0-4), Verengung oder Aufweitung von Gelenkspalten (0-5), subchondrale Erosion (0-3), periosteale Reaktion (0-4), Osteolyse (0-4), Subluxation (0-3) und degenerative Gelenkveränderungen (0-3). Spezielle Kriterien wurden verwendet, um die numerische Einstufung der Stärke einer jeden Radiogrammänderung festzulegen. Die maximal mögliche Punktzahl pro Pfote war 26. Eine Testverbindung in Gesamt-Tagesdosen von 0,1, 0,3, 1 und 3 mg/kg/Tag, Indomethacin in einer Gesamt-Tagesdosis von 1 mg/kg/Tag oder Vehikel (0,5% Methocel in sterilem Wasser) wird per os b.i.d. beginnend vor der Adjuvans-Injektion und weitere 21 Tage lang verabreicht. Die Verbindungen werden wöchentlich hergestellt, im Dunkeln bis zur Verwendung gekühlt aufbewahrt und unmittelbar vor der Verabreichung im Vortex-Mixer vermischt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel A:



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Esters oder Tautomers davon zur Herstellung eines

Medikaments zur Behandlung einer Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankung oder eines Prostaglandin-E-vermittelten Zustandes bei einem Säuger-Patienten, wobei:

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen,
- (3) Hydroxy,
- (4) C₁₋₆-Alkyl,
- (5) C₁₋₆-Alkenyl,
- (6) C₁₋₆-Alkoxy,
- (7) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_m-, wobei m 0, 1, 2 oder 3 ist,
- (8) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (8a) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
- (9) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (10) Aryl,
- (11) Aralkyl,
- (12) Aryloxy,
- (13) Aralkoxy,
- (14) Arylthio,
- (15) Aroyl,
- (16) Aroyloxy und
- (17) N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylteile der obigen Gruppen (4)-(16) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O), C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O, Carboxy, Hydroxy und Aralkoxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Arylteile der obigen Gruppen (10)-(16) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Benzyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) Halogen,
 - (b) Aryl,
 - (c) Aryloxy,
 - (d) Aryl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
 - (e) Heterocyclus,
 - (f) Aralkyl,
 - (g) Aroyl,
 - (h) Aroyloxy,
 - (i) C₁₋₆-Alkyl,
 - (j) C₁₋₆-Alkenyl,
 - (k) C₁₋₆-Alkoxy,
 - (l) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
 - (m) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
 - (n) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
 - (o) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
 - (p) Carboxy,
 - (q) Hydroxy,
 - (r) N(R⁸)₂,
 - (s) SO₂R⁸ und
 - (t) SO₂N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(o) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(h) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der

maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

(2) C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkenyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Hydroxy, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl und Heterocyclus, wobei das Aryl und der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus:

(a) Halogen,

(b) Hydroxy,

(c) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen, und

(d) C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls unabhängig substituiert mit 1-3 Halogen- oder Hydroxygruppen,

außer dass, wenn R² Methyl, monosubstituiert mit Aryl wie Phenyl, ist, R² dann wie oben bei (1) definiert ist, und

(3) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit Aryloxy oder Arylthio, wobei das Aryloxy oder Arylthio gegebenenfalls substituiert ist mit 1-3 Halogengruppen,

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,

(2) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen, und

(3) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: C₁₋₆-Alkylsulfonyl und Halogen,

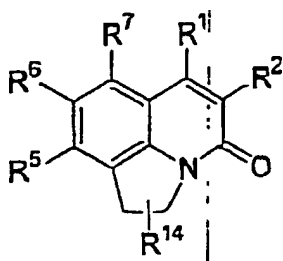
R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) Wasserstoff,

(2) Halogen und

(3) C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,

oder R³ und R⁴ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, verbunden sind, um einen monocyclischen Ring zu bilden, wie er in Formel A' gezeigt ist



A',

wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus den Gruppen, bestehend aus: Halogen, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl und Aryl gegebenenfalls mit 1-3 Halogengruppen substituiert sind, und

R⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, wobei die Alkyl- und Alkenylteile davon gegebenenfalls mit 1-3 Halogengruppen substituiert sind,

wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung oder der Prostaglandin-E-vermittelte Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit rheumatischem Fieber oder Influenza, gewöhnlicher Erkältung, Schmerzen des unteren Rückens und des Nackens, Skelettschmerz, Post-partum-Schmerz, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerativen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis), Gicht und Spondylitis ankylosans, Bursitis, Verbrennungen, einschließlich Verletzungen durch Strahlung und ätzende Chemikalien, Sonnenbränden, Schmerz nach chirurgischen und dentalen Eingriffen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen,

(2) neoplastischen Zelltransformationen oder metastatischem Tumorwachstum,

(3) diabetischer Retinopathie und Tumorangiogenese,

(4) prostanoid-induzierter Glattmuskelkontraktion, verbunden mit Dysmenorrhoe, vorzeitiger Wehentätigkeit, Asthma oder eosinophil-bezogenen Störungen,

(5) Alzheimer-Erkrankung,

(6) Glaukom,

(7) Knochenschwund,

(8) Osteoporose,

(9) Förderung der Knochenbildung,

(10) Paget-Krankheit,

(11) Zytoprotektion bei peptischen Geschwüren, Gastritis, regionaler Enteritis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis oder anderen gastrointestinalen Läsionen,

(12) GI-Blutung und Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen,

- (13) Koagulationsstörungen, ausgewählt aus Hypoprothrombinämie, Hämophilie und anderen Blutungsproblemen,
- (14) Nierenerkrankung,
- (15) Thrombose,
- (16) okklusiver Gefäßkrankung,
- (17) Prächirurgie,
- (18) Antikoagulation,
- (19) Nervenschmerz und
- (20) Harninkontinenz.

2. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung oder der Prostaglandin-E-vermittelte Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit rheumatischem Fieber, Influenza oder anderen Virusinfektionen, gewöhnlicher Erkältung, Schmerzen des unteren Rückens und des Nackens, Skelettschmerz, Post-partum-Schmerz, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Verstauchungen und Zerrungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerativen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis), Gicht und Spondylitis ankylosans, Bursitis, Verbrennungen, einschließlich Verletzungen durch Strahlung und ätzende Chemikalien, Sonnenbränden, Schmerz nach chirurgischen und dentalen Eingriffen sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei die Prostaglandin-E-vermittelte Erkrankung oder der Prostaglandin-E-vermittelte Zustand Schmerz, Fieber oder Entzündung in Zusammenhang mit Dysmenorrhoe ist.

4. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel A zusammen mit anderen Mitteln oder Bestandteilen verabreicht wird.

5. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei die Verbindung der Formel A zusammen mit einem weiteren Mittel oder Bestandteil verabreicht wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) einem Analgetikum, ausgewählt aus Acetaminophen, Phenacetin, Aspirin, einem Narkotikum,
- (2) einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum oder einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum,
- (3) Coffein,
- (4) einem H₂-Antagonisten,
- (5) Aluminium- oder Magnesiumhydroxid,
- (6) Simethicon,
- (7) einem Abschwellungsmittel, ausgewählt aus Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudophedrin, Oxymetazolin, Ephinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder Levodesoxyephedrin,
- (8) einem Hustenmittel, ausgewählt aus Codein, Hydrocodon, Caramiphen, Carbetapentan und Dexamethorphan,
- (9) einem weiteren Prostaglandinliganden, ausgewählt aus Misoprostol, Enprostil, Rioprostil, Ornoprostol und Rosaprostol, einem Diuretikum und
- (10) einem sedierenden oder nichtsedierenden Antihistaminikum.

6. Die Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel A zusammen mit einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum oder einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum verabreicht wird.

7. Die Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die Verbindung der Formel A zusammen mit einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antiphlogistikum, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Aspirin, Ibuprofen, Naproxen und Ketoprofen, verabreicht wird.

8. Die Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die Verbindung der Formel A zusammen mit einem Cyclooxygenase-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistikum, ausgewählt aus Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Parecoxib und Celecoxib, verabreicht wird.

9. Die Verwendung gemäß irgendeinem vorhergehenden Anspruch, wobei: R² Benzyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) Halogen,
- (b) Aryl,

- (c) Aryloxy,
- (d) Aryl-S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (e) Heterocyclus,
- (f) Aralkyl,
- (g) Aroyl,
- (h) Aroyloxy,
- (i) C₁₋₆-Alkyl,
- (j) C₁₋₆-Alkenyl,
- (k) C₁₋₆-Alkoxy,
- (l) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (m) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (n) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
- (o) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (p) Carboxy,
- (q) Hydroxy und
- (r) N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(o) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (b)-(h) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy.

10. Die Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei R² mono-, di- oder trisubstituiertes Benzyl ist, wobei die Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) Aryl,
- (b) Aryloxy,
- (c) Aryl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (d) Heterocyclus,
- (e) Aralkyl,
- (f) Aroyl und
- (g) Aroyloxy,

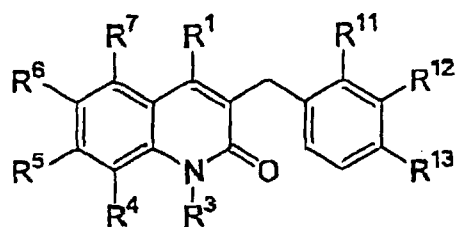
wobei die Aryl- und Heterocyclusteile der obigen Gruppen (a)-(g) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und Hydroxy.

11. Die Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei R² mono-, di- oder trisubstituiertes Benzyl ist, mit der Maßgabe, dass wenigstens einer der Substituenten an die Benzylgruppe in der 4-Position gebunden ist.

12. Die Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1-8, wobei R¹ Methoxy, Difluormethoxy, Hydroxy oder Amino ist.

13. Die Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1-8, wobei R³ Benzyl, Phenyl, Ethyl, Propyl, Methyl oder Allyl ist.

14. Die Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1-8, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der folgenden Tabelle:



R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
OMe	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	4-MeSO ₂ -Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Benzyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
OH	n-Butyl	H	H	H	H	H	H	H
Me	Benzyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Isopropyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	H
OH	Phenyl	H	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Benzyl	Me	H	H	H	H	H	H
OH	Ethyl	Me	H	H	H	H	H	H
OH	Me	H	Cl	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	Cl	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	F	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	OMe
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CO ₂ H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	SMe
OH	Me	H	H	H	H	Me	H	H
OH	Me	H	H	H	H	H	Me	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	OPh
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Ph

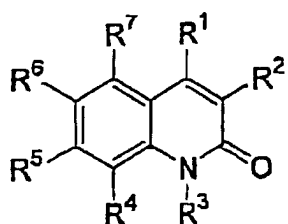
OH	Me	H	H	H	H	H	H	CF ₃
OH	Me	H	H	H	H	H	H	F
OH	Me	H	H	H	H	H	H	NMe ₂
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Isopropyl
OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3,4-(OCF ₂ H)
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Benzoyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	5-(2-Et-Pyridinyl)
OH	Me	H	H	H	H	H	5-((2-Et-Pyridinyl)	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-CF ₃ -Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-tert.-Butylphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Acetylphenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Et-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Carboxyphenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Thienyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Thienyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Thienyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Naphthyl

OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-OCF ₃ -Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Benzyloxyphenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-Benzyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	1-Naphthyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	2-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	3-Cl-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	3-F-Phenyl	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Phenylsulfonyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	α-OH-a-Me-4-Cl-Benzyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Ethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	n-Propyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂
OH	Me	H	H	H	H	H	2-Benzothiophen	H
OH	4-Cl-Benzyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
2-(2-Pyridin-yl)ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
Carbethoxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
n-Butoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
2-(Methio)-ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl

O-(3,4-F-Benzoyl)	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OAc	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
Cl	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Phenylsulfonyl
OMs	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
Carboxy-methoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	Brom
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	Brom	H
OH	Me	H	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Phenyl	H
OCF ₂ H	Me	H	H	H	H	H	3-Me-Phenyl	H
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Me
OH	Me	H	H	H	H	H	CO ₂ Et	H
OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	2-Me-2-Propen	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	Me	H	H	H	H	H	Dimethylcarbinol	H
OH	Propargyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
OH	2-Brom-2-propen	H	H		H	H	H	3-Cl-4-F
OH	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
OCF ₂ H	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
Me ₂ N	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NHAc	Me	H	H	H	H	H	H	Me
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-thiophenoxy
NH-Allyl	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-Cl-Thiophenoxy
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Brom

2-Hydroxy-ethoxy	Me	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	2,2,2-Tri-fluorethyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-MeS-Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me-SO ₂ -Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	3-Cl-4-F-Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO-Phenyl
NH ₂	Allyl	H	H	H	H	H	H	4-MeSO ₂ -Phenyl
NH ₂	Me	H	H	H	H	H	H	4-Dimethylcarbinol-phenyl

15. Die Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1-8, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der folgenden Tabelle:

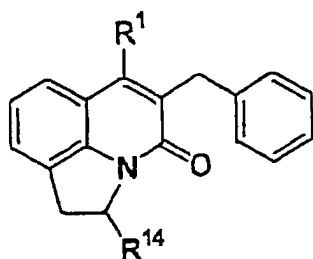


R⁴=H, R⁵=H, R⁶=H, R⁷=H

R ¹	R ²	R ³
OH	Me	Benzyl
OH	n-Butyl	Benzyl
OH	tert.-Butyl	Benzyl
OH	Phenethyl	Benzyl
OH	Isobutyl	Benzyl
OH	α-Methylbenzyl	Benzyl
OH	Benzoyl	Benzyl
OMe	Benzoyl	Benzyl
OH	α-Hydroxybenzyl	Benzyl
OH	Cyclohexylmethyl	Methyl

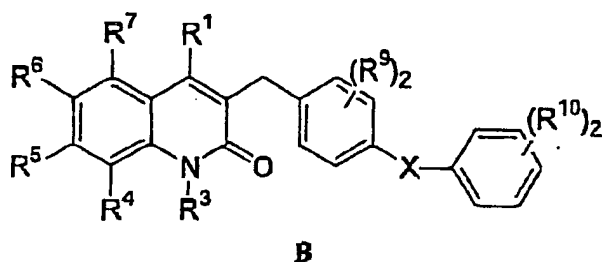
OH	Naphthylmethyl	Methyl
OH	n-Heptyl	Methyl
OH	n-Butyl	Methyl
OH	3-Phenyl-2-propenyl	Methyl
OH	3-Phenylpropyl	Methyl
OH	Phenethyl	Methyl
OH	1-Naphthylmethyl	Methyl
OH	4-(4-Cl-Thiophenoxy)benzoyl	Methyl
NH ₂	2-(3-Cl-4-F-Phenyl)-5-picolyl	Methyl

16. Die Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1-8, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der folgenden Tabelle:



R ¹	R ¹⁴
OH	H
OMe	H
OBn	H
OH	Methyl
OH	Phenyl
OMe	Phenyl
H	Phenyl

17. Eine Verbindung der Formel B



oder ein pharmazeutisch annehmbare(s/r) Salz, Hydrat, Ester oder Tautomer davon, wobei:
 X ausgewählt ist aus einer Bindung, O oder S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
 R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (1) Wasserstoff,

- (2) Halogen,
- (3) Hydroxy,
- (4) C₁₋₆-Alkyl,
- (5) C₁₋₆-Alkenyl,
- (6) C₁₋₆-Alkoxy,
- (7) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_m-, wobei m 0, 1, 2 oder 3 ist,
- (8) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,
- (8a) C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-,
- (9) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (10) Aryl,
- (11) Aralkyl,
- (12) Aryloxy,
- (13) Aralkoxy,
- (14) Arylthio,
- (15) Aroyl,
- (16) Aroyloxy und
- (17) N(R⁸)₂,

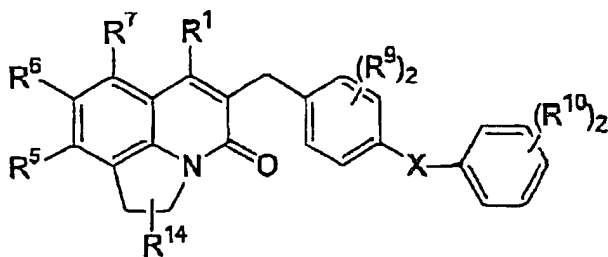
wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylteile der obigen Gruppen (4)-(16) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O), C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O, Carboxy, Hydroxy und Aralkoxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus: Halogen und Hydroxy, die Arylteile der obigen Gruppen (10)-(16) ferner gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen und Hydroxy,

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- (2) Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- (3) Aralkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: C₁₋₆-Alkylsulfonyl und Halogen,

R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Wasserstoff,
 - (2) Halogen und
 - (3) C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen,
- oder R³ und R⁴ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, verbunden sein können, um einen monocyclischen Ring zu bilden, wie er in Formel B' gezeigt ist



B'

wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus den Gruppen, bestehend aus: Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder Heterocyclus, wobei C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclus und Aryl gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Carboxy, SO₂C₁₋₃-Alkyl oder SO₂N(C₁₋₃-Alkyl)₂, wobei das C₁₋₃-Alkyl gegebenenfalls substituiert ist mit einer Hydroxygruppe, und

R⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl-C(O)- und Aryl, wobei die Aryl-, Alkyl- und Alkenylteile gegebenenfalls mit 1-3 Halogengruppen substituiert sind,

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Halogen,
- (2) C₁₋₆-Alkyl,
- (3) C₁₋₆-Alkenyl,
- (4) C₁₋₆-Alkoxy,
- (5) C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, wobei k 0, 1 oder 2 ist,
- (6) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-,

- (7) C₁₋₆-Alkoxy-C(O),
- (8) C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-,
- (9) Carboxy,
- (10) Hydroxy und
- (11) N(R⁸)₂,

wobei die Alkyl- und Alkenylteile der obigen Gruppen (2)-(8) gegebenenfalls substituiert sind in 1 bis zu der maximalen Anzahl von substituierbaren Positionen mit einem Element, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Heterocyclus, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, Aralkoxy, Carboxy und Hydroxy, wobei die Alkylteile der C₁₋₆-Alkoxy-, C₁₋₆-Alkyl-S(O)_k-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-, C₁₋₆-Alkoxy-C(O)- und C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und Hydroxy.

18. Die Verbindung gemäß Anspruch 17, wobei:

X ausgewählt ist aus einer Bindung, O oder S(O)_k, wobei k 0, 1 oder 2 ist,

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) Halogen,
- (2) Hydroxy,
- (3) C₁₋₆-Alkyl,
- (4) C₁₋₆-Alkoxy und
- (5) N(R⁸)₂, wobei R⁸ H oder C₁₋₄-Alkyl ist,

wobei die Alkylteile der obigen Gruppen (3)-(4) gegebenenfalls substituiert sind mit 1-3 Halogengruppen, R³ C₁₋₆-Alkyl oder C₂₋₄-Alkenyl ist, jeweils gegebenenfalls substituiert mit 1-3 Halogengruppen, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁹ jeweils H sind und R¹⁰ H oder Halogen ist.

19. Die Verbindung gemäß Anspruch 18, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) 3-{4-[(4-Chlorphenyl)thio]benzyl}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (2) 1-Allyl-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]benzyl}-4-hydroxychinolin-2(1H)-on,
- (3) 1-Allyl-4-amino-3-{4-[(4-chlorphenyl)thio]benzyl}chinolin-2(1H)-on,
- (4) 3-[(3'-Chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (5) 1-Allyl-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-hydroxychinolin-2(1H)-on,
- (6) 4-Amino-3-[(3'-chlor-4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-1-methylchinolin-2(1H)-on,
- (7) 3-[(3'-Chlor-4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-4-(difluormethoxy)-1-methylchinolin-2(1H)-on und
- (8) 3-{4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]benzyl}-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1H)-on.

20. Die Verwendung einer Verbindung der Formel B, wie sie in Anspruch 17, 18 oder 19 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Esters oder Tautomers davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Prostaglandin-E-vermittelten Erkrankung oder eines Prostaglandin-E-vermittelten Zustandes.

21. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine annehmbare wirksame Menge einer Verbindung der Formel B, wie sie in Anspruch 17, 18 oder 19 definiert ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Esters oder Tautomers davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen