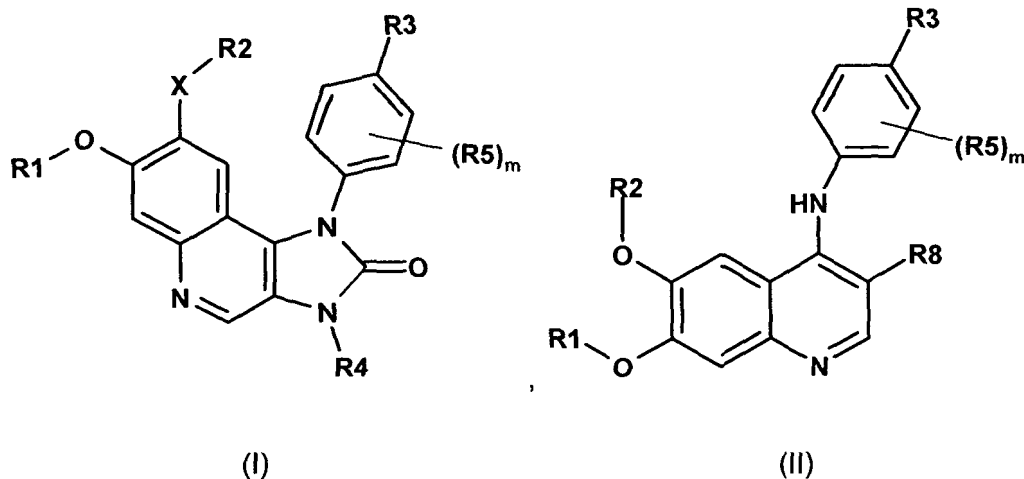


## IMIDAZO [4,5-C]CHINOLINE ALS DNA-PK-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formeln (I) und (II)

5



- 10 worin R1, R2, R3, R4, R5, R8, X und m die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung aufweisen, und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Die Verbindungen der Formel (I) können zur Hemmung von Serin-Threonin-Proteinkinasen sowie zur Sensibilisierung von Krebszellen gegenüber Antikrebsmitteln und/oder ionisierender
- 15 Strahlung verwendet werden. Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) in der Prophylaxe, Therapie oder Verlaufskontrolle von Krebs, Tumoren, Metastasen oder Störungen der Angiogenese, in Kombination mit Radiotherapie und/oder einem Antikrebsmittel. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzen von Verbindungen der Formel (II) und
- 20 gegebenenfalls Umwandeln einer Base oder Säure der Verbindungen der Formel (I) in eines ihrer Salze.

Die DNA-abhängige Proteinkinase (DNA-PK) ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die in Verbindung mit DNA aktiviert wird. Biochemische und genetische Daten zeigen, dass DNA-

25 PK (a) aus einer katalytischen Untereinheit, die man DNA-PKcs nennt, und (b) zwei regulatorischen Komponenten (Ku70 und Ku80) besteht. Funktional ist DNA-PK ein entscheidender Bestandteil einerseits der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) und andererseits der somatischen oder V(D)J Rekombination. Darüber hinaus werden DNA-PK und ihre Komponenten mit einer Vielzahl weiterer physiologischer

30 Prozesse in Verbindung gebracht, darunter die Modulation der Chromatinstruktur sowie die

telomere Wartung (Smith & Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Goytisolo et al. (2001) *Mol. Cell. Biol.* 21: 3642; Williams et al. (2009) *Cancer Res.* 69: 2100).

Das menschliche Erbgut in Form der DNA ist fortwährend dem Angriff reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) ausgesetzt, die vornehmlich als Nebenprodukte des oxidativen Metabolismus anfallen. ROS sind imstande, DNA-Schädigungen in Form von Einzelstrangbrüchen hervorzurufen. Doppelstrangbrüche können entstehen, wenn vorangegangene Einzelstrangbrüche in enger Nachbarschaft erfolgen. Darüber hinaus können Einzel- und Doppelstrangbrüche verursacht werden, wenn die DNA-Replikationsgabel auf beschädigte Basenmuster trifft. Des Weiteren sind körperfremde Einflüsse, wie ionisierende Strahlung (z.B. gamma- oder Schwerionen-Strahlung), und bestimmte Anti-Krebsmedikamente (z.B. Bleomycin) in der Lage, DNA-Doppelstrangbrüche hervorzurufen. DSB können ferner als Zwischenprodukte der somatischen Rekombination auftreten, einem Prozess, der bedeutend ist für die Ausbildung eines funktionalen Immunsystems aller Wirbeltiere. Werden DNA-Doppelstrangbrüche nicht oder fehlerhaft behoben, können Mutationen und/oder Chromosomenaberrationen auftreten, die in der Folge zum Zelltod führen können. Um den schwerwiegenden Gefährdungen, die von DNA-Doppelstrangbrüchen ausgehen, entgegenzuwirken, haben eukaryotische Zellen mehrere Mechanismen entwickelt, diese zu beheben. Höhere Eukaryoten bedienen sich dabei überwiegend der sogenannten nicht-homologen Endverknüpfung (*non-homologous end-joining*, NHEJ), bei der die DNA-abhängige Proteinkinase die Schlüsselrolle einnimmt. Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass DNA-PK am wirksamsten durch das Auftreten von DNA-DSBs aktiviert wird. Zelllinien, deren DNA-PK Komponenten mutiert und nicht funktional sind, erweisen sich als strahlungsempfindlich (Smith und Jackson, 1999).

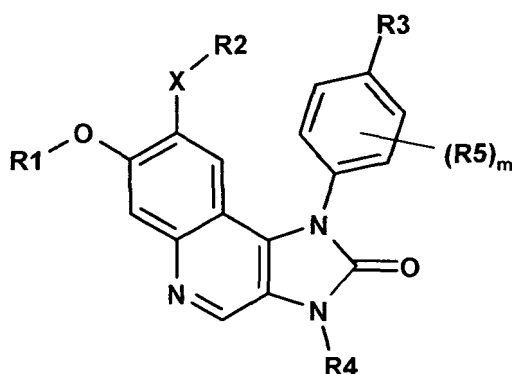
DNA-PK gehört wegen Ihrer katalytischen Domäne, die in der etwa 500 Aminosäuren zählenden C-terminalen katalytischen Untereinheit (DNA-PKcs) liegt, zur Familie der *Phosphatidylinositol-3-kinase-related kinases* (PIKK), wobei DNA-PK keine Lipid-Kinase darstellt (Hartley et al. (1995) *Cell* 82: 849; Smith & Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Lempiäinen & Halazonetis (2009) *EMBO J.* 28: 3067).

Die Proteinkinase ATM (Ataxia-Telangiectasia-mutierte Kinase) gehört ebenfalls zur PIKK-Familie. Auch sie besitzt eine zentrale Bedeutung bei der Erkennung von DNA-Schäden. Patienten, die an Ataxia-Telangiectasia leiden, zeigen u.a. eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung. (Lavin & Shiloh (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15: 177; Rotman & Shiloh (1998) *Hum. Mol. Genet.* 7: 1555).

Es ist durch Izzard et al. (1999) Cancer Res. 59: 2581 beschrieben, dass der PI3-Kinase Inhibitor LY294002 in in-vitro Versuchen die Funktion von DNA-PK inhibiert. Der  $IC_{50}$ -Wert (Konzentration bei der 50 % der Enzymaktivität gehemmt ist) liegt bei wenig wirksamen 1,25  $\mu$ M (5,0 mM ATP). Obwohl der Nachweis, dass der Inhibitor LY294002 Säugerzellen strahlungsempfindlicher werden lässt, d.h. die Zytotoxizität ionisierender Strahlung verstärkt wird, prinzipiell eine Anwendung bei der Bestrahlungstherapie von z.B. soliden Krebstumoren impliziert, konnte für LY294002 zellulär lediglich eine schwache Empfindlichkeitssteigerung gegenüber ionisierender Bestrahlung nachgewiesen werden (Rosenzweig et al. (1999) Clin. Cancer Res. 3: 1149). KuDOS Pharmaceuticals Ltd. haben die Leitstruktur LY294002 optimiert und verschiedene DNA-PK-Inhibitoren vorgestellt. Die Einführung einer Dibenzothiophenylgruppe führte zum Inhibitor NU-7441, einer ATP-kompetitiven Verbindung mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 20.0 nM (Hardcastle et al. (2005) J. Med. Chem. 48: 7829). KU-0060648 vereint inhibitorische Eigenschaften gegenüber DNA-PK mit einem verbesserten Löslichkeitsprofil im wässrigen Medium, jedoch werden die Kinasen der PI3K-Isoenzym-Familie durch KU-0060648 ebenfalls potent gehemmt. Das seit Langem bestehende Bedürfnis nach einem potenten und selektiven DNA-PK-Inhibitor ist folglich bisher nicht befriedigt worden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die im Stand der Technik aufgezeigten Nachteile zu überwinden und wirksame Inhibitoren der DNA-PK zu entwickeln, die selektiv gegenüber den verwandten Kinasen der PIKK Familie sowie von niedermolekularer Größe sind und insbesondere eine effektive Anwendung in der Krebstherapie als Radio- und Chemosensibilisierer ermöglichen – mit dem Ziel, die therapeutische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verringerung der Nebenwirkungen zu verbessern.

Die Aufgabe der Erfindung wird gemäß den unabhängigen Ansprüchen gelöst. Die Unteransprüche beinhalten bevorzugte Ausführungsformen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt



worin

- R1 Y oder  $-(CY_2)_n-Ar$ ,  
 R2 Y,  $-(CY_2)_p-(C[YR6])_s-R7$  oder  $-Alk-R7$ ,  
 R3 Y oder CN,  
 5 R4 Y, Hal,  $-(CY_2)_p-COOY$  oder  $-(CY_2)_p-CO-NYY$ ,  
 R5 A, Hal,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$  oder  $-(CY_2)_p-NY-COY$ ,  
 R6 Y, Hal,  $-(CY_2)_n-NYY$ ,  $-(CY_2)_n-NY-COO-(CY_2)_n-SiA_3$ ,  $-(CY_2)_n-COOY$ ,  $-CO-NYY$ ,  $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ ,  $-CO-NY-(CY_2)_n-NYY$  oder  $SO_2A$ ,  
 10 R7  $-(CY_2)_p-Ar$  oder  $-(CY_2)_p-Het^1$ ,  
 X  $CH_2$ , O, S oder eine Einfachbindung,  
 Y H oder A,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 H-Atome durch  
 15 Hal ersetzt sein können,  
 Alk Alkenyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4 H-Atome durch Hal und/oder OY ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$  oder  $-(CY_2)_p-NY-COY$   
 20 substituiertes Phenyl,  
 Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-NY-COY$  oder  $-SO_2-Het^2$  substituiert sein kann,  
 25 Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A substituiert sein kann,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 0, 1, 2, 3 oder 4, und  
 30 n, p, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,  
 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit  
 35 inhibierenden Eigenschaften auf Serin-Threonin-Proteinkinasen versehen sind. Die Verbindungen der Formel (I) sind durch ihre Kernstruktur des 2,3-Dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolins, dem mindestens eine Alkoxy-Substitution, vorzugsweise eine Methoxy-

Substitution, sowie ein optional substituiertes Phenyl anhaften, derart ausgestaltet, dass eine potente und selektive Hemmung von DNA-PK erfolgt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eröffnen damit völlig neue Möglichkeiten hinsichtlich der anti-cancerogenen Wirkung von Antikrebsmitteln. Bemerkenswerterweise spielen die Verbindungen der

- 5 Formel (I) eine therapeutische Rolle als Radio- und Chemosensibilisierer in der Behandlung von Krebs.

- Es ist bisher lediglich aus WO 1992/07844 bekannt, dass 2,4-Diaminochinazolin-Derivate Verstärker von chemotherapeutischen Mitteln in der Krebsbehandlung sind. Die Derivate adressieren die Mehrfachresistenz von Tumorzellen infolge von Überexpression des *mdr1*-Gens, dessen Genprodukt einer Efflux-P-Glycoproteinpumpe die intrazelluläre Wirkstoffkonzentration gering hält. Generisch sind auch Inhibitoren der Phosphatidylinositol-3-Kinase in WO 2009/155527 beschrieben, die weder die konkretisierte Struktur gemäß der erfindungsgemäßen Formel (I) noch die Alkoxy-Substitution aufweisen. Keines der beiden
- 10
- 15 Dokumente des Stands der Technik offenbart physiko-chemische und pharmakologische Daten. Ebenso wenig ist ein vermarktetes Medikament bekannt. Im Gegensatz dazu enthüllt die vorliegende Erfindung, dass gerade Verbindungen der Formel (I) zur spezifischen Hemmung von Serin-Threonin-Proteinkinasen wie DNA-PK befähigt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze besitzen folglich wertvolle pharmakologische Eigenschaften bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.
- 20

- Im Rahmen der Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I) so definiert, dass man darunter auch pharmazeutisch verwendbare Derivate, Salze, Hydrate, Solvate, Vorstufen der Verbindungen, Tautomere und optisch aktive Formen (wie z.B. Stereoisomere, Diastereomere, Enantiomere, Racemate) versteht. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate. Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Vorstufen der
- 25
- 30 Verbindungen. Unter Vorstufen versteht man z.B. mit Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel (I), die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist. Jegliche Verbindung, die in-vivo in ein
- 35 bioaktives Mittel, d.h. Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden kann, ist eine Vorstufe im Sinne dieser Erfindung. Jegliche biologisch aktive Verbindung, die aus der in-vivo Verstoffwechslung einer erfindungsgemäßen Verbindung resultiert, ist ein Metabolit im

Sinne der vorliegenden Erfindung. Die Verbindungen der Formel (I) können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel (I) schließt alle diese Formen ein.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel (I), z.B. Gemische zweier Diastereomere, z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.
- 10 Vor- und nachstehend haben die Radikale R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, X, Y, A, Alk, Ar, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> und Hal sowie m, n, p und s die bei der Formel (I) angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer Verbindung oder eines Radikals nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an, sofern nicht ausdrücklich
- 15 etwas anderes angegeben ist. Beispielsweise sind die Reste YY im Radikal R4, in dem sie mehrfach vorkommen, identisch oder verschieden, aber vorzugsweise in jedem Fall unabhängig voneinander unter den vorstehend und/oder nachstehend angegebenen Bedeutungen ausgewählt (z.B. Methyl und/oder Ethyl), sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Es versteht sich beispielsweise ebenso, dass in der Schreibung
- 20 (R5)<sub>m</sub> der Index m die Häufigkeit der Substitution durch das Radikal R5 angibt, d.h. der Phenylrest kann bis zu 4 Radikale R5 in unterschiedlichen Positionen tragen (nicht jedoch eine Verkettung von bis zu 4 Radikalen in derselben Position), wobei die jeweiligen Reste R5 identisch oder verschieden, aber vorzugsweise in jedem Fall unabhängig voneinander unter den vorstehend und/oder nachstehend angegebenen Bedeutungen ausgewählt sind.
- 25 Darüber hinaus sind die Reste R5 in den Teilformeln (IA) und (IB), in denen sie mehrfach vorkommen, identisch oder verschieden, aber vorzugsweise in jedem Fall unabhängig voneinander unter den vorstehend und/oder nachstehend angegebenen Bedeutungen ausgewählt (z.B. A und/oder Hal). Bei mehrfachem Auftreten von R5 kann das Radikal alternativ auch mit R5', R5'', R5''' und R5'''' bezeichnet werden. Den vorliegend
- 30 verwendeten Bezeichnungen zur Definition der Verbindungen liegen im Allgemeinen die Regeln der IUPAC-Organisation für chemische Verbindungen und insbesondere organische Verbindungen zugrunde. Die Bezeichnungen zur Erläuterung der o.g. Verbindungen der Erfindung haben immer die nachstehenden Bedeutungen, sofern die Beschreibung oder die Ansprüche nicht etwas anderes anzeigen.

Der Begriff „unsubstituiert“ bedeutet, dass ein Radikal, eine Gruppe oder ein Rest keine Substituenten trägt. Der Begriff „substituiert“ bedeutet, dass ein Radikal, eine Gruppe oder ein Rest einen oder mehrere Substituenten trägt.

- 5 „Alkyl“ oder „A“ bezeichnet im Sinne der Erfindung ein gesättigtes oder ungesättigtes Kohlenwasserstoffradikal, das unverzweigt (linear), verzweigt oder zyklisch ist und vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome besitzt, d.h. C<sub>1-10</sub>-Alkanyl. Beispiele für Alkylradikale sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, Hexyl.
- 10

- In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist „A“ unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können. Besonders bevorzugt als „A“ ist unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4 oder 5 H-Atome durch Hal ersetzt sein können. Ganz besonders bevorzugt ist C<sub>1-4</sub>-Alkyl, wobei unabhängig voneinander 1-3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können. Ein solches C<sub>1-4</sub>-Alkyl ist beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl oder Brommethyl, höchst bevorzugt Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl. Es versteht sich, dass die jeweiligen Bedeutungen von „A“ unabhängig voneinander in den Radikalen einer erfindungsgemäßen Formel sind.
- 15
- 20

- 25 Der Begriff „Alk“ bezeichnet im Sinne der Erfindung unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen, Alkenyl oder Alkynyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, d.h. C<sub>1-6</sub>-Alkylene, C<sub>2-6</sub>-Alkenyle und C<sub>2-6</sub>-Alkynyle. Alkenyle haben mindestens eine C-C Doppelbindung and Alkynyle mindestens eine C-C Dreifachbindung. Alkynyle können außerdem mindestens eine C-C Doppelbindung aufweisen. Beispiele für geeignete Alkylene sind Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Isopropylen, Isobutylen, sek.-Butylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen. Beispiele für geeignete Alkenyle sind Allyl, Vinyl, Propenyl (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; -CH=CH-CH<sub>3</sub>; -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), 1-, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, 2-Methyl-1- oder 2-Butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 1,3-Butadienyl, 2-Methyl-1,3-butadienyl, 2,3-
- 30
- 35

Dimethyl-1,3-butadienyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Pentenyl and Hexenyl. Beispiele für geeignete Alkynyle sind Ethynyl, Propynyl ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ;  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1-, 2- oder 3-Butynyl, Pentynyl, Hexynyl oder Pent-3-en-1-in-yl, insbesondere Propynyl.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist „Alk“ Alkenyl mit 1-6 C-Atomen, d.h. Methenyl, Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl oder Hexenyl, wobei unabhängig voneinander 1-4 H-Atome durch Hal und/oder OY ersetzt sein können. Es ist besonders bevorzugt, dass „Alk“ Alkenyl mit 1-3 C-Atomen, wobei 1-2 H-Atome durch Hal und/oder OH ersetzt sein können, bedeutet. Ganz besonders bevorzugte Beispiele hierfür sind
- 10 Methenyl, Ethenyl und Propenyl. Es versteht sich, dass die jeweiligen Bedeutungen von „Alk“ unabhängig voneinander in den Radikalen einer erfindungsgemäßen Formel sind.

- Grundgerüst der Formel (I) ist jede generische oder nicht-generische Struktur, an die irgendein Radikal im Sinne der Erfindung, wie z.B. Ar, Het<sup>1</sup> oder Het<sup>2</sup>, gebunden werden
- 15 kann, um zu einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) zu gelangen.

- Der Begriff „Aryl“, „Carboaryl“ oder „Ar“ bezeichnet im Sinne der Erfindung ein mono- oder polyzyklisches aromatisches Kohlenwasserstoffsystem mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, vorzugsweise 4-10, besonders bevorzugt 5-8 C-Atomen, die gegebenenfalls
- 20 substituiert sein können. Der Begriff „Aryl“ schließt solche Systeme ein, in denen der aromatische Zyklus Teil eines bi- oder polyzyklischen gesättigten, teilweise ungesättigten und/oder aromatischen Systems ist, z.B. wenn der aromatische Zyklus an „Aryl“, „Heteroaryl“ oder „Heterocyclyl“ über ein beliebiges Ringmitglied des Arylradikals fusioniert ist. Die Bindung an das Grundgerüst der Formel (I) kann über jedes Ringmitglied der Arylgruppe
- 25 erfolgen. Beispiele für geeignetes „Aryl“ sind Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthracenyl, Indanyl, Indenyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, insbesondere Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m-
- 30 oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonyl-
- 35 phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-,

2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist „Ar“ unsubstituiertes oder ein-,  
 5 zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  
 $-(CY_2)_p-CO-NYY$  oder  $-(CY_2)_p-NY-COY$  substituiertes Phenyl. Es ist besonders bevorzugt,  
 dass „Ar“ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl  
 bedeutet. Es versteht sich, dass die jeweiligen Bedeutungen von „Ar“ unabhängig  
 voneinander in den Radikalen einer erfindungsgemäßen Formel sind.

10

Der Begriff „Heteroaryl“ bezeichnet im Sinne der Erfindung ein 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
 12, 13, 14 oder 15, vorzugsweise 2-9, besonders bevorzugt 5-, 6- oder 7-gliedriges mono-  
 oder polyzyklisches aromatisches Kohlenwasserstoffradikal, das mindestens 1, wenn  
 passend auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome umfasst, insbesondere Stickstoff, Sauerstoff  
 15 und/oder Schwefel, wobei die Heteroatome identisch oder verschieden sind. Die Anzahl  
 der Stickstoffatome ist vorzugsweise 0, 1, 2, 3 oder 4, und die der Sauerstoff- und  
 Schwefelatome ist unabhängig voneinander 0 oder 1. Der Begriff „Heteroaryl“ schließt  
*solche Systeme ein, in denen der aromatische Zyklus Teil eines bi- oder polyzyklischen*  
*gesättigten, teilweise ungesättigten und/oder aromatischen Systems ist, z.B. wenn der*  
 20 *aromatische Zyklus an „Aryl“, „Heteroaryl“ oder „Heterocyclyl“ über ein beliebiges*  
 Ringmitglied des Heteroarylradikals fusioniert ist. Die Bindung an das Grundgerüst der  
 Formel (I) kann über jedes Ringmitglied der Heteroarylgruppe erfolgen, sofern es chemisch  
 sinnvoll erscheint, wobei eine Bindung über die C-Atome bevorzugt ist.

25 „Heteroaryl“ bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-  
 Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-,  
 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-  
 Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder  
 -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl,  
 30 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl,  
 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
 Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
 Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-,  
 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
 35 Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-  
 Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinolinyl, 2-, 4-, 5-,  
 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]-

oxazinyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl, Imidazolyl, Triazinyl, Phthalazinyl, Indolizinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl oder Acridinyl.

- 5 Die heterozyklischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Unsubstituiertes Heteroaryl kann also z.B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)phenyl, oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Es ist bevorzugt, dass „Heteroaryl“ im Rahmen von „Het<sup>1</sup>“ einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterozyklus mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, - (CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OY, - (CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NYY, - (CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOY, - (CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-NYY, - (CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NY-COY oder -SO<sub>2</sub>-Het<sup>2</sup> substituiert sein kann, bedeutet. Es ist besonders bevorzugt, dass „Het<sup>1</sup>“ ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OY oder -SO<sub>2</sub>-Het<sup>2</sup> substituiert sein kann, bedeutet. Es versteht sich, dass die jeweiligen Bedeutungen von „Het<sup>1</sup>“ unabhängig voneinander in den Radikalen einer erfindungsgemäßen Formel sind.

Der Begriff „Heterozyklus“ bezeichnet im Sinne der Erfindung ein mono- oder polyzyklisches System mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 Ringatomen, vorzugsweise 3-14 Ringatomen, besonders bevorzugt 3-10 Ringatomen, umfassend C-Atome und 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, wobei die Heteroatome identisch oder verschieden sind. Das zyklische

System kann gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sein. Der Begriff „Heteroaryl“ schließt solche Systeme ein, in denen der aromatische Zyklus Teil eines bi- oder polyzyklischen gesättigten, teilweise ungesättigten und/oder aromatischen Systems ist, z.B. wenn der aromatische Zyklus an „Aryl“, „Heteroaryl“ oder „Heterocyclyl“ über ein beliebiges Ringmitglied des Heterozyklus fusioniert ist. Die Bindung an das Grundgerüst der Formel (I) kann über jedes Ringmitglied des Heterozyklus erfolgen. Beispiele für geeignete Heterozyklen sind Pyrrolidiny, Thiapyrrolidiny, Piperidiny, Piperazinyl, Oxapiperazinyl, Oxapiperidiny, Oxadiazolyl, Tetrahydrofuryl, Imidazolidiny, Thiazolidiny, Tetrahydropyranyl, Morpholiny, Tetrahydrothiophenyl, Dihydropyranyl.

10

In einer Ausgestaltung der Erfindung ist „Het<sup>2</sup>“ ein einkerniger gesättigter Heterozyklus mit 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A substituiert sein kann. Es ist bevorzugt, dass „Het<sup>2</sup>“ einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 3, 4 oder 5 C-Atomen und 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen bedeutet.

15

Der Begriff „Halogen“, „Halogenatom“, „Halogensubstituent“ oder „Hal“ bezeichnet im Sinne der Erfindung ein oder mehrere Atome von Fluor (F), Brom (Br), Chlor (Cl) oder Iod (I). Die Bezeichnungen „Dihalogen“, „Trihalogen“ und „Perhalogen“ beziehen sich auf zwei, drei oder vier Substituenten, wobei jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe von F, Cl, Br oder I ausgewählt werden kann. „Halogen“ meint vorzugsweise F, Cl oder Br. F und Cl sind besonders bevorzugt, insbesondere wenn die Halogene an einer Alkyl- (Haloalkyl) oder Alkoxygruppe substituiert sind (z.B. CF<sub>3</sub> and CF<sub>3</sub>O).

20

25 Das Radikal R1 bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt A.

Das Radikal R2 bedeutet vorzugsweise H, A, -(CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(YR6)-R7, R7, -Alk-Ar oder -Alk-Het<sup>1</sup>, besonders bevorzugt H, A, -CH(R6)-R7, Het<sup>1</sup> oder -Alk-Het<sup>1</sup>.

30 Das Radikal R3 bedeutet vorzugsweise H oder CN, besonders bevorzugt CN.

Das Radikal R4 bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt A.

Das Radikal R5 bedeutet vorzugsweise Y oder Hal, besonders bevorzugt H oder Hal, ganz besonders bevorzugt Hal.

35

Das Radikal R6 bedeutet vorzugsweise Y,  $-(CY_2)_n-NYY$ ,  $-CO-NYY$  oder  $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ , besonders bevorzugt H,  $-CH_2-NH_2$ ,  $-CO-NH_2$  oder  $-CO-NH-(CH_2)_n-OA$ , ganz besonders bevorzugt H.

5 Das Radikal R7 bedeutet vorzugsweise Ar oder Het<sup>1</sup>.

Das Radikal X bedeutet vorzugsweise O oder eine Einfachbindung.

Der Index m bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 1 oder 2.

10 Der Index n bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 oder 2.

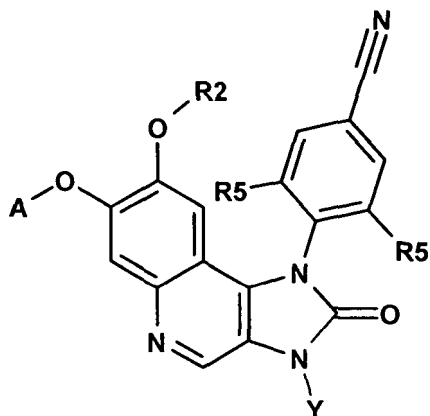
Der Index p bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 0.

Der Index s bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 0 oder 1.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel (I),  
 15 in denen mindestens eines der genannten Radikale eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen hat. Nicht näher bezeichneten Radikale im Kontext einer Ausführungsform der Formel (I), Teilformel davon oder irgendeines Restes daran sollen die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, wie sie hierin offenbart ist, um die Aufgabe der Erfindung zu lösen. Das heißt, dass die genannten Radikale sämtliche ihnen zugeordneten  
 20 Bedeutungen annehmen können, wie sie vor- oder nachstehend beschrieben sind, einschließlich jeglicher bevorzugter Ausführungsformen, ohne auf diese beschränkt zu sein und unabhängig von ihrem Auftreten in einem anderen bestimmten Kontext. Es versteht sich insbesondere, dass jede Ausführungsform eines bestimmten Radikals mit jeder Ausführungsform eines oder mehrerer anderer Radikale kombiniert werden kann.

25

In einer bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung werden Imidazolonylchinolin-Derivate der Teilformel (IA) bereitgestellt



(IA)

worin

R2 Y oder  $-(CY_2)_p-C(YR6)-R7$ ,

R5 Y oder Hal,

R6 Y,  $-(CY_2)_n-NYY$ ,  $-CO-NYY$  oder  $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ ,

5 R7 Ar oder Het<sup>1</sup>,

Y H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

10 Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OY oder  $-SO_2-Het^2$  substituiert sein kann,

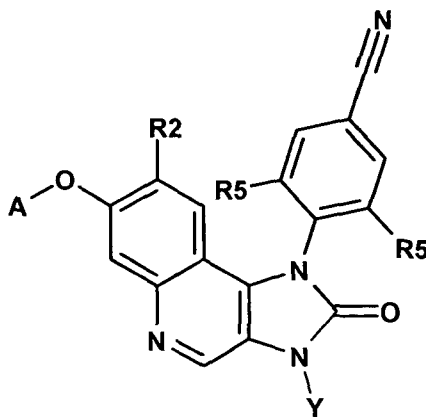
Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 3, 4 oder 5 C-Atomen und 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen,

15 Hal F, Cl, Br oder I, und

n, p unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 In einer anderen bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung werden Imidazolonylchinolin-Derivate der Teilformel (IB) bereitgestellt



(IB)

worin

25 R2 R7,  $-Alk-Ar$  oder  $-Alk-Het^1$ ,

R5 Y oder Hal,

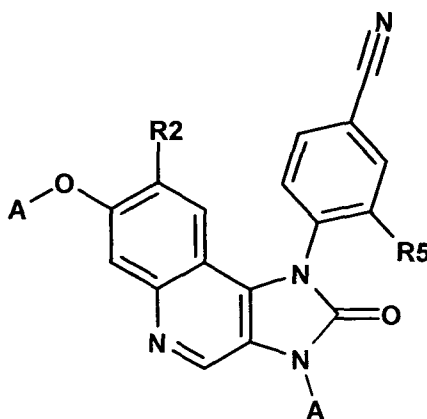
R7  $-(CY_2)_p-Ar$  oder  $-(CY_2)_p-Het^1$ ,

Y H oder A,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,
- Alk Alkenyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, wobei 1 oder 2 H-Atome durch Hal und/oder OH ersetzt sein können,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,
- Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OY oder -SO<sub>2</sub>-Het<sup>2</sup> substituiert sein kann,
- Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 3, 4 oder 5 C-Atomen und 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I, und
- p unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
- und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung werden Imidazolonylchinolin-Derivate der Teilformel (IB-1) bereitgestellt



(IB-1)

20 worin

R2 R7, -Alk-Ar oder -Alk-Het<sup>1</sup>,

R5 Hal,

R7 Ar oder Het<sup>1</sup>,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei

25

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Alk Alkenyl mit 1 oder 2 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,

Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal oder A oder substituiert sein kann, und

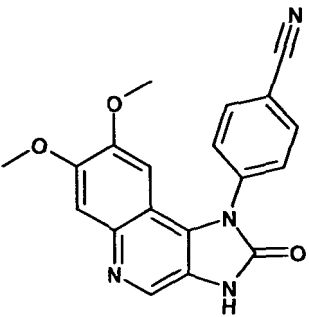
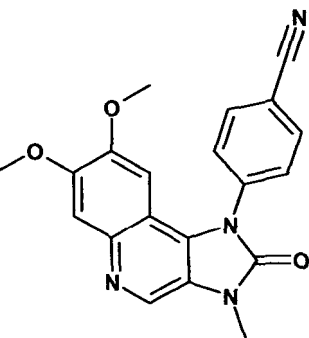
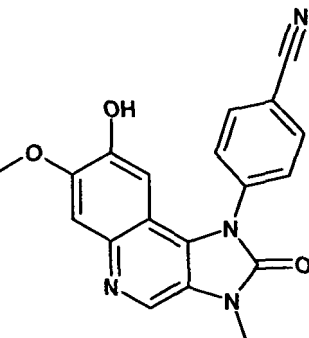
Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

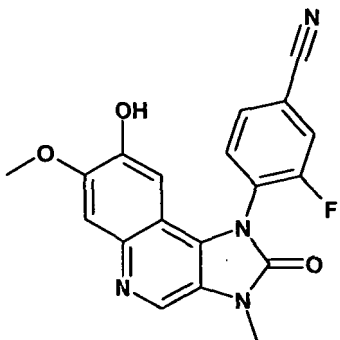
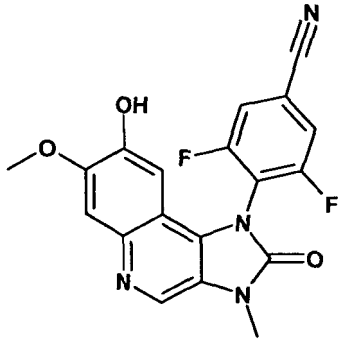
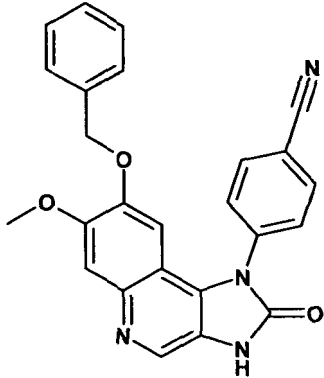
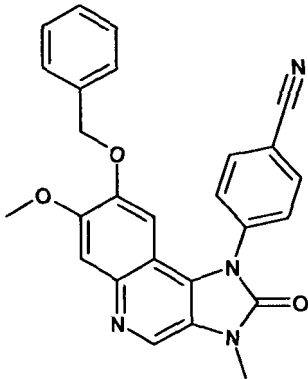
- 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

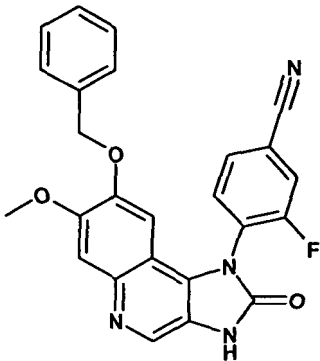
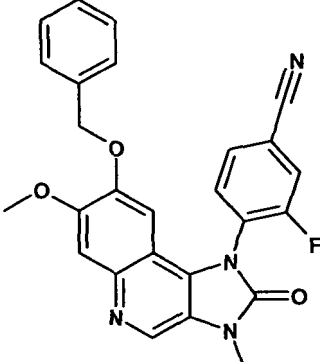
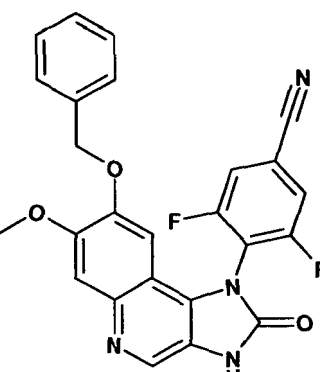
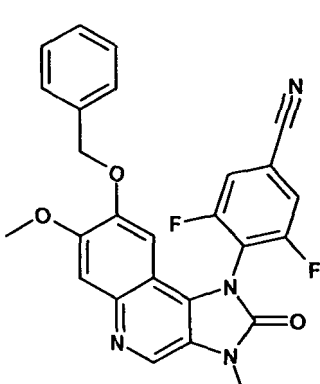
Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formeln (I), (IA), (IB) und (IB-1) die in Tabelle 1 zusammengestellt sind.

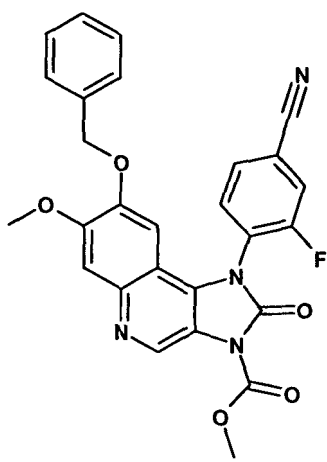
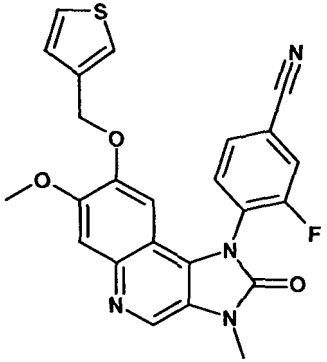
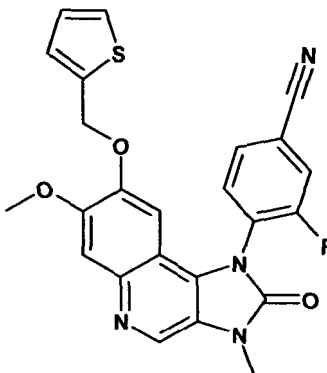
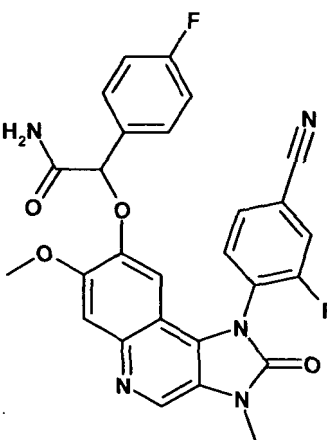
10

Tab. 1: Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formeln (I), (IA), (IB) und (IB-1) und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen

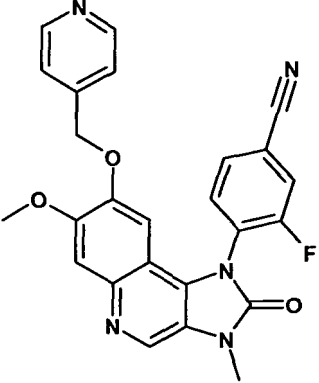
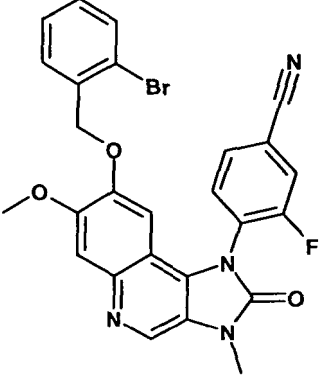
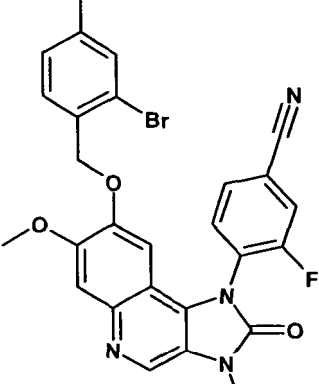
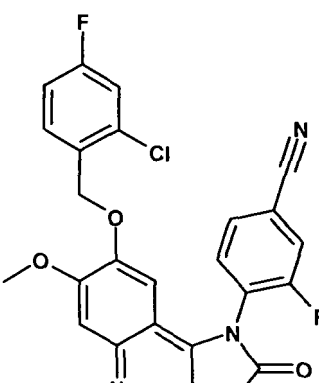
|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |   |
| 2 |  |
| 3 |  |

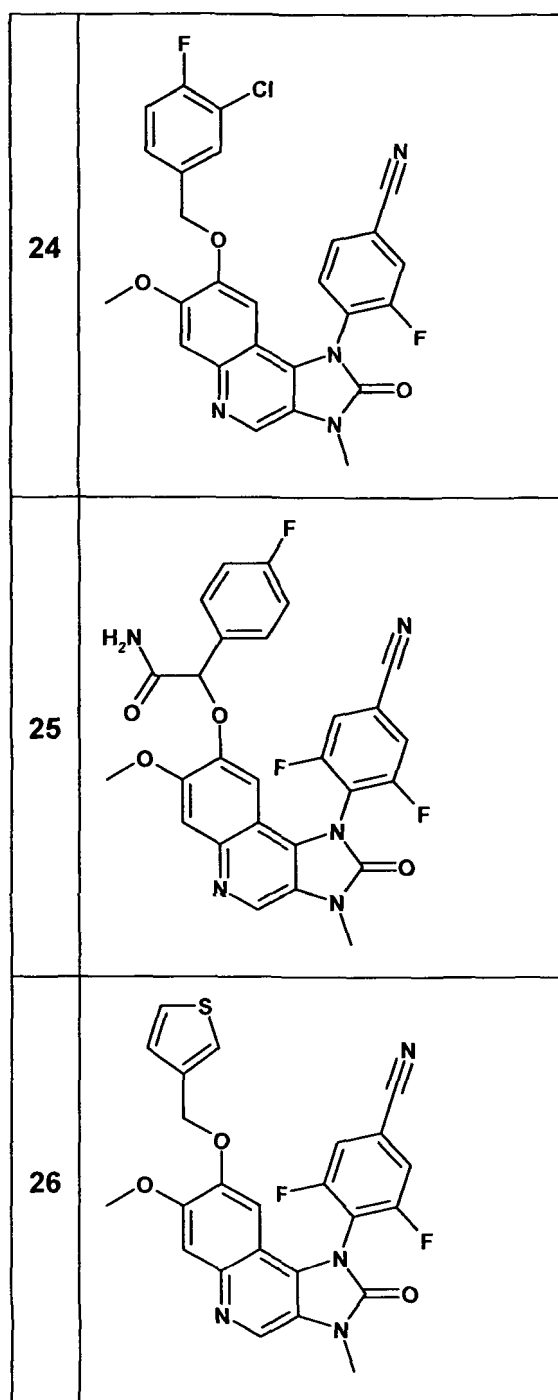
|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |    |
| 5 |    |
| 6 |  |
| 7 |  |

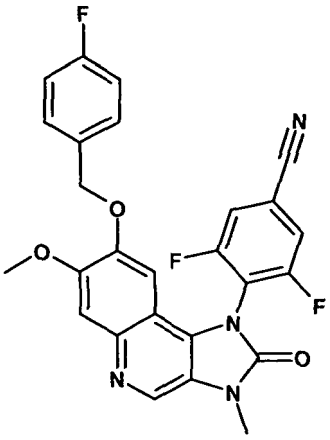
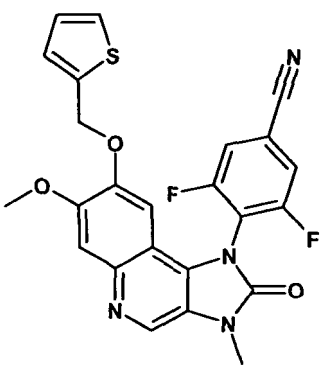
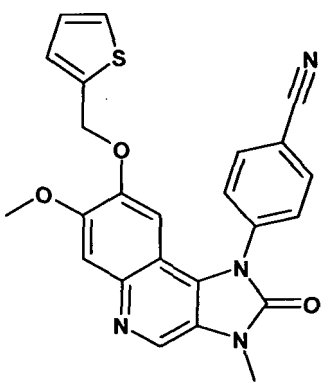
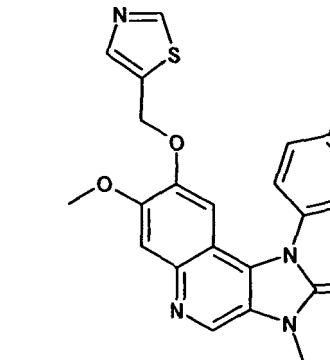
|    |                                                                                                                                                              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  |  <chem>COc1cc(OCc2ccccc2)cc3c1nc4c3[nH]c(=O)n4c5cc(F)cc(C#N)c5</chem>      |
| 9  |  <chem>COc1cc(OCc2ccccc2)cc3c1nc4c3n(C)c(=O)n4c5cc(F)cc(C#N)c5</chem>     |
| 10 |  <chem>COc1cc(OCc2ccccc2)cc3c1nc4c3[nH]c(=O)n4c5cc(F)c(C#N)c(F)c5</chem> |
| 11 |  <chem>COc1cc(OCc2ccccc2)cc3c1nc4c3n(C)c(=O)n4c5cc(F)c(C#N)c(F)c5</chem> |

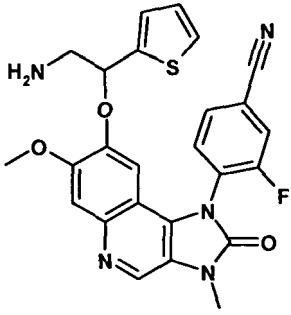
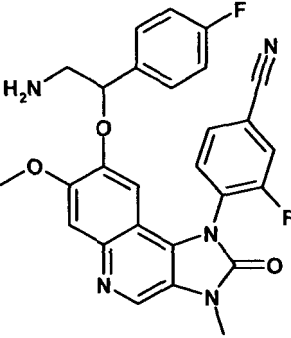
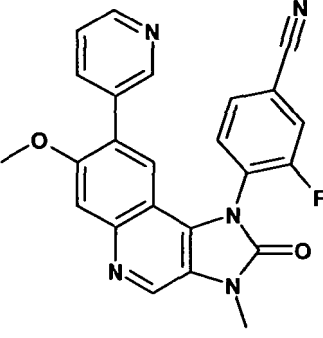
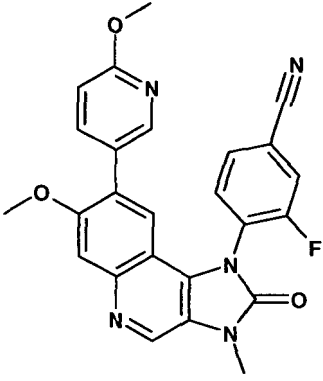
|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |   |
| 13 |   |
| 14 |  |
| 15 |  |

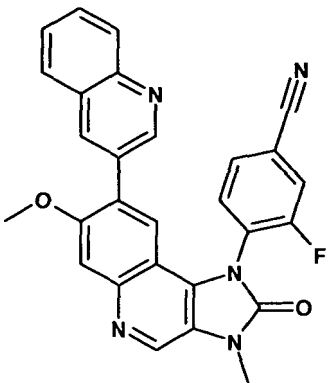
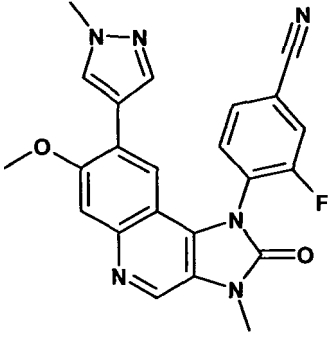
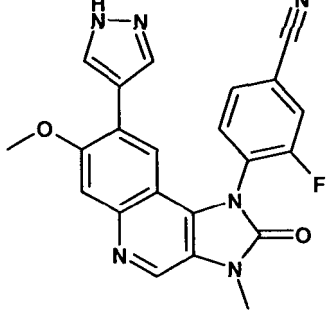
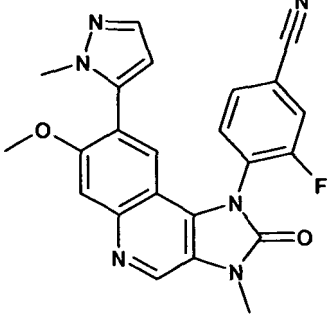


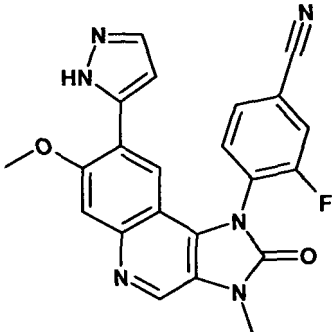
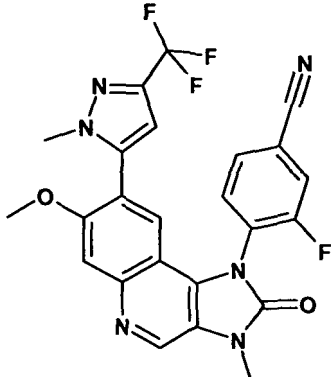
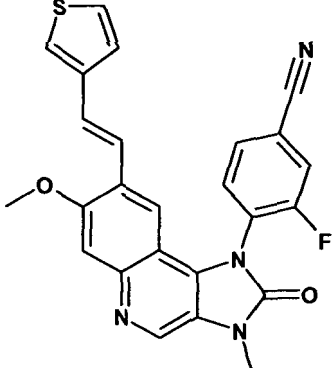
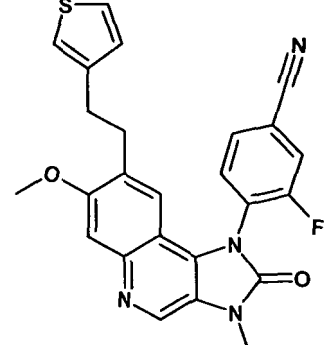
|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 |    |
| 21 |   |
| 22 |  |
| 23 |  |

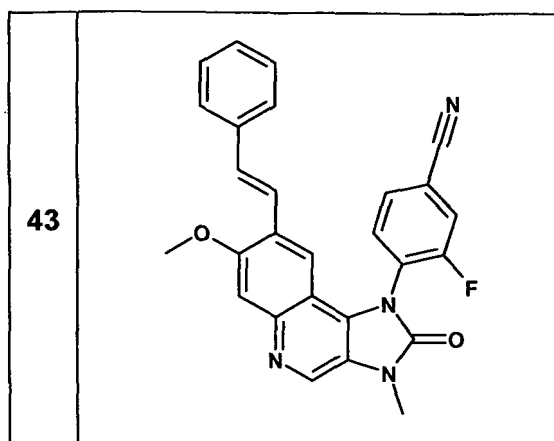


|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    |
| 28 |   |
| 29 |  |
| 30 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |    |
| 32 |    |
| 33 |  |
| 34 |  |

|    |                                                                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 |  <chem>CN1C(=O)N2C(=C1)c3cc4c(nc3cc2OC)c5ccc6nc7ccccc7cc6n5</chem> |
| 36 |  <chem>CN1C(=O)N2C(=C1)c3cc4c(nc3cc2OC)c5cc6nn[nH]6cc5</chem>     |
| 37 |  <chem>CN1C(=O)N2C(=C1)c3cc4c(nc3cc2OC)c5cc6[nH]nn6cc5</chem>    |
| 38 |  <chem>CN1C(=O)N2C(=C1)c3cc4c(nc3cc2OC)c5cc6nn[nH]6cc5</chem>    |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |    |
| 40 |   |
| 41 |  |
| 42 |  |



Die Verbindungen der Formel (I) und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standard-

5 werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben und/oder Fachmann bekannt sind, sowie unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

- 10 Die Reaktionszeit liegt je nach angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen -15°C und 150°C, normalerweise zwischen 10°C und 100°C, besonders bevorzugt zwischen 20°C und 70°C.

Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und in der Regel in Gegenwart eines

15 säurebindenden Mittels, vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin, Chinolin, Piperidin oder Diethanolamin. Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein. Als Basen eignen sich

20 Metalloxide, wie z.B. Aluminiumoxid, Alkalimetallhydroxide (darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid), Erdalkalimetallhydroxide (z.B. Bariumhydroxid und Calciumhydroxid) und Alkalimetallalkoholate (z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat).

Als inerte Lösungsmittel eignen sich u.a. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether,

25 Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie

Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),

Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie

Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril;

Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie

- 5 Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol;  
Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugt  
sind Glykolether, wie Ethylenglykolmonomethylether, THF, Dichlormethan und/oder DMF.

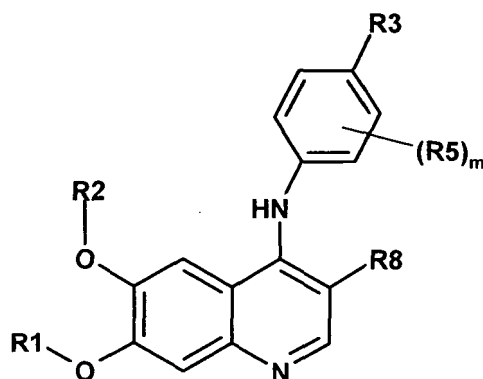
Das Verfahren und die anschließende Aufarbeitung des Reaktionsgemisches können

- 10 grundsätzlich als Batch-Reaktion oder in kontinuierlicher Reaktionsweise durchgeführt  
werden. Die kontinuierliche Reaktionsweise umfasst z.B. die Reaktion in einem  
kontinuierlichen Rührkesselreaktor, einer Rührkesselkaskade, einem Schlaufen- oder  
Querstromreaktor, einem Strömungsrohr oder in einem Mikroreaktor. Die Aufarbeitung der  
Reaktionsgemische erfolgt wahlweise, je nach Bedarf, durch Filtration über feste Phasen,  
15 Chromatographie, Separation zwischen unmischbaren Phasen (z. B. Extraktion),  
Adsorption an festen Trägern, Abdestillieren von Lösungsmitteln und/oder azeotropen  
Gemischen, selektive Destillation, Sublimation, Kristallisation, Co-Kristallisation oder durch  
Nanofiltration an Membranen.

- 20 Die Verbindungen der Formel (I) können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine  
Verbindung der Formel (II) umsetzt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist damit auch  
ein Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I), Teilformeln davon und/oder  
ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, mit den folgenden Schritten:

25

- (a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



(II)

worin

30

R1

A,

R2 A oder  $-(CH_2)_p-(CH_2)_s-Ar$ ,

R3 CN,

R5 Hal,

R8  $NH_2$ ,

5 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I, und

10 m, p, s unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten,

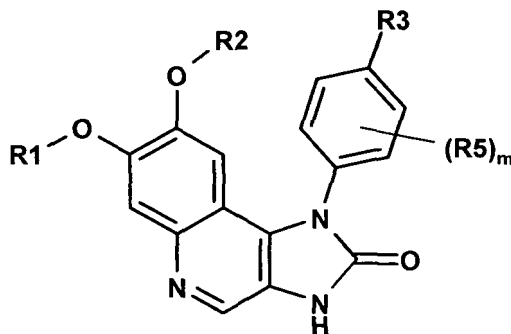
vorzugsweise worin

R8  $NO_2$  oder NYY bedeutet, besonders bevorzugt NYY, und

15 R1, R2, R3, R5, R6, R7, Y, A, Alk, Ar, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> und Hal sowie m, n, p und s die oben in Formel (I) angegebene Bedeutung aufweisen,

in einem Lösungsmittel mit einem Carbonsäurehalogenid und mit einer organischen Base, vorzugsweise Hünigbase,

20 unter Erhalt von Verbindungen der Teilformel (IC)



(IC)

worin R1, R2, R3, R5 und m die oben in Formel (II) angegebene Bedeutung aufweisen,

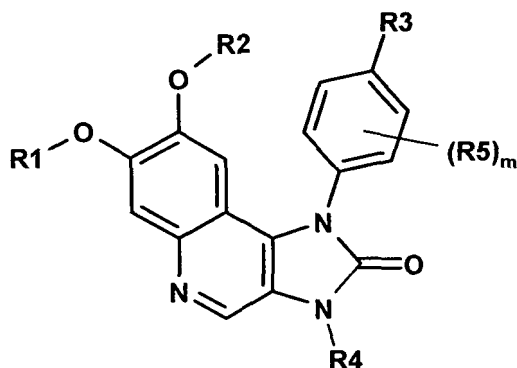
25

und gegebenenfalls

(b') Umsetzen der Verbindungen der Teilformel (IC) mit einer Verbindung Hal-R4, worin R4 und Hal die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

30

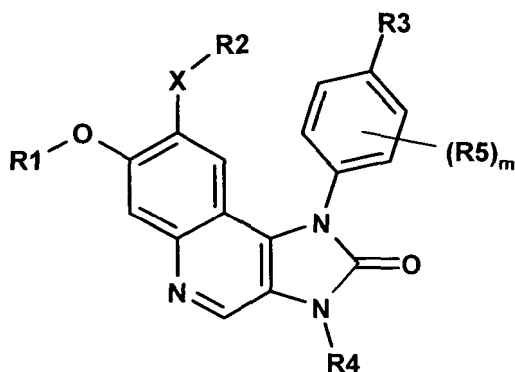
unter Erhalt von Verbindungen der Teilformel (ID)



(ID)

worin R1, R2, R3, R5 und m die die oben in Formel (II) angegebene Bedeutung aufweisen, und R4 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

(b'') Umwandeln von R1, -OR2, R3, R4 und/oder R5 der Verbindungen der Teilformel (ID) und/oder Addition von mindestens einem R5 mit der oben angegebenen Bedeutung zum Phenylring der Verbindungen der Teilformel (ID) unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I)



(I)

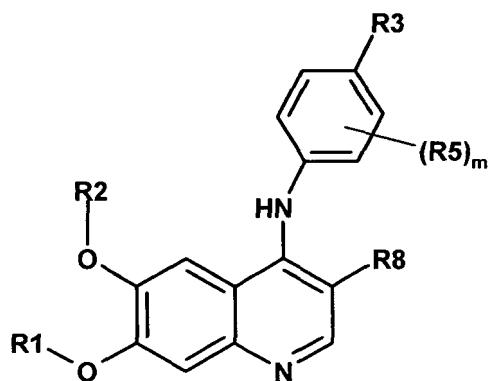
worin R1, R2, R3, R4, R5, X und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

und/oder

(b''') Umwandeln einer Base oder Säure der Verbindungen der Formel (I) oder Teilformeln (IC) oder (ID) in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Es versteht sich hierbei im Sinne der Erfindung, dass ein Radikal durch Verweis auf „die oben angegebene Bedeutung“ ohne nähere Spezifizierung derselben sämtliche im bisherigen Verlauf der Beschreibung genannte Bedeutungen für das entsprechende Radikal annehmen kann.

Die Erfindung betrifft auch Zwischenverbindungen der Formel (II)



(II)

worin

- 5 R8 NO<sub>2</sub> oder NYY bedeutet, und  
R1, R2, R3, R5, Y und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
und/oder ihre Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.

- 10 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Zwischen-  
verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, worin

R1 A,

R2 A oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Ar,

R3 CN,

- 15 R5 Hal,

R8 NH<sub>2</sub>,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei  
unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

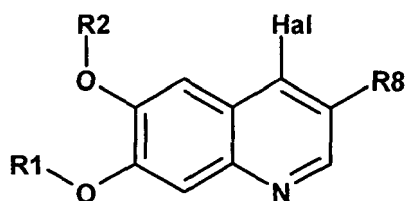
- 20 Hal F, Cl, Br oder I, und

m, p, s unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten,

und/oder ihre Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen  
in allen Verhältnissen.

- 25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zum Herstellen von Zwischen-  
verbindungen der Formel (II) und/oder ihrer Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere,  
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, mit den folgenden Schritten:

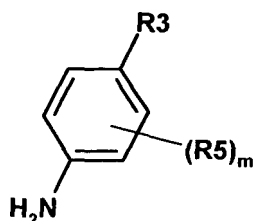
(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III)



(III)

worin R1, R2, R8 und Hal die in oben angegebene Bedeutung aufweisen,

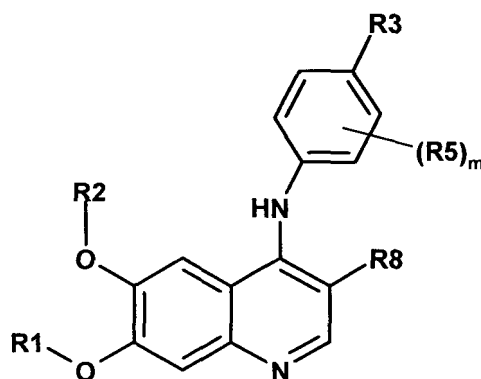
5 mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

worin R3, R5 und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10 unter Erhalt von Verbindungen der Formel (II)



(II)

worin R1, R2, R3, R5, R8 und m die in oben angegebene Bedeutung aufweisen.

15 und gegebenenfalls

(b) Umwandeln einer Base oder Säure der Verbindungen der Formel (II) in eines ihrer Salze.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach  
 20 an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Verbindungen der Formeln (III) und  
 (IV) können nach bekannten Methoden bereitgestellt werden. Fall gewünscht, können die  
 Ausgangsstoffe in-situ gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht

isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt. Es ist ebenso möglich, die Reaktion schrittweise durchzuführen.

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel (I) sowie ihrer Teilformeln werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindungen eine Carbonsäuregruppe enthalten, lässt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, dass man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide (z.B. Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid), Erdalkalimetallhydroxide (z.B. Bariumhydroxid und Calciumhydroxid), Alkalimetallalkoholate (z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat) sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Eine Base der Formeln (I) und (II) sowie deren Teilformeln kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, und Eindampfen im Anschluss. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Halogenwasserstoffe (z.B. Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff), andere Mineralsäuren und ihre entsprechenden Salzen (z.B. Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen), Alkyl- und Monoarylsulfonaten (z.B. Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat) sowie andere organische Säuren und ihre entsprechenden Salze (z.B. Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen. Salze mit physiologisch bedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel (I) verwendet werden.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, dass unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel (I) in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann diesem Wirkstoff auch erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in Bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Da sich die pharmazeutische

Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der Verbindungen der Formel (I) unterscheiden kann, mag es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder bereits das Zwischenprodukt in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Es wurde überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Hemmung von Serin-Threonin-Proteinkinasen bewirken. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft deshalb die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Teilformeln davon und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Hemmung von Serin-Threonin-Proteinkinasen, vorzugsweise PIKK und/oder ATM, besonders bevorzugt DNA-PK. Der Begriff „Hemmung“ bezieht sich auf jede Verringerung der Aktivität, die auf der Wirkung der spezifischen erfindungsgemäßen Verbindungen basiert, indem letztere in der Lage sind, mit dem Zielmolekül derart zu interagieren, dass eine Erkennung, Bindung und Blockierung ermöglicht wird. Die Verbindungen zeichnen sich durch hohe Affinität zu wenigstens einer Serin-Threonin-Proteinkinasen aus, wodurch eine verlässliche Bindung und vorzugsweise vollständige Blockade der Kinaseaktivität sichergestellt wird. Die Verbindungen sind besonders bevorzugt mono-spezifisch, um eine ausschließliche und unmittelbare Erkennung der ausgewählten Kinase zu garantieren. Der Begriff der „Erkennung“ bezieht sich hierbei auf jede Art der Wechselwirkung zwischen der Verbindung und den genannten Zielmolekülen, insbesondere kovalente oder nicht-kovalente Bindungen, wie z.B. eine kovalente Bindung, hydrophobe/ hydrophile Wechselwirkungen, van der Waals'sche Kräfte, Ionenbeziehung, Wasserstoffbrücken, Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen, Basenpaarungen von Nukleotiden oder Wechselwirkungen zwischen Epitop und Antikörper-Bindungsstelle.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den hierin beschriebenen Tests nachweisbar ist, wie z.B. auf Enzymen basierenden Assays. Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (Campos-González & Glenney (1992) JBC 267: 14535). Zur Identifi-

kation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation Proximity Assay (Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7: 11) und dem FlashPlate Assay werden die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenz-polarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 191). Andere nicht-radioaktive ELISA-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszens nachweisbar.

Die vorgenannte Verwendung der Verbindungen kann in in-vitro oder in-vivo Modellen geschehen. Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in-vitro bestimmt werden.

Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer inkubiert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Zellproliferation, Zellvitalität oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche.

Zum Testen in-vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die Menge der nach der Behandlung zurückbleibenden Zellen wird dann bestimmt. Die Verwendung in-vitro erfolgt insbesondere an Proben von Säugerspezies, die an Krebs, Tumoren, Metastasen, Störungen der Angiogenese, retroviralen Erkrankungen, Immunerkrankungen und/oder pathogenen Alterungsprozessen leiden. Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, insbesondere Menschen, aber auch Nagetieren (einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern), Kaninchen, Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Das Testen mehrerer spezifischer Verbindungen ermöglicht die Auswahl des Wirkstoffs, der am besten für die Behandlung des Patienten geeignet erscheint. Die in-vivo Dosis der gewählten Verbindung wird vorteilhaft auf die Suszeptibilität der Kinase und/oder Schwere der Erkrankung des Patienten mit Blick auf die in-vitro Daten abgestimmt, wodurch die therapeutische Wirksamkeit merklich erhöht ist. Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte

Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die nachfolgende Lehre der Erfindung und deren Ausführungsformen betreffend die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) für die Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle ist

5 gültig und ohne Einschränkungen auf die Verwendung der Verbindungen zur Hemmung der Kinaseaktivität anwendbar, sofern es sinnvoll erscheint.

Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z.B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im

10 Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden. In derartigen Tests zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch  $IC_{50}$ -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird. Die Kinase wird insbesondere zu 50 % gehemmt, wenn die Konzentration der

15 Verbindungen kleiner als 1  $\mu M$  ist, vorzugsweise gleich oder kleiner als 0,5  $\mu M$ , besonders bevorzugt kleiner als 0,1  $\mu M$ . Diese Konzentration wird als  $IC_{50}$ -Wert bezeichnet.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Arzneimittel umfassend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. Teilformeln davon und/oder ihre physiologisch unbedenklichen

20 Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Noch ein Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend als Wirkstoff eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel (I) bzw. Teilformeln davon und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhält-

25 nissen, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

Ein „Arzneimittel“, „Medikament“ sowie eine „pharmazeutische Zusammensetzung“ oder „pharmazeutische Formulierung“ ist hierbei jedes Mittel, welches in der Prophylaxe, Therapie, Verlaufskontrolle oder Nachbehandlung von Patienten eingesetzt werden kann,

30 die zumindest zeitweise eine pathogene Modifikation des Gesamtzustandes bzw. des Zustandes einzelner Teile des Patientenorganismus zeigen, vorzugsweise infolge von Krebs, Tumoren, Metastasen, Störungen der Angiogenese, retroviralen Erkrankungen, Immunerkrankungen und/oder beschleunigten Alterungsprozessen, besonders bevorzugt infolge von Krebs, Tumoren, Metastasen und/oder Störungen der Angiogenese.

Um die protektive oder therapeutische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhöhen, können pharmazeutisch verträgliche Adjuvantien zugesetzt werden. Im Sinne der

Erfindung ist jede Substanz, die mit den Verbindungen gemäß der Erfindung eine Wirkung ermöglicht, verstärkt oder modifiziert, ein „Adjuvans“. Bekannte Adjuvantien sind z.B. Aluminiumverbindungen, wie z.B. Aluminiumhydroxid oder Aluminiumphosphat, Saponine, wie z.B. QS 21, Muramyl-dipeptid oder Muramyl-tripeptid, Proteine, wie z.B. Gamma-interferon oder TNF, MF 59, Phosphatidylcholin, Squalen oder Polyole. Ebenfalls kann die Co-Applikation von Ei-Albumin in komplettem Freund'schen Adjuvans eine gesteigerte zellvermittelte Immunität hervorrufen und somit die Wirkung gebildeter neutralisierender Antikörper unterstützen. Des Weiteren kann DNA, die eine immunstimulatorische Eigenschaft hat, oder die ein Protein mit Adjuvanseffekt kodiert, wie z.B. ein Cytokin, parallel oder in einem Konstrukt appliziert werden.

Das Einbringen des pharmazeutischen Mittels in eine Zelle respektive einen Organismus kann erfindungsgemäß auf jede Art und Weise geschehen, die es ermöglicht, dass die Kinasen mit den in der Zusammensetzung enthaltenen Verbindungen in Kontakt gebracht werden, infolgedessen eine Antwort induziert wird. Das pharmazeutische Mittel der vorliegenden Erfindung kann oral, transdermal, transmucosal, transurethral, vaginal, rektal, pulmonal, enteral und/oder parenteral angewendet werden. Die gewählte Art der Verabreichung richtet sich nach der Indikation, der zu verabreichenden Dosis, Individuumspezifischen Parametern etc. Insbesondere ermöglichen die verschiedenen Arten der Verabreichung eine ortsspezifische Therapie, die Nebenwirkungen minimiert und die Wirkstoffdosis verringert. Ganz besonders bevorzugte Injektionen sind die intradermale, subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion. Die Applikation kann z.B. mit Hilfe so genannter Impfpistolen oder mittels Spritzen geschehen. Es ist auch möglich, die Substanz als Aerosol bereitzustellen, welches von dem Organismus, bevorzugt einem humanen Patienten, inhaliert wird.

Die Darreichungsformen des pharmazeutischen Mittels werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise eingesetzten Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Grundsätzlich können also pharmazeutisch annehmbare und dem Fachkundigen bekannte Exzipienten einen Teil des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels bilden, wobei die Menge des Exzipientenmaterials, die mit dem Wirkstoff kombiniert wird, um eine Einzeldosierung herzustellen, in Abhängigkeit vom zu behandelnden Individuum und der Art der Verabreichung variiert. Diese pharmazeutisch verträglichen Zusätze umfassen Salze, Puffer, Füllstoffe, Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien, Lösungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Tablettenüberzüge, Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Stellmittel und der-

gleichen. Beispiele für solche Exzipienten sind Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglycol, Polyethylenglycol, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate, wie z.B. Laktose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk und Vaseline.

- 5 Die pharmazeutische Formulierung kann als Tablette, Filmtablette, Dragee, Lutschtablette, Kapsel, Pille, Pulver, Granulat, Sirup, Saft, Tropfen, Lösung, Dispersion, Suspension, Suppositor, Emulsion, Implantat, Creme, Gel, Salbe, Paste, Lotion, Serum, Öl, Spray, Aerosol, Kleber, Pflaster oder Verband vorliegen. Als orale Darreichungsform werden vorzugsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Lutschtabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, 10 Granulate, Sirupe, Säfte, Tropfen, Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen – auch als Depotform – zubereitet. Des Weiteren sind parenterale Arzneiformen, wie z.B. Suppositorien, Suspensionen, Emulsionen, Implantate oder Lösungen, in Betracht zu ziehen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen. Zur topischen Applikation wird der Arzneimittelwirkstoff mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, wie 15 z.B. mikrokristalliner Cellulose, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, wie z.B. Feuchtigkeits-spendern, zu auf die Haut auftragbaren festen Formulierungen, wie z.B. Cremes, Gelen, Salben, Pasten, Pulver oder Emulsionen bzw. zu auf die Haut auftragbaren flüssigen Formulierungen, wie z.B. Lösungen, Suspensionen, Lotionen, Seren, Ölen, Sprays oder Aerosole in üblicher Weise formuliert. Vorzugsweise liegt das pharmazeutische Mittel als 20 Injektionslösung vor. Für die Herstellung der Injektionslösung können wässrige Medien, wie z.B. destilliertes Wasser oder physiologische Salzlösungen verwendet werden, wobei letztere saure und basische Additionssalze einschließen. Das pharmazeutische Mittel kann auch als feste Zusammensetzung, beispielsweise im lyophilisierten Zustand vorliegen, und dann durch Zugabe eines auflösenden Mittels, wie z.B. destilliertes Wasser, vor der 25 Verwendung bereitete werden. Die Grundlagen der Herstellung von Lyophilisaten sind dem Fachmann vertraut.

- Die Konzentration der aktiven Verbindung in der Formulierung kann 0,1 bis 100 Gewichtsprozent betragen. Entscheidend ist, dass die pharmazeutische Zusammensetzung als 30 Wirkstoff eine effektive Menge der Verbindung zusammen mit den pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen umfasst. Die Begriffe „effektive Menge“ oder „wirksame Dosis“ werden hierin austauschbar verwendet und bezeichnen eine Menge des pharmazeutischen Wirkstoffs, die eine prophylaktisch oder therapeutisch relevante Wirkung auf eine Krankheit oder pathologische Veränderung in Zelle, Gewebe, Organ oder Säuger hat. Eine 35 „prophylaktische Wirkung“ verhindert das Ausbrechen einer Krankheit oder sogar die Infektion mit einem Pathogen nach dem Eindringen einzelner Vertreter derart, dass deren nachfolgende Ausbreitung stark verringert wird oder sie sogar vollständig inaktiviert

werden. Eine „prophylaktische Wirkung“ umfasst auch die Erhöhung der normalen physiologischen Funktion. Eine Prophylaxe ist insbesondere ratsam, wenn ein Individuum Veranlagungen für den Ausbruch der vorgenannten Krankheiten aufweist, wie z.B. eine familiäre Vorbelastung, einen Gendefekt oder eine kürzlich überstandene Krankheit. Eine

5 „therapeutisch relevante Wirkung“ befreit teilweise oder vollständig von einem, mehreren oder allen Krankheitssymptomen oder führt zur teilweisen oder vollständigen Rückkehr eines, mehrerer oder aller physiologischer oder biochemischer Parameter, die mit der Krankheit oder pathologischen Veränderung in Zusammenhang stehen oder ursächlich dafür sind, in den Normalzustand. Auch wird die Verlaufskontrolle als Art der therapeu-

10 tischen Behandlung verstanden, wenn die Verbindungen in bestimmten Intervallen verabreicht werden, z.B. um die Symptome einer Krankheit vollständig zu beseitigen. Die jeweilige Dosis bzw. der Dosisbereich für die Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen ist groß genug, um den gewünschten prophylaktischen oder therapeutischen Effekt der Induktion einer biologischen oder medizinischen Antwort zu erreichen. Im Allgemeinen wird

15 die Dosis mit dem Alter, der Konstitution und dem Geschlecht des Patienten variieren sowie die Schwere der Erkrankung berücksichtigen. Es versteht sich, dass die spezifische Dosis, Häufigkeit und Dauer der Verabreichung darüber hinaus von einer Vielzahl an Faktoren abhängen, wie z.B. der Zielsteuerungs- und Bindungsfähigkeit der Verbindungen, Ernährungsgewohnheiten des zu behandelnden Individuums, Art der Verabreichung,

20 Ausscheidungsrate und Kombination mit anderen Medikamenten. Die individuelle Dosis kann sowohl in Bezug auf die primäre Erkrankung als auch in Bezug auf das Eintreten eventueller Komplikationen eingestellt werden. Die exakte Dosis ist durch einen Fachmann mit bekannten Mitteln und Methoden feststellbar. Diese Lehre der Erfindung ist gültig und ohne Einschränkungen auf die pharmazeutische Zusammensetzung umfassend die

25 Verbindungen der Formel (I) anwendbar, sofern es sinnvoll erscheint.

In einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen in einer Dosis von 0,01 mg bis 1 g pro Dosierungseinheit verabreicht, vorzugsweise zwischen 1 bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 bis 100 mg. Die tägliche Dosierung liegt insbesondere zwischen

30 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Zur Unterstützung der medizinischen Wirkung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in einer Ausgestaltung der Erfindung auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe umfassen, wobei eine gleichzeitige oder aufeinander folgende Verabreichung denkbar ist.

35 Die therapeutische Wirkung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann beispielsweise darin bestehen, dass durch die Hemmung der DNA-PK als erwün-

schter Nebeneffekt bestimmte Antikrebsmittel besser wirken oder durch die Verminderung der Dosis die Anzahl der Nebenwirkungen dieser Medikamente reduziert wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Antikrebsmittel kombiniert. Wie hier verwendet, 5 betrifft der Begriff „Antikrebsmittel“ jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs, Tumoren, Metastasen und/oder Störungen der Angiogenese zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird. Das Antikrebsmittel ist besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Cytokine, Chemokine, pro-apoptotische Mittel, Interferone, radioaktive 10 Verbindungen, Östrogenrezeptor-Modulatoren, Androgenrezeptor-Modulatoren, Retinoidrezeptor-Modulatoren, Zytotoxika, Zytostatika, Prenyl-Proteintransferase-Hemmer und Angiogenese-Hemmer oder Kombinationen davon. Es ist bevorzugt, dass das Antikrebsmittel den Nukleinsäure- und/oder Proteinstoffwechsel, die Zellteilung, DNA-Replikation, Purin-, Pyrimidin- und/oder Aminosäure-Biosynthese, Genexpression, mRNA- 15 Prozessierung, Proteinsynthese, Apoptose oder Kombinationen davon verändert, insbesondere abschwächt.

Die Erfindung kann auch als Kit praktiziert werden, der die erfindungsgemäßen Verbindungen enthält. Das Kit besteht aus getrennten Packungen von (a) einer wirksamen 20 Menge einer Verbindung der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Wirkstoffs. Das Kit enthält geeignete Behälter, wie z.B. Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Kit kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame 25 Menge an einer Verbindung der Formel (I) und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt. Das Kit der Erfindung kann auch einen Artikel beinhalten, der schriftliche Anweisungen enthält oder den Anwender auf schriftliche Anweisungen hinweist, 30 die den Umgang mit den Verbindungen der Erfindung erläutern.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Teilformeln und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Prophylaxe, Therapie und/oder 35 Verlaufskontrolle von Erkrankungen verwendet, die durch die Aktivität von Serin-Threonin-Proteinkinasen hervorgerufen, vermittelt und/oder verbreitet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)

bzw. deren Teilformeln und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Erkrankungen, die durch die Aktivität von Serin-Threonin-Proteinkinasen hervorgerufen, vermittelt und/oder verbreitet werden. Erfindungsgemäß sind Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Teilformeln und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung in der Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Erkrankungen geeignet, die durch Aktivität von Serin-Threonin-Proteinkinasen hervorgerufen, vermittelt und/oder verbreitet werden. Zur Identifizierung eines entsprechenden Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen sind geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt worden, z.B. Zellkulturmodelle (Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783) und Modelle transgener Tiere (White et al. (2001) Oncogene 20: 7064). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95). Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden. Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Erkrankungen, die von Signalwegen mit Beteiligung von Serin-Threonin-Proteinkinasen abhängig sind.

Erfindungsgemäß sind die Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Teilformeln und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung in der Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Krebs, Tumoren, Metastasen, Störungen der Angiogenese, retroviralen Erkrankungen und/oder Immunerkrankungen geeignet, insbesondere Krebs, Tumoren, Metastasen und/oder Störungen der Angiogenese. Erfindungsgemäß sind die Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Teilformeln und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, auch zur Verwendung bei der Verlangsamung von Alterungsprozessen geeignet, wobei die Verlangsamung anhand des Vergleichs der Lebenspanne des behandelten Wirts oder dessen Zellen, Zellkulturen, Geweben oder Organen mit entsprechenden Positiv- oder Negativkontrollen und/oder Statistiken erfolgt.

Es versteht sich, dass auch der Wirt der pharmazeutischen Verbindungen in den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen ist.

Der Tumor ist insbesondere ausgewählt aus der Gruppe von Erkrankungen von  
5 Plattenepithel, Blase, Magen, Nieren, Kopf, Hals, Ösophagus, Gebärmutterhals, Schilddrüse, Darm, Leber, Gehirn, Prostata, Urogenitaltrakts, lymphatisches System, Kehlkopf, Lunge, Haut, Blut und Immunsystem, und/oder der Krebs ist ausgewählt aus der Gruppe von Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastom, Darmkarzinom, Brustkarzinom, akute myelotische  
10 Leukämie, chronische myelotische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, Hodgkin-Lymphom und non-Hodgkin-Lymphom.

Eine weitere Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Radiotherapie und/oder mit mindestens einem weiteren  
15 Wirkstoff, vorzugsweise in Kombination mit Radiotherapie und/oder einem Antikrebsmittel. Technische Bestrahlungsmethoden, die klinisch Verwendung finden, umfassen vorzugsweise Photonenbestrahlung (klassische, elektromagnetische Röntgen-/Gamma-Strahlung), Protonenbestrahlung, Schwerionenbestrahlung (ionisierter Kohlenstoff) sowie Neutronenbestrahlung, ohne hierauf beschränkt zu sein. Dem Fachmann sind diese  
20 Radiotherapien und weitere geeignete Bestrahlungstherapien im Sinne der Erfindung bekannt, wie z.B. aus Herrmann et al. (2006) Klinische Strahlenbiologie, Elsevier München, 4. Auflage, 67-68; Bhide & Nutting (2010) BMC Medicine 8: 25; Choi & Hung (2010) Current Urology Reports 11(3): 172. Als häufigste Anwendung ist die Photonenbestrahlung technisch durch die Verfahren IMRT (Intensitäts-modulierte Radiotherapie) sowie durch  
25 bildgebende Verfahren (dreidimensional konforme Radiotherapie) bei der Bestrahlungsplanung und -durchführung zur möglichst exakten Fokussierung verfeinert worden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erzielen bei existierenden Krebs-Chemotherapien und Bestrahlungen synergistische Effekte und/oder stellen die Wirksamkeit existierender Krebs-Chemotherapien und Bestrahlungen wieder her. Die  
30 synergistische Wirkung der Hemmung von VEGF in Kombination mit Radiotherapie ist im Stand der Technik beschrieben (WO 00/61186). Als weitere Arzneimittelwirkstoffe sind besonders solche Chemotherapeutika bevorzugt, die die Angiogenese hemmen und dadurch das Wachstum und die Verbreitung von Tumorzellen inhibieren. Beispiele hierfür sind VEGF-Rezeptorinhibitoren, beinhalten Ribozyme und Antisense, die auf VEGF-  
35 Rezeptoren gerichtet sind, sowie Angiostatin und Endostatin. Weitere Beispiele antineoplastischer Agenzien, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, beinhalten im Allgemeinen alkylierende

Agenzien, Antimetaboliten, Epidophyllotoxin, ein antineoplastisches Enzym, einen Topoisomerase-Inhibitor, Procarbazin, Mitoxantron oder Platin-Koordinationskomplexe. In einer anderen Ausführungsform ist das Antikrebsmittel besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe von Östrogenrezeptor-Modulator, Androgenrezeptor-Modulator,

- 5 Retinoidrezeptor-Modulator, Zytotoxikum, Zytostatikum, Prenyl-Proteintransferase-Hemmer und Angiogenese-Hemmer. Im Übrigen ist die vorherige Lehre der Erfindung und deren Ausführungsformen betreffend pharmazeutische Zusammensetzung gültig und ohne Einschränkungen auf die zweite medizinische Indikation anwendbar, sofern es sinnvoll erscheint. Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform umfasst die
- 10 erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Radiotherapie und/oder einem Zytostatikum.

Noch eine weitere Ausgestaltung der Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen

15 Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Sensibilisierung von Krebszellen gegenüber einem Antikrebsmittel und/oder ionisierender Strahlung unter der Maßgabe, dass die Sensibilisierung in-vivo nicht am menschlichen oder tierischen Körper erfolgt. Die Sensibilisierung erfolgt vorzugsweise ex-vivo oder in-vitro, indem die Verbindungen Zellen, Zellkulturen, Geweben oder Organen

20 verabreicht werden, die Serin-Threonin-Proteinkinasen umfassen. Die ex-vivo-Verwendung wird insbesondere bei tierischen Zellen angewandt, die aus einem tierischen Organismus stammen, der von einer Krankheit betroffen ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe von Krebs, Tumoren, Metastasen und/oder Störungen der Angiogenese. Die ex-vivo-behandelten Zellen können entweder für Folgeuntersuchungen weiter in Kultur

25 gehalten oder in ein Tier überführt werden, wobei es sich um das Wirtstier oder ein anderes Tier handeln kann. Die erfindungsgemäße ex-vivo-Sensibilisierung ist insbesondere von Vorteil, um den spezifische Wirkung der Verbindungen zu testen, so dass unter Auswertung dieser ex-vivo-Daten die in-vivo-Dosis entsprechend voreingestellt werden kann. Im Ergebnis dessen wird der therapeutische Effekt signifikant erhöht.

- 30 Alternativ ist die Erfindung auch für die Anwendung in-vivo ausgestaltet und betrifft mindestens eine Verbindung der Formel (I) und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung zur Sensibilisierung von Krebszellen gegenüber einem Antikrebsmittel und/oder ionisierender Strahlung.

35

Die Erfindung lehrt ferner ein Verfahren zur Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Krebs, Tumoren, Metastasen, Störungen der Angiogenese, retroviralen

Erkrankungen, Immunerkrankungen und/oder Alterungsprozessen, wobei eine wirksame Menge mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, einem zu behandelnden Probanden verabreicht wird.

- 5 Bevorzugte Probanden im Sinne der Erfindung sind Mensch oder Tier, besonders bevorzugt der Mensch. Dem Fachmann ist hierbei bekannt, dass er die erfindungsgemäßen Verbindungen, die selbstverständlich auch als das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel verwendet werden können, in verschiedenen Dosierungen einem Organismus, insbesondere einem humanen Patienten, applizieren kann. Die wirksame Menge und  
10 die Art der Applikation können vom Fachmann durch Routineversuche bestimmt werden. Die vorherige Lehre der Erfindung und deren Ausführungsformen sind gültig und ohne Einschränkungen auf das Behandlungsverfahren anwendbar, sofern es sinnvoll erscheint.

- Sämtliche genannte sowie weitere Bestandteile bzw. Komponenten sind dem Fachmann  
15 geläufig und können in Routineversuchen eine spezielle Ausgestaltung für die erfindungsgemäße Lehre erfahren. Sämtliche in der Beschreibung zitierten Dokumente sollen hiermit in ihrer Gesamtheit in die Offenbarung der vorliegenden Erfindung als Referenz einbezogen werden.

- 20 Im Rahmen der hier vorgestellten Erfindung wurden erstmals neuartige 2,3-Dihydro-1*H*-imidazol[4,5-*c*]chinolin-Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen steuern affin und/oder selektiv Serin-Threonin-Proteinkinasen, insbesondere DNA-PK, an. Die Verbindungen aus Formel (I) und deren Derivate zeichnen sich durch eine hohe Spezifität und Stabilität, niedrige Herstellungskosten und leichte Handhabung  
25 aus. Auf diesen Eigenschaften basieren eine reproduzierbare Wirkungsweise, einschließlich des Fehlens von Kreuzreaktivitäten, und die verlässliche und sichere Wechselwirkung mit den entsprechenden Zielstrukturen. Die Erfindung beinhaltet auch die Verwendung der vorliegenden 2,3-Dihydro-1*H*-imidazol[4,5-*c*]chinolin-Derivate zur Hemmung, Regulation und/oder Modulation der Signalkaskade von Serin-Threonin-  
30 Proteinkinasen, insbesondere DNA-PK, und bietet damit neuartige Werkzeuge für Forschung und/oder Diagnostik.

- Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die die genannten Verbindungen enthalten, und der Einsatz dieser Verbindungen zur Behandlung Kinase-vermittelter  
35 Störungen sind außerdem ein vielversprechenden Ansatz für ein breites Spektrum von Therapien, wodurch sich bei Mensch und Tier eine direkte und unmittelbare Linderung von Symptomen erreichen lässt. Dies ist besonders für die wirksame Bekämpfung schwerer

Krankheiten wie Krebs von Vorteil, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen anti-neoplastischen Therapien. Die Schlüsselbeteiligung von DNA-PK an DNA-Reparaturprozessen und der Nachweis, dass der DNA-PK-Inhibitoren Säugerzellen strahlungsempfindlicher werden lässt, ermöglicht eine therapeutische Anwendung der

5 DNA-PK oder DNA-PK/ATM oder ATM spezifischen Inhibitoren im Rahmen der Behandlung von z.B. soliden Krebstumoren durch Bestrahlungs- und/oder einer auf DNA-DSBs abzielenden Chemotherapie. Die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, Isomere, Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate, Derivate, Prodrugs und/oder Metaboliten sind nicht nur bei den genannten klinischen Krankheitsbildern wirkungsvoll,

10 sondern ebenso in der Diagnose und Therapie sämtlicher Erkrankungen in Zusammenhang mit der DNA-PK-Signalkaskade, vor allem im Hinblick auf die Hemmung von Zellproliferation und -migration. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Inhibitoren in der Behandlung von retroviralen Erkrankungen durch ein Zurückdrängen der retroviralen Integration nutzbar (R. Daniel (1999) Science 284: 644). Schließlich können die

15 erfindungsgemäßen Hemmstoffe als Immunmodulatoren sowie Modulatoren der telomeren Wartung eingesetzt werden. Die niedermolekularen Inhibitoren werden einzeln und/oder in Kombination mit anderen Behandlungsmaßnahmen verwendet, wie z.B. chirurgischen Eingriffen, Immun-, Strahlen- und/oder Chemotherapie. Letztere beziehen sich auf eine zielgerichtete Therapie mit einem beliebigen NME (d.h. NCE und/oder NBE) als Mono-

20 und/oder On-Target-/Off-Target-Kombinationstherapie.

Aufgrund ihrer überraschend starken und/oder selektiven Hemmung von solchen Enzymen, die über die Reparatur von dsDNA zelluläre Prozesse regeln, können die Verbindungen der Erfindung bei vorteilhaft niedriger Dosierung verabreicht werden,

25 während sie im Vergleich mit den weniger potenten bzw. weniger selektiven Inhibitoren des Stands der Technik eine ähnliche oder sogar überlegene biologische Wirksamkeit erzielen. Die reduzierte Dosis geht auch mit verringerten oder keinen medizinischen Nebenwirkungen einher. Darüber hinaus wird die hoch selektive Hemmung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen auch durch eine Verringerung unerwünschter

30 Nebenwirkungen reflektiert, die unabhängig von der Dosierung ist.

Es versteht sich, dass diese Erfindung nicht auf die spezifischen Verbindungen, pharmazeutischen Zusammensetzungen, Verwendungen und Verfahren beschränkt ist, wie sie hierin beschrieben sind, da solche Dinge variieren können. Es versteht sich des

35 Weiteren, dass die vorliegend verwendete Terminologie ausschließlich dem Zweck der Beschreibung besonderer Ausführungsformen dient und nicht den Schutzbereich der Erfindung einschränken soll. Wie vorliegend in der Spezifikation einschließlich der

anhängigen Ansprüche verwendet, schließen Wortformen im Singular, wie z. B. „ein“, „eine“, „einer“, „der“ oder „das“ die Entsprechung im Plural ein, sofern der Kontext nicht eindeutig etwas anderes vorgibt. Beispielsweise enthält der Bezug auf „eine Verbindung“ ein einzelne Verbindung oder mehrere Verbindungen, die wiederum identisch oder  
5 verschieden sein können, oder der Bezug auf „ein Verfahren“ schließt äquivalente Schritte und Verfahren ein, die dem Fachmann bekannt sind.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand nicht limitierender Beispiele für konkrete Ausführungsformen näher erläutert. Die Beispiele sind insbesondere dahingehend zu  
10 interpretieren, dass sie nicht auf die konkret veranschaulichten Merkmalskombinationen beschränkt sind, sondern die beispielhaften Merkmale wiederum frei kombiniert werden können, solange die Aufgabe der Erfindung gelöst wird.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden  
15 Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.  $R_F$ -Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

20

NMR ( $^1\text{H}$ ) wurde mit den folgenden Parametern durchgeführt.

Geräte: Bruker Avance DRX 500, Bruker Avance 400, Bruker DPX 300

Referenz: TMS

TD (Time Domäne = Anzahl der Datenpunkte oder digitale Auflösung): 65536

25

Lösungsmittel: DMSO  $d_6$

NS (Number of Scans = Häufigkeit der Abtastung): 32

SF (Spectrometer Frequency = Sendefrequenz): 500 MHz

TE (Temperatur): 303 K

30

HPLC-MS wurde mit den folgenden Parametern durchgeführt.

Gerät: Agilent Technologies 1200 Series

Methoden: ESI1ROD.M und POLAR.M (3,8 min., Lösungsmittel-Gradient)

Säule: ChromolithSpeedROD RP18e50-4.6

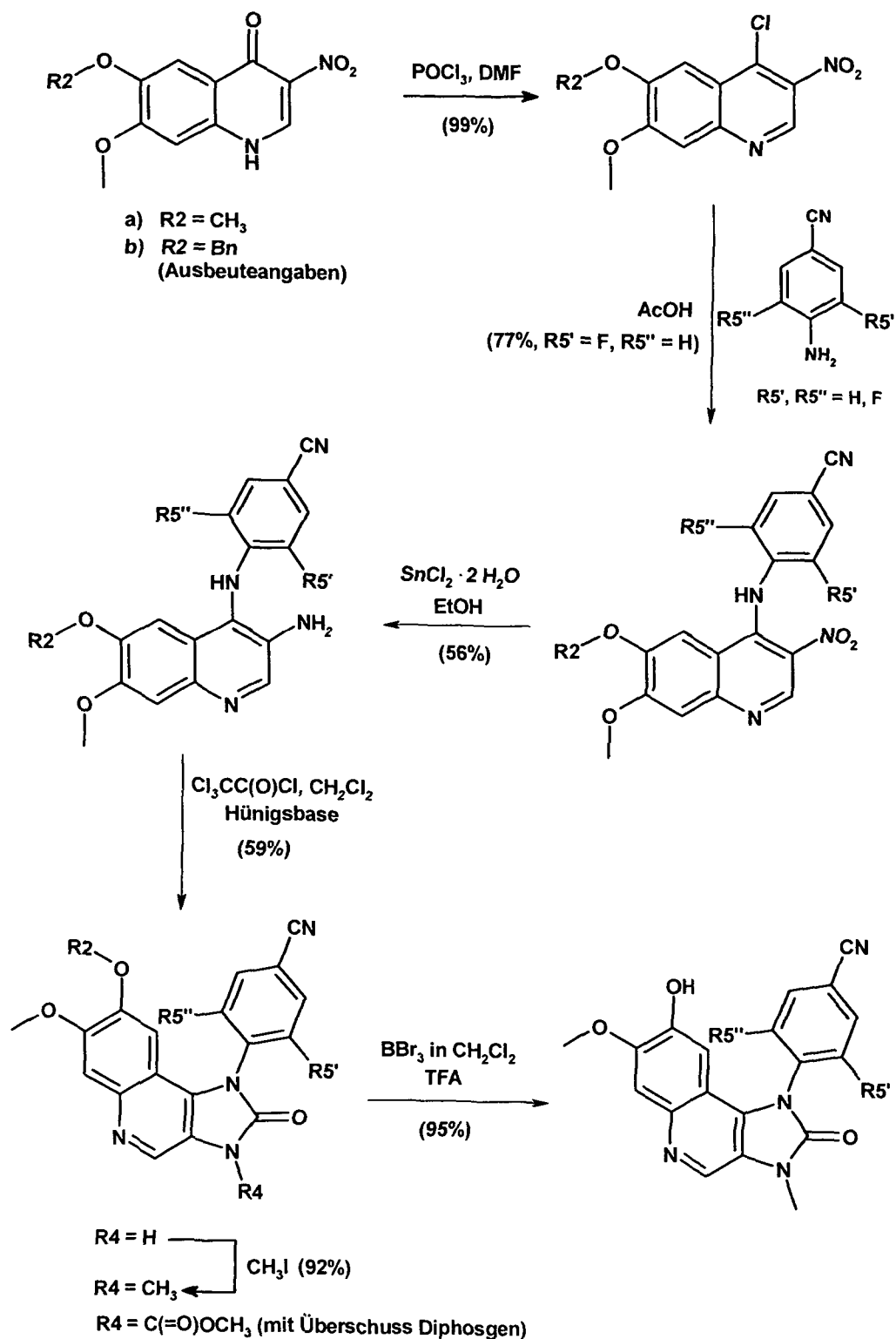
Lösungsmittel: Acetonitril + 0,05 % HCOOH / VE-Wasser + 0,04 % HCOOH

35

Detektionswellenlänge: 220 nm

MS-Typ: API-ES

BEISPIEL 1: Synthese von 3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril



6-Benzoyloxy-7-methoxy-3-nitro-1H-chinolin-4-on (9,10 g, 27,89 mmol, s. Acta Pharmacologica Sinica 2008, 29(12), 1529-1538) wurde in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (70 ml)

suspendiert. Anschließend wurde Phosphorylchlorid (2,82 ml, 30,68 mmol) zugefügt und 30 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Eiswasser (500 ml) gegeben und weitere 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei

5 6-Benzyloxy-4-chlor-7-methoxy-3-nitro-chinolin (9,57 g, 27,76 mmol) als Feststoff isoliert wurde. MS: 345,1 ( $M+H^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,44$  (Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:1, Volumenanteile).

6-Benzyloxy-4-chlor-7-methoxy-3-nitro-chinolin (6,75 g, 19,58 mmol) und 4-Amino-3-fluorbenzonitril (2,46 g, 18,1 mmol) wurden in Eisessig (106 ml) gelöst und 18 h über Nacht bei 50°C gerührt. Anschließend wurde die erhaltene Suspension auf Wasser (1l) gegeben und weitere 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und unter Vakuum getrocknet, wobei 4-(6-Benzyloxy-7-methoxy-3-nitro-chinolin-4-ylamino)-3-fluor-benzonitril (6,69 g, 15,06 mmol) als Feststoff erhalten wurde.

15 MS: 445,1 ( $M+H^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,31$  (Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:1, Volumenanteile).

4-(6-Benzyloxy-7-methoxy-3-nitro-chinolin-4-ylamino)-3-fluor-benzonitril (6,50 g, 14,62 mmol) und Zinn-(II)-chlorid-dihydrat (14,70 g, 65,15 mmol) wurden in Ethanol (780 ml)

20 gelöst. Anschließend wurde die Reaktionslösung 30 min bei 70°C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC, LC-MS) wurde darauf Wasser (2 l) und Essigsäureethylester (1,5 l) gegeben und weitere 30 min turbulent gerührt. Die erhaltene Suspension wurde über Kieselgur filtriert. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Essigsäureethylester (1l) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser (500 ml) gewaschen. Nach

25 Trocknung der organischen Phase über  $Na_2SO_4$  wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt, wobei 4-(3-Amino-6-benzyloxy-7-methoxy-chinolin-4-ylamino)-3-fluor-benzonitril (3,40 g, 8,2 mmol) als Feststoff erhalten wurde. MS: 415,1 ( $M+H^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,47$  (Essigsäureethylester).

4-(3-Amino-6-benzyloxy-7-methoxy-chinolin-4-ylamino)-3-fluor-benzonitril (2,99 g, 7,2 mmol) wurde in Dichlormethan (69 ml) zusammen mit Hünigsbase ( $iPr_2EtN$ , 1,43 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde unter Eisbadkühlung anschließend einer Mischung aus Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen, 938  $\mu$ l, 7,72 mmol) und Dichlormethan (42 ml) zugegetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

35 Anschließend wurde sie mit gesättigter  $Na_2CO_3$  (30 ml) und Wasser (170 ml) versetzt. Nach weiteren 30 min Rühren wurde mit Essigsäureethylester (je 225 ml) zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (150 ml) gewaschen,

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-17 vol. % Ethanol) chromatographiert, wobei 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril (1,87 g, 4,3 mmol) als Feststoff erhalten wurde. MS: 441,1 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0.44 (Essigsäureethylester/ Ethanol 8:1, Volumenanteile).

Benzyloxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril (1,73 g, 3,93 mmol) wurde in *N,N*-Dimethylformamid (40 ml) gelöst. Anschließend wurden Iodmethan (294 µl, 4,7 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,09 g, 7,86 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Suspension auf Wasser (600 ml) gegeben und weitere 30 min gerührt. Die Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Dichlormethan / 0-15 vol. % Methanol) chromatographiert, wobei 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril (1,64 g, 3,61 mmol) als Feststoff erhalten wurde. MS: 455,1 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,34 (Essigsäureethylester / Ethanol 8:1, Volumenanteile).

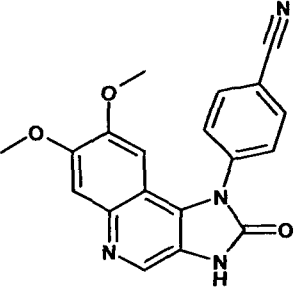
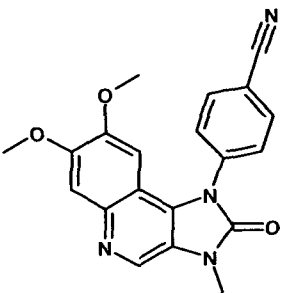
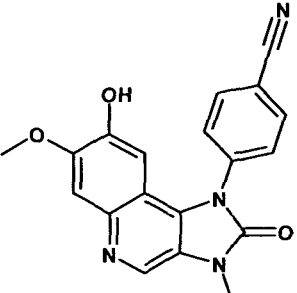
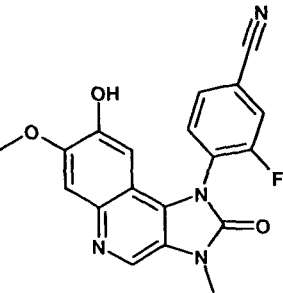
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.78 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

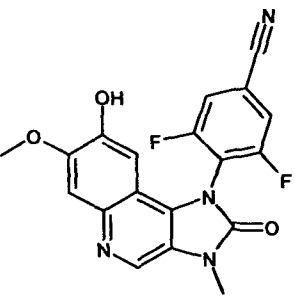
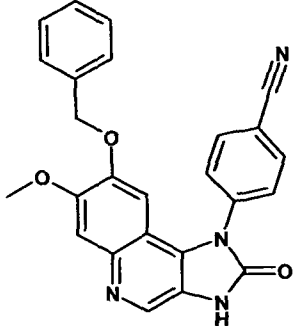
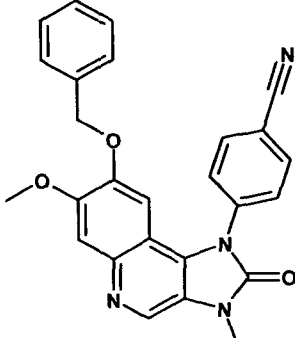
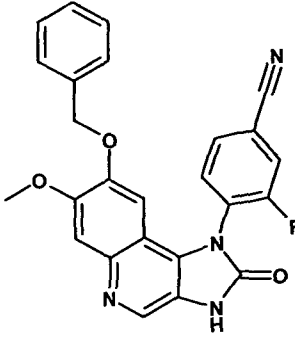
In einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre wurde eine Lösung von 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril (1,45 g, 3,19 mmol) in Trifluoressigsäure (29 ml) unter Eisbadkühlung langsam eine Bortribromidlösung in Dichlormethan (1,0 M, 14,5 ml, 14,5 mmol) zugetropft. Anschließend wurden nach beendeter Zugabe weitere 30 min gerührt. Nach vollständiger Reaktion (HPLC-MS Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung vorsichtig auf Wasser (700 ml) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (je 290 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) und halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (150 ml) gewaschen, anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgesaugt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-33 vol. % Ethanol) chromatographiert, wobei 3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (1,10 g, 3,03 mmol), als Feststoff isoliert wurde. MS: 365,1 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,46 (Essigsäureethylester / Ethanol 2:1, Volumenanteile).

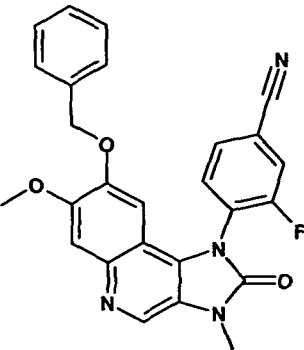
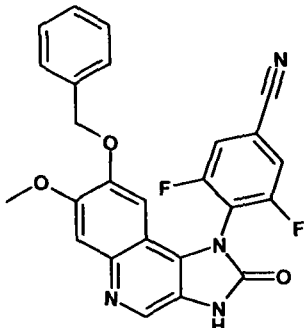
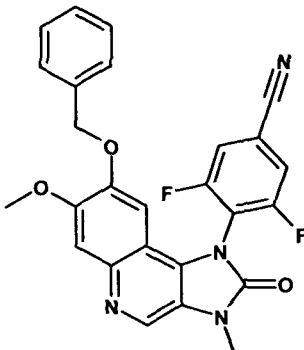
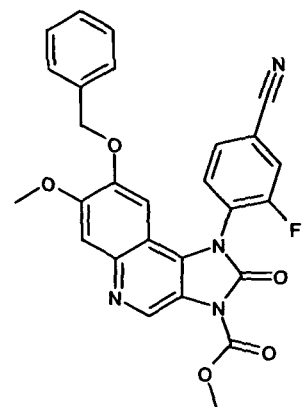
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 9.7, 1.5, 1H), 8.09 – 7.93 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

Verbindungen, die entsprechend Beispiel 1 hergestellt wurden, finden sich in der nachfolgenden Tabelle 2.

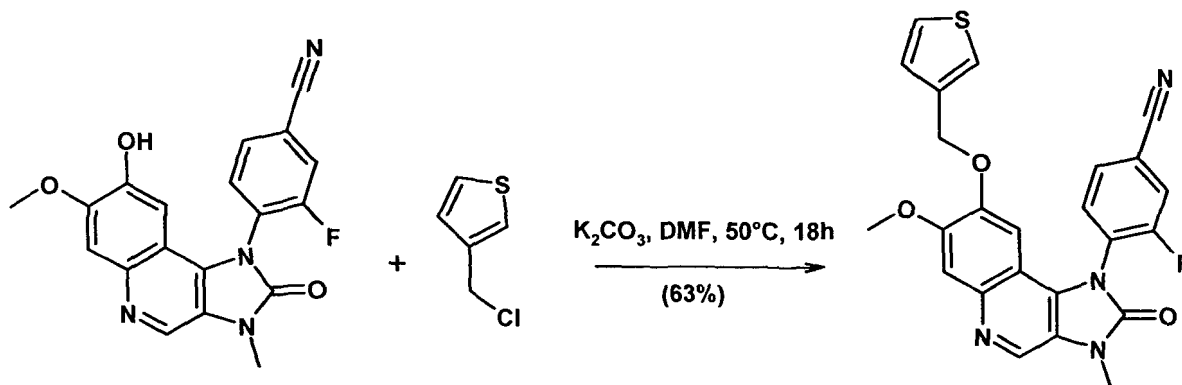
Tab. 2 Verbindungen der Formeln (I) und (IA)

| Nr. | Strukturformel                                                                      | Name                                                                                               | Analytik                                                                                                                      | IC <sub>50</sub> DNA-PK [μM] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1   |    | 4-(7,8-Dimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril                        | MS: 347,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,48<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 8:1, Volumenanteile) | < 0,1                        |
| 2   |   | 4-(7,8-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril               | MS: 361,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,46<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 8:1, Volumenanteile) | < 0,1                        |
| 3   |  | 4-(8-Hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril         | MS: 347,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,32<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | < 0,1                        |
| 4   |  | 3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril | MS: 365,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,46<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | < 0,1                        |

|   |                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                                                                     |       |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5 |    | 3,5-Difluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril | MS: 383,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,35<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>5:1,<br>Volumenanteile) | > 0,1 |
| 6 |    | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril                    | MS: 423,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,51<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>8:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1 |
| 7 |   | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril           | MS: 437,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,44<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>8:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1 |
| 8 |  | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril            | MS: 441,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,52<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>5:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                    |                                                                                                                               |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 9  |    | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3-fluor-benzonitril               | MS: 455,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,42<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |
| 10 |   | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3,5-difluor-benzonitril                    | MS: 459,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,42<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |
| 11 |  | 4-(8-Benzyloxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-3,5-difluor-benzonitril           | MS: 473,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,41<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |
| 12 |  | 8-Benzyloxy-1-(4-cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-carbonsäuremethylester | MS: 499,2 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,70<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |

BEISPIEL 2: Synthese von 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-3-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril

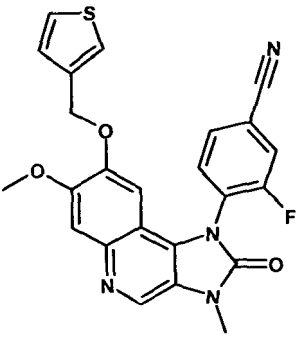
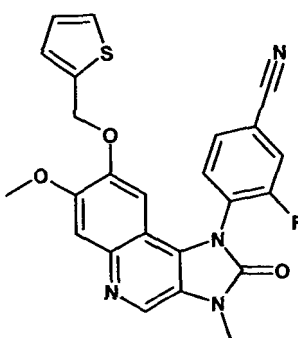
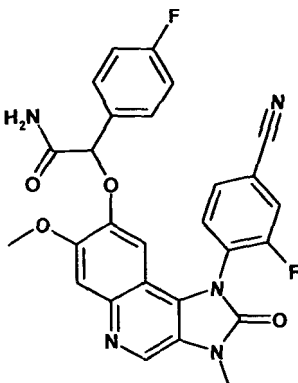
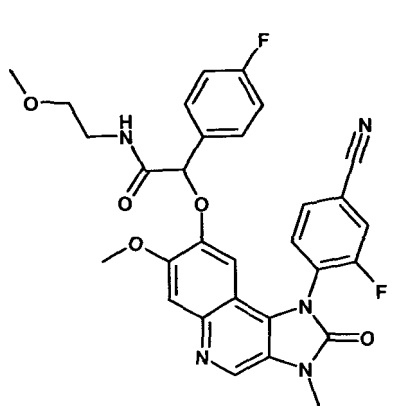


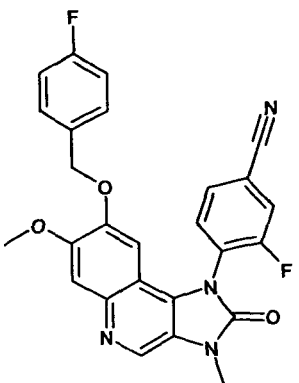
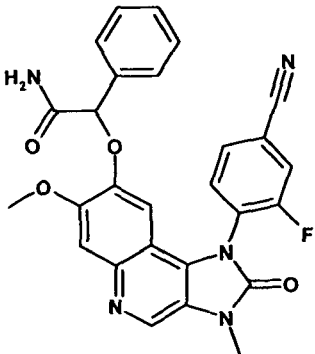
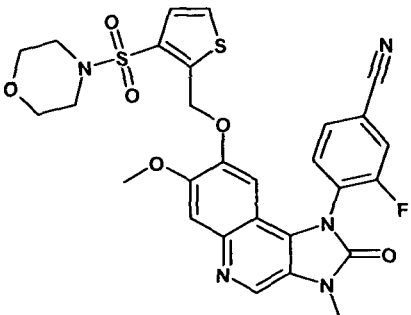
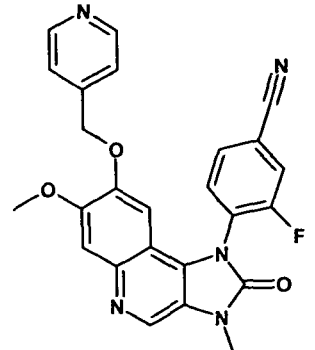
3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (80 mg, 220  $\mu$ mol) wurde in *N,N*-Dimethylformamid (4,0 ml) unter einer trockenen Argon-Atmosphäre gelöst. Anschließend wurden Kaliumcarbonat (85 mg, 618  $\mu$ mol) und 3-Chlormethyl-thiophen (112 mg, 845  $\mu$ mol; hergestellt aus 3-Thiophenmethanol mit  $\text{SOCl}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Wasser (60 ml) gegossen, 30 min gerührt und zweimal mit Essigsäureethylester (je 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (25 ml) gewaschen, anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abgesaugt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-17 vol.% Ethanol) chromatographiert, wobei 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-3-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (64 mg, 139  $\mu$ mol), als Feststoff anfiel. MS: 461,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,33$  (Essigsäureethylester/ Ethanol 5:1, Volumenanteile).

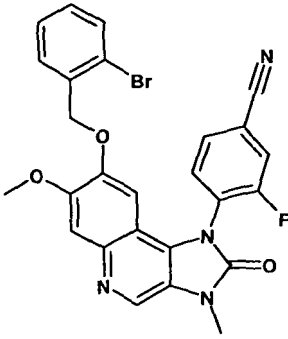
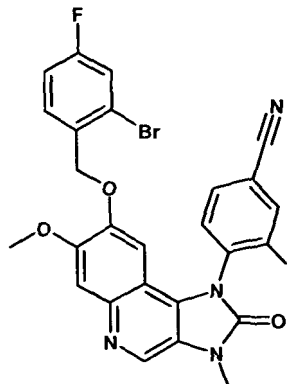
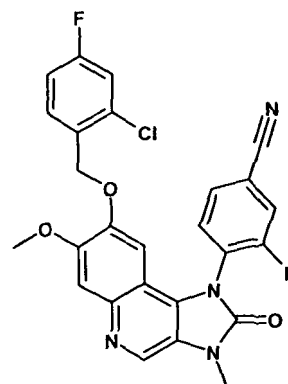
Verbindungen, die entsprechend der Synthesevorschrift aus Beispiel 2 hergestellt wurden, finden sich in der nachfolgenden Tabelle 3.

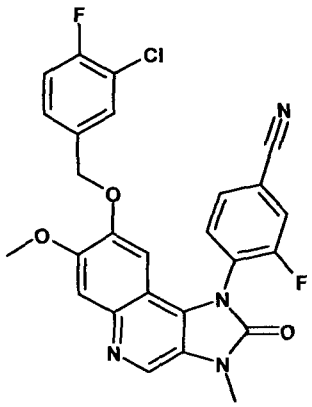
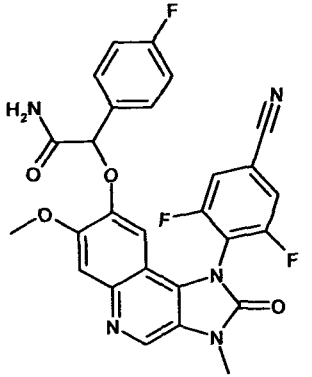
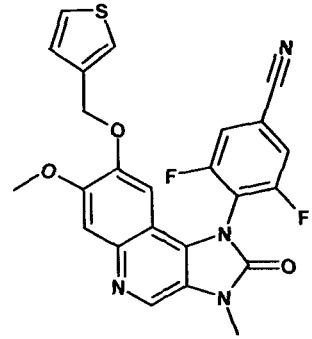
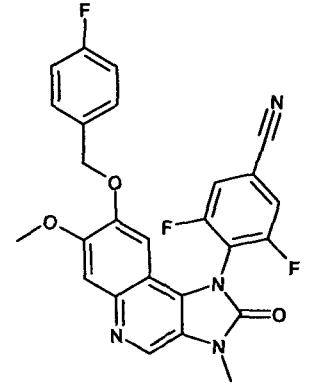
Tab. 3 Verbindungen der Formeln (I) und (IA)

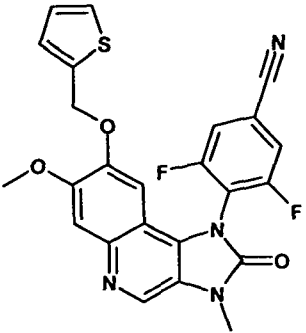
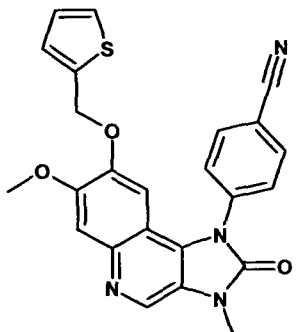
| Nr. | Strukturformel | Name | Analytik | $\text{IC}_{50}$<br>DNA-PK<br>[ $\mu\text{M}$ ] |
|-----|----------------|------|----------|-------------------------------------------------|
|-----|----------------|------|----------|-------------------------------------------------|

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                    |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 13 |    | 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-3-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril                                     | MS: 461,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,33<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)      | < 0,1     |
| 14 |    | 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-2-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-benzonitril                                     | MS: 461,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,61<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)      | < 0,1     |
| 15 |  | 2-[1-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yloxy]-2-(4-fluor-phenyl)-acetamid                     | MS: 516,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,41-0,50<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | < 0,1     |
| 16 |  | 2-[1-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yloxy]-2-(4-fluor-phenyl)-N-(2-methoxy-ethyl)-acetamid | MS: 574,2 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,29-0,37<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                                                                                                    |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 17 |    | 3-Fluor-4-[8-(4-fluor-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-benzonitril                                | MS: 473,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,47<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)      | < 0,1     |
| 18 |   | 2-[1-(4-Cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yloxy]-2-phenyl-acetamid                       | MS: 498,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,27-0,38<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1     |
| 19 |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-8-[3-(morpholin-4-sulfonyl)-thiophen-2-ylmethoxy]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-benzonitril | MS: 610,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,53<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)      | 0,1 - 0,5 |
| 20 |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(pyridin-4-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-benzonitril                              | MS: 456,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,36<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)      | < 0,1     |

|    |                                                                                     |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 |    | 4-[8-(2-Brom-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril          | MS: 533,0/535,0<br>(M+H <sup>+</sup> )<br>(Monobrom-Isotopenverteilung ca. 100:98),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,49<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)  | < 0,1 |
| 22 |   | 4-[8-(2-Brom-4-fluor-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril  | MS: 551,0/553,0<br>(M+H <sup>+</sup> )<br>(Monobrom-Isotopenverteilung ca. 100:98),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,49<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile)  | < 0,1 |
| 23 |  | 4-[8-(2-Chlor-4-fluor-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril | MS: 507,0/509,0<br>(M+H <sup>+</sup> ),<br>(Monochlor-Isotopenverteilung ca. 100:32)<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,51<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | < 0,1 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                  |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 24 |    | 4-[8-(3-Chlor-4-fluor-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril                 | MS: 507,0/509,0 (M+H <sup>+</sup> ),<br>(Monochlor-Isotopenverteilung ca. 100:32)<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,53<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |
| 25 |   | 2-[1-(4-Cyano-2,6-difluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yloxy]-2-(4-fluor-phenyl)-acetamid | MS: 534,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,44<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)                                                    | < 0,1 |
| 26 |  | 3,5-Difluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-3-ylmethoxy)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril                  | MS: 479,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,50<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)                                                    | < 0,1 |
| 27 |  | 3,5-Difluor-4-[8-(4-fluor-benzyloxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril                     | MS: 491,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,50<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)                                                    | < 0,1 |

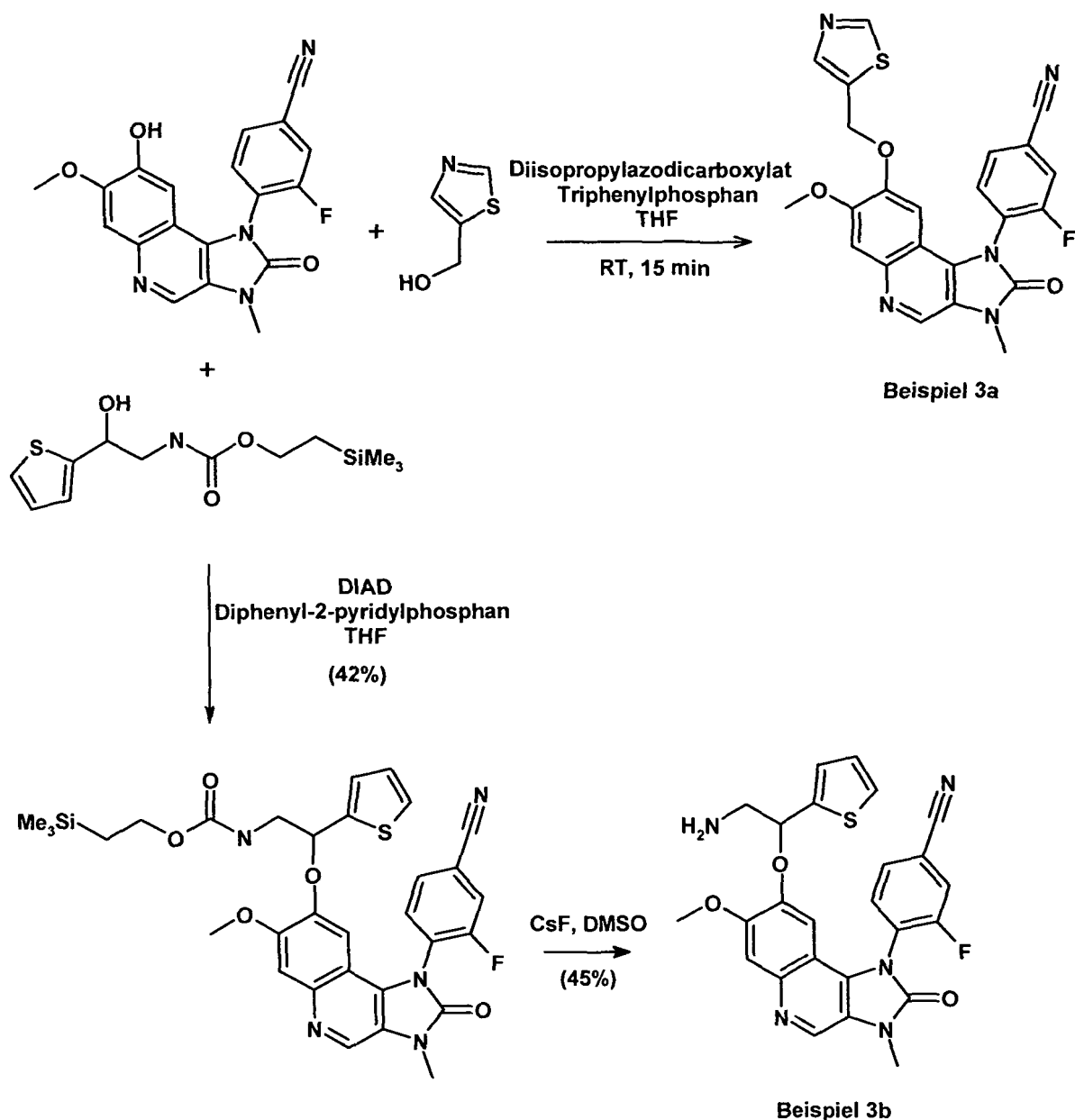
|    |                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                              |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 28 |  | 3,5-Difluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-2-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril | MS: 479,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,72$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile) | < 0,1 |
| 29 |  | 4-(7-Methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiophen-3-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril             | MS: 443,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,50$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 8:1, Volumenanteile) | < 0,1 |

BEISPIEL 3a: Synthese von 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiazol-5-yl-methoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril

5

Zur Herstellung siehe auch Synthese von {2-[1-(4-Cyano-2-fluorphenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yloxy]-2-thiophen-2-yl-ethyl}-carbaminsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester unter Beispiel 3b: 3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (63 mg, 173  $\mu\text{mol}$ ), Triphenylphosphan (polymergebunden) (294 mg, 1,12 mmol), Thiazol-5-yl-methanol (62 mg, 540  $\mu\text{mol}$ ), Diisopropylazodicarboxylat (166  $\mu\text{l}$ , 845  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (7 ml) wurden umgesetzt. 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiazol-5-ylmethoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril (15 mg, 32,5  $\mu\text{mol}$ ) wurde als Feststoff erhalten. MS: 462,0 ( $M+H^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,44$  (Essigsäureethylester/ Ethanol 2:1, Volumenanteile).

10



BEISPIEL 3b: Synthese von 4-[8-(2-Amino-1-thiophen-2-yl-ethoxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril

5

3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (350 mg, 961  $\mu\text{mol}$ ) und Diphenyl-2-pyridylphosphan (1,46 g, 5,39 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (105 ml) gelöst. Anschließend wurden (2-Hydroxy-2-thiophen-2-yl-ethyl)-carbaminsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester (787 mg, 2,74 mmol) und Diisopropylazodicarboxylat (788  $\mu\text{l}$ , 4,01 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (HPLC-MS) wurde sie auf Essigsäureethylester (50 ml) und gesättigte Kochsalzlösung (50 ml) gegeben und extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit weiterem Essigsäureethylester (25 ml) extrahiert. Die

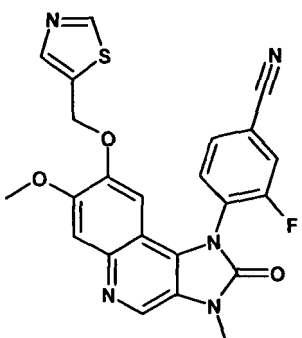
10

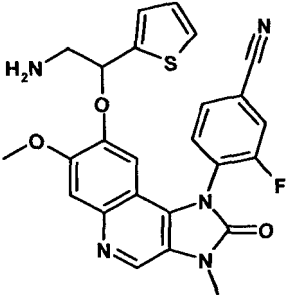
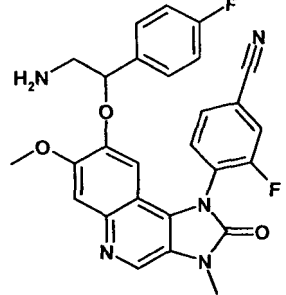
vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (25 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-7 vol.% Ethanol) chromatographiert, wobei {2-[1-(4-Cyano-2-fluorphenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yloxy]-2-thiophen-2-yl-ethyl}-carbaminsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester (253 mg, 399  $\mu\text{mol}$ ) als Feststoff isoliert wurde. MS: 634,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,34$  (Essigsäureethylester / Ethanol 8:1, Volumenanteile).

{2-[1-(4-Cyano-2-fluorphenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yloxy]-2-thiophen-2-yl-ethyl}-carbaminsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester (239 mg, 377  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Dimethylsulfoxid (40 ml) unter einer trockenen Stickstoff-Atmosphäre gelöst. Anschließend wurde  $\text{CsF}$  (1,15 g, 7,60 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Wasser (300 ml) abdekantiert und gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 ml) zugefügt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand durch präparative HPLC (Wasser / 1-50 vol.% Acetonitril in 15 min, Fluss 50 ml/min) aufgereinigt, wobei 4-[8-(2-Amino-1-thiophen-2-yl-ethoxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril (83 mg, 170  $\mu\text{mol}$ ) nach Gefriertrocknung der Produktfraktionen als Lyophilisat erhalten wurde. MS: 490,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), DC (HPTLC):  $R_f = 0,50$  (Methanol/ $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  99:1, Volumenanteile).

Verbindungen, die nach den Synthesevorschriften aus Beispiel 3a und 3b hergestellt wurden, finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4.

Tab. 4 Verbindungen der Formeln (I) und (IA)

| Nr. | Strukturformel                                                                      | Name                                                                                                              | Analytik                                                                                                                   | $\text{IC}_{50}$ DNA-PK [ $\mu\text{M}$ ] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 30  |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(thiazol-5-yl-methoxy)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril | MS: 462,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,44$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | < 0,1                                     |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                |                                                                                                                      |           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 31 |  | 4-[8-(2-Amino-1-thiophen-2-yl-ethoxy)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril    | MS: 490,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,50<br>(Methanol/Hünigsbase 99:1, Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |
| 32 |  | 4-[8-[2-Amino-1-(4-fluor-phenyl)-ethoxy]-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-3-fluor-benzonitril | MS: 502,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,28<br>(Methanol/Hünigsbase 99:1, Volumenanteile) | 0,5 - 1,0 |

BEISPIEL 4a: Synthese von 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril

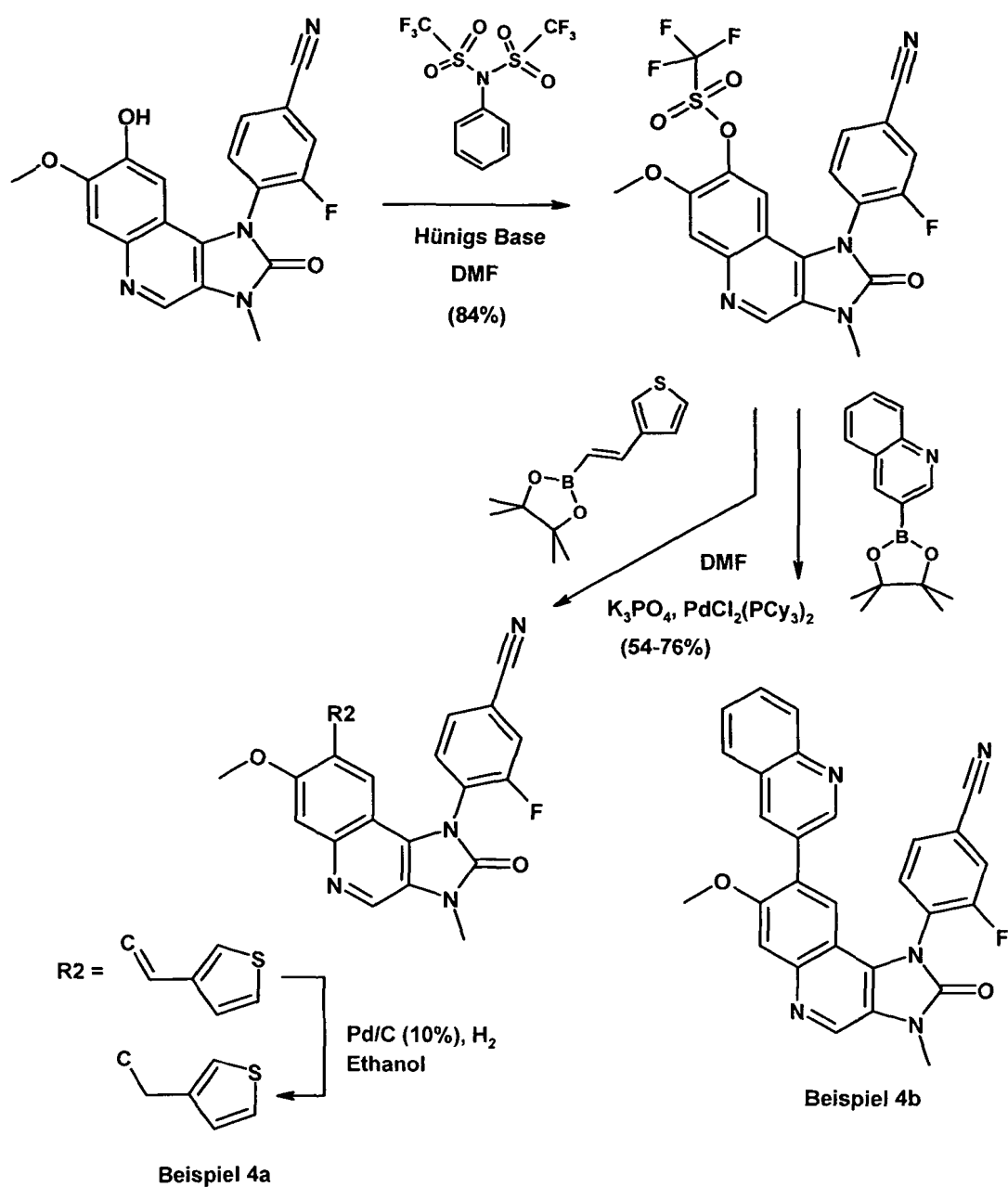
- 5 3-Fluor-4-(8-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (162 mg, 444  $\mu$ mol), *N*-Phenyltrifluormethanesulfonimid (317 mg, 887  $\mu$ mol) und Hünigsbase (300  $\mu$ l, 1,76 mmol) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (15 ml) gelöst. Anschließend wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Wasser (50 ml) gegossen und weitere 30 min gerührt. Danach wurde der entstandene
- 10 Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Nutschkuchen wurde im Hochvakuum über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet und über Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-25 vol.% Ethanol) chromatographiert, wobei Trifluormethansulfonsäure-[1-(4-cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yl]-ester (185 mg, 373  $\mu$ mol) als Feststoff isoliert
- 15 wurde. MS: 497,0 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,49 (Essigsäureethylester / Ethanol 2:1, Volumenanteile).

Trifluormethansulfonsäure-[1-(4-cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yl]-ester (119 mg, 240  $\mu$ mol), 4,4,5,5-Tetramethyl-2-

20 [(*E*)-2-thiophen-3-yl-vinyl]-[1,3,2]dioxaborolan (142 mg, 602  $\mu$ mol), Trikaliumphosphat (107 mg, 504  $\mu$ mol) und *trans*-Bis(tricyclohexylphosphan)-Palladium-(II)-dichlorid (18 mg, 24  $\mu$ mol) wurden in sauerstofffreiem *N,N*-Dimethylformamid (5 ml) gelöst. Anschließend

- wurde 45 min auf 130°C erhitzt (Mikrowelle). Danach wurde das Reaktionsgemisch abgesaugt, das Filtrat mit Wasser verdünnt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wurde an Flashkieselgel (Lösungsmittelgradient Essigsäureethylester / 0-25 vol.% Ethanol) chromatographiert, wobei 3-Fluor-4-{7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-[(E)-2-thiophen-3-yl-vinyl]-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl}-benzonitril (90 mg, 181 µmol) als Feststoff erhalten wurde. MS: 457,1 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,47 (Essigsäureethylester / Ethanol 2:1, Volumenanteile).

10



3-Fluor-4-{7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-[(*E*)-2-thiophen-3-yl-vinyl]-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl}-benzonitril (63 mg, 138  $\mu$ mol) wurden in Ethanol (50 ml) gelöst und an Pd/C (10%) mit H<sub>2</sub> behandelt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur abgesaugt, nachgewaschen und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Zur Aufreinigung wurde  
5 chromatographiert (präparative HPLC, Lösungsmittelgradient Wasser / 1-40 vol.% Acetonitril in 10 min, Fluss 50 ml/min), wobei nach dem Gefriertrocknen 3-Fluor-4-{7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl}-benzonitril (7,4 mg, 16  $\mu$ mol) als Lyophilisat erhalten wurde. MS: 458,8 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,56 (Essigsäureethylester / Ethanol 2:1, Volumenanteile).

10

BEISPIEL 4b: Synthese von 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-chinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril

15

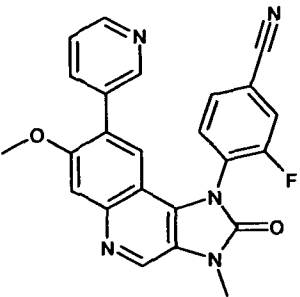
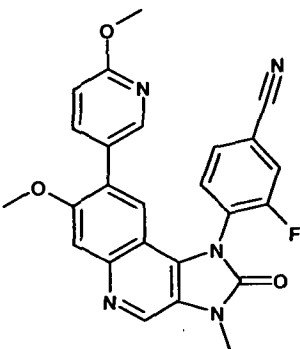
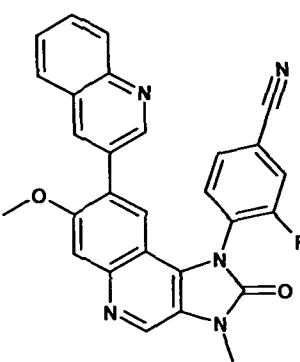
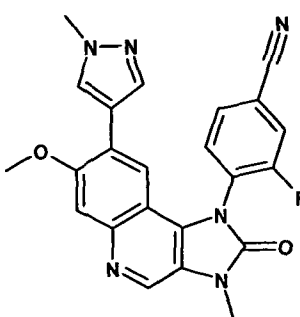
Trifluormethansulfonsäure-[1-(4-cyano-2-fluor-phenyl)-7-methoxy-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-8-yl]-ester (79 mg, 159  $\mu$ mol), 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinolin (325 mg, 1,27 mmol), Trikaliumphosphat (70 mg, 319  $\mu$ mol) und *trans*-Bis(tricyclohexylphosphan)-palladium-(II)-dichlorid (35 mg, 48  $\mu$ mol) wurden in sauerstofffreiem *N,N*-Dimethylformamid (4,7 ml) gelöst. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 90 min auf 130°C erhitzt (Mikrowelle). Danach wurde auf Wasser  
20 (50 ml) abdekantiert und weitere 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wurde anschließend in wenig kaltem Dimethylsulfoxid suspendiert, abfiltriert und mit 2-Propanol nachgewaschen. 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-chinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril (41 mg, 86  $\mu$ mol) wurde nach Trocknung im Hochvakuum als farbloser  
25 Feststoff erhalten. MS: 476,1 (M+H<sup>+</sup>), DC (HPTLC): R<sub>f</sub> = 0,24 (Essigsäureethylester / Ethanol 5:1, Volumenanteile).

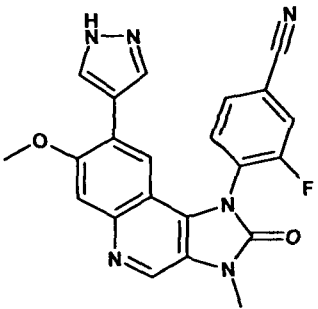
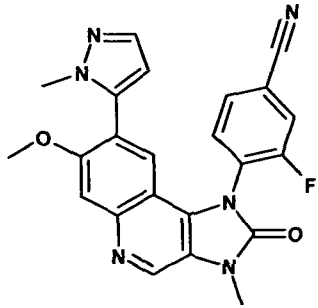
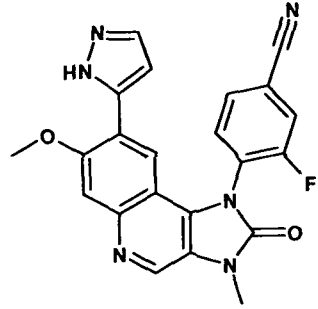
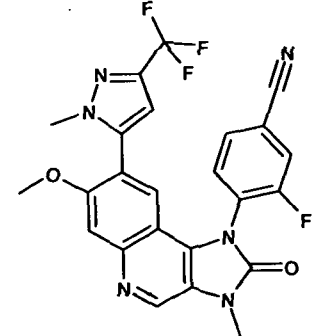
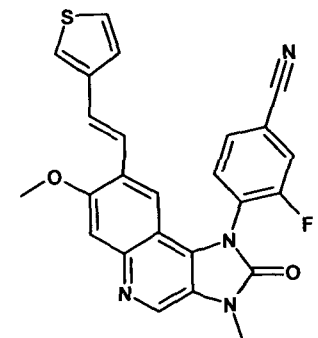
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.91 (d, J=2.1, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.4, 1H), 8.06 (d, J=1.6, 1H), 7.82 (d, J=8.1, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (t, J=8.6, 2H), 7.62 (dd, J=14.4, 6.9, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

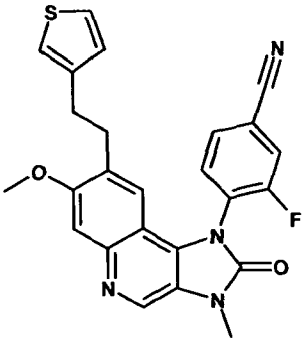
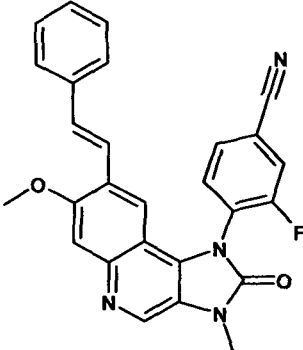
30

Verbindungen, die entsprechend der Synthesevorschriften aus Beispiel 4a und 4b hergestellt wurden, finden sich in der nachfolgenden Tabelle 5.

Tab. 5 Verbindungen der Formeln (I) und (IB)

| Nr. | Strukturformel                                                                      | Name                                                                                                                  | Analytik                                                                                                                       | IC <sub>50</sub> DNA-PK [μM] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 33  |    | 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril              | MS: 426,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,21<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)  | < 0,1                        |
| 34  |   | 3-Fluor-4-[7-methoxy-8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril   | MS: 456,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,29<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 10:1, Volumenanteile) | < 0,1                        |
| 35  |  | 3-Fluor-4-(7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-chinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl)-benzonitril             | MS: 476,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,24<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)  | < 0,1                        |
| 36  |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-8-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril | MS: 429,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,29<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 5:1, Volumenanteile)  | < 0,1                        |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                        |                                                                                                                    |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 37 |    | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril                           | MS: 415,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,38$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>5:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1     |
| 38 |    | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-8-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril                  | MS: 429,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,22$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>5:1,<br>Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |
| 39 |   | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(2H-pyrazol-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril                           | MS: 415,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,30$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>8:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1     |
| 40 |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-8-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril | MS: 497,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,33$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>5:1,<br>Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |
| 41 |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-((E)-2-thiophen-3-yl-vinyl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril                 | MS: 457,1 ( $M+H^+$ ),<br>DC (HPTLC):<br>$R_f = 0,47$<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol<br>2:1,<br>Volumenanteile) | < 0,1     |

|    |                                                                                    |                                                                                                                    |                                                                                                                               |           |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 42 |   | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril | MS: 458,8 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,56<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |
| 43 |  | 3-Fluor-4-[7-methoxy-3-methyl-2-oxo-8-((E)-styryl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]-benzonitril            | MS: 451,1 (M+H <sup>+</sup> ),<br>DC (HPTLC):<br>R <sub>f</sub> = 0,46<br>(Essigsäure-ethylester/Ethanol 2:1, Volumenanteile) | 0,1 - 0,5 |

#### BEISPIEL 5: DNA-PK / Biochemischer Assay

Der Kinase-Assay erfolgte in mit Streptavidin beschichteten 384-Well-Mikrotiter-Flash-Plates. Dazu wurden 1,5 µg DNA-PK-Proteinkomplex und 100 ng biotinyliertes Substrat, wie z.B. PESQEAFA<sup>5</sup>DLWKK-Biotin-NH<sub>2</sub> („Biotin-DNA-PK-Peptid“), in einem Gesamtvolumen von 36,5 µl (34,25 mM HEPES/KOH; 7,85 mM Tris-HCl; 68,5 mM KCl; 5 µM ATP; 6,85 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,5 mM EDTA; 0,14 mM EGTA; 0,69 mM DTT; pH 7,4) mit 500 ng DNA aus Kälberthymus, 0,1 µCi <sup>33</sup>P-ATP und 1,8 % DMSO pro Well mit bzw. ohne die Testverbindung 90 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde mit 50 µl/Well 200 mM EDTA gestoppt. Nach Inkubieren für weitere 30 min bei Raumtemperatur wurde die Flüssigkeit entfernt. Jedes Well wurde dreimal mit 100 µl 0,9 %-iger Kochsalzlösung gewaschen. Eine unspezifische Reaktion (Leerwert) wurde mit 10 µM eines eigenen Kinase-Inhibitors ermittelt. Die Radioaktivitätsmessung erfolgte mit einem TopCount. IC<sub>50</sub>-Werte wurden in RS1 berechnet (Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257).

#### BEISPIEL 6: Zelluläre DNA-PK Phosphorylierung an Serin 2056

HCT116 Zellen wurden in MEM alpha Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1 mM Natriumpyruvat und 2 mM Glutamin bei 37°C und 10% CO<sub>2</sub> kultiviert. Die Zellen wurden mithilfe von Trypsin/EDTA vom Boden der Kulturgefäße abgelöst, in Zentrifugenröhrchen

abzentrifugiert und in frischem Medium aufgenommen. Anschließend wurde die Zelldichte ermittelt. 200.000 Zellen wurden in 1 ml Kulturmedium pro Kavität einer 12-Well Zellkulturplatte ausgesät und über Nacht kultiviert. Am nächsten Tag wurde 10 µM Bleomycin und Testsubstanzen in frischem Kulturmedium zu den Zellen hinzugefügt und diese für weitere  
5 sechs Stunden kultiviert. Im Anschluss erfolgte eine Zelllyse. Die Zelllysate wurden nach SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese mittels DNA-PK spezifischem Antikörper (Abcam ab13852: Gesamt-DNA-PK; ab18192: phospho-Serin 2056 DNA-PK) und Western Blotting untersucht. Die Entwicklung der enzymatischen Reaktion erfolgte mithilfe eines Chemilumineszenzreagenz. Die Chemilumineszenz wurde mithilfe eines Dokumentationssystems  
10 (VersaDoc™, Bio-Rad, USA) aufgezeichnet und unter Zuhilfenahme der gerätespezifischen Software (Quantity One) densitometrisch ausgewertet. Die Signale mit phospho-DNA-PK spezifischen Antikörper wurden auf das Signal mit dem Antikörper gegen das Gesamtprotein DNA-PK normalisiert. Die Ermittlung von IC<sub>50</sub> Werten sowie prozentualer Inhibitionsdaten erfolgte durch Referenzierung auf das Signalniveau der Bleomycin  
15 behandelten Vehikelkontrollgruppe.

#### BEISPIEL 7: Zellulärer Koloniewachstumstest

Die kolorektale Karzinomzelllinie HCT116 wurde in MEM alpha Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1 mM Natriumpyruvat und 2 mM Glutamin bei 37°C und 10% CO<sub>2</sub> kultiviert.  
20 Die Zellen wurden mithilfe von Trypsin/EDTA vom Boden der Kulturgefäße abgelöst, in Zentrifugenröhrchen abzentrifugiert und in frischem Medium aufgenommen. Anschließend wurde die Zelldichte ermittelt. 300 Zellen wurden in 2 ml Kulturmedium in 6-Well Zellkulturplatten ausgesät und über Nacht kultiviert. Am nächsten Tag wurden die Zellen mit Testsubstanzen für eine Stunde behandelt, bevor die Zellkulturplatten mit definierten Dosen  
25 Röntgenstrahlung (in der Regel 0, 2.4, 4.8, 12 Gray; Bestrahlungsgerät: Faxitron RX-650; Faxitron X-Ray LLC, USA) behandelt wurden. Zur Ermittlung von Dosiswirkungsbeziehungen wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen einer Testsubstanz behandelt. Nach Bestrahlung erfolgt eine weitere 24-stündige Kultivierung in Gegenwart der Testsubstanz, das Kulturmedium wurde dann gegen Kulturmedium ohne Testsubstanz  
30 ausgetauscht und die Zellen für weitere 6-8 Tage kultiviert. Im Anschluss wurden die gebildeten Zellkolonien mithilfe von Kristallviolett angefärbt und in einem Koloniezählgerät (Gelcount, Oxford Optronics, UK) ausgezählt. Die Ermittlung von Dosiswirkungskurven, insbesondere von IC<sub>50</sub>-Werten, erfolgte über Anwendung einer Kurvenanpassungsfunktion für nichtlineare Dosiswirkungsbeziehungen.

**BEISPIEL 8: Zelluläre CHK2 Phosphorylierung an Threonin 68**

HCT116 Zellen wurden in MEM alpha Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1 mM

Natriumpyruvat und 2 mM Glutamin bei 37°C und 10% CO<sub>2</sub> kultiviert. Die Zellen wurden

mithilfe von Trypsin/EDTA vom Boden der Kulturgefäße abgelöst, in Zentrifugenröhrchen

5 abzentrifugiert und in frischem Medium aufgenommen. Anschließend wurde die Zelldichte

ermittelt. 50.000 Zellen wurden in 0,1 ml Kulturmedium pro Kavität einer 96-Well Zellkultur-

platte ausgesät und über Nacht kultiviert. Am nächsten Tag wurden 10 µM Bleomycin und

Testsubstanzen in frischem Kulturmedium zu den Zellen hinzugefügt und diese für weitere

sechs Stunden kultiviert. Nach Lyse der Zellen erfolgte die Detektion von phospho-

10 Threonin 68 der CHK2 Kinase in den Lysaten mithilfe eines phospho-CHK2 (Thr68)

spezifischen ELISA Detektionsystems (Katalognr. 7037, Cell Signaling Technologies,

USA). Die ELISA Farbreaktion wurde spektralphotometrisch bei 450 nm gemessen. Die

Extinktion der unstimulierten Kontrollen (Vehikelkontrolle ohne Bleomycin) wurde von den

Extinktionswerten der Behandlungsgruppen subtrahiert. Die Kontrollen, die mit Bleomycin

15 behandelt wurden, wurden gleich 100% gesetzt und alle anderen Extinktionswerte hierzu in

Beziehung gesetzt. Die Bestimmung von IC<sub>50</sub>-Werten erfolgte mithilfe der Statistik-

programme GraphPad Prism (GraphPad Software, USA) oder Assay Explorer (Symyx

Technologies Inc., USA).

20 **BEISPIEL 9: Pharmazeutische Zubereitungen**

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g erfindungsgemäßem Wirkstoff und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat

wurde in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,8 eingestellt, steril

filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril

25 verschlossen. Jedes Injektionsglas enthielt 5 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmolz ein Gemisch von 20 g erfindungsgemäßem Wirkstoff mit 100 g Sojalecithin

und 1400 g Kakaobutter, goss es in Formen und lies es erkalten. Jedes Suppositorium

30 enthielt 20 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitete eine Lösung aus 1 g erfindungsgemäßem Wirkstoff, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> \* 2 H<sub>2</sub>O,

28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> \* 12 H<sub>2</sub>O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem

35 Wasser. Man stellte auf pH 6,8 ein, füllte auf 1 l auf und sterilisierte durch Bestrahlung.

Diese Lösung konnte in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischte 500 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5 Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg erfindungsgemäßigem Wirkstoff, 4 kg Laktose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wurde in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff enthielt.

10 Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E wurden Tabletten gepresst, die danach in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen wurden.

Beispiel G: Kapseln

- 15 2 kg erfindungsgemäßer Wirkstoff wurden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff enthielt.

Beispiel H: Ampullen

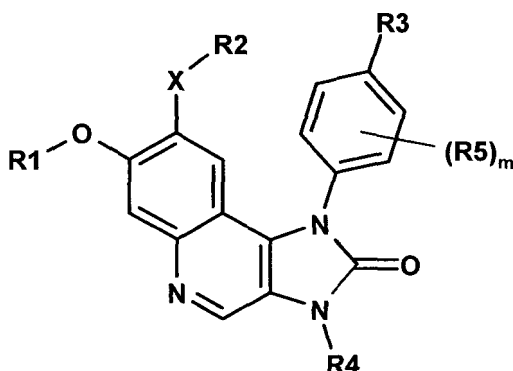
- 20 Eine Lösung von 1 kg erfindungsgemäßigem Wirkstoff in 60 l zweifach destilliertem Wasser wurde steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthielt 10 mg erfindungsgemäßen Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

- 25 Man löste 14 g erfindungsgemäßen Wirkstoff in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllte die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung konnte in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (ca. 0,1 ml) entsprach einer Dosis von ca. 0,14 mg.

## ANSPRÜCHE

## 1. Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R1 Y oder  $-(CY_2)_n-Ar$ ,R2 Y,  $-(CY_2)_p-(C[YR6])_s-R7$  oder  $-Alk-R7$ ,

R3 Y oder CN,

R4 Y, Hal,  $-(CY_2)_p-COOY$  oder  $-(CY_2)_p-CO-NYY$ ,R5 A, Hal,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$  oder  $-(CY_2)_p-NY-COY$ ,R6 Y, Hal,  $-(CY_2)_n-NYY$ ,  $-(CY_2)_n-NY-COO-(CY_2)_n-SiA_3$ ,  $-(CY_2)_n-COOY$ ,  $-CO-NYY$ ,  $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ ,  $-CO-NY-(CY_2)_n-NYY$  oder  $SO_2A$ ,R7  $-(CY_2)_p-Ar$  oder  $-(CY_2)_p-Het^1$ ,X  $CH_2$ , O, S oder eine Einfachbindung,

Y H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Alk Alkenyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4 H-Atome durch Hal und/oder OY ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$  oder  $-(CY_2)_p-NY-COY$  substituiertes Phenyl, $Het^1$  ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,  $-(CY_2)_p-OY$ ,  $-(CY_2)_p-NYY$ ,

$-(CY_2)_p-COOY$ ,  $-(CY_2)_p-CO-NYY$ ,  $-(CY_2)_p-NY-COY$  oder  $-SO_2-Het^2$  substituiert sein kann,

Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen und 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

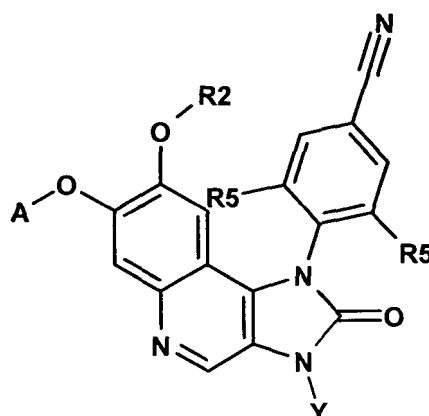
m 0, 1, 2, 3 oder 4, und

n, p, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 2. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der Teilformel (IA)



(IA)

worin

R2 Y oder  $-(CY_2)_p-C(YR6)-R7$ ,

R5 Y oder Hal,

R6 Y,  $-(CY_2)_n-NYY$ ,  $-CO-NYY$  oder  $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ ,

R7 Ar oder Het<sup>1</sup>,

Y H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

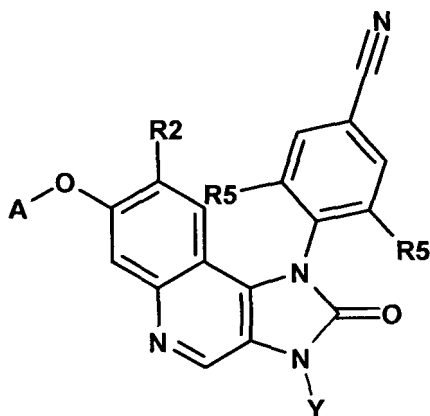
Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OY oder  $-SO_2-Het^2$  substituiert sein kann,

Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 3, 4 oder 5 C-Atomen und 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I, und  
 n, p unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,  
 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

3. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der Teilformel (IB)



(IB)

worin

10

R2 R7, -Alk-Ar oder -Alk-Het<sup>1</sup>,

R5 Y oder Hal,

R7 -(CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar oder -(CY<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>,

Y H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei  
 unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein  
 können,

15

Alk Alkenyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, wobei 1 oder 2 H-Atome durch Hal  
 und/oder OH ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

20

Het<sup>1</sup> ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen  
 und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder  
 zweifach durch Hal, A, OY oder -SO<sub>2</sub>-Het<sup>2</sup> substituiert sein kann,

Het<sup>2</sup> einen einkernigen gesättigten Heterozyklus mit 3, 4 oder 5 C-Atomen und  
 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen,

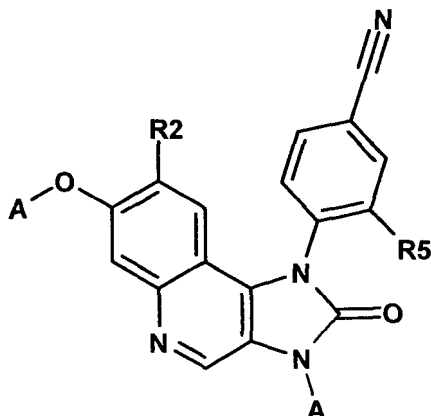
25

Hal F, Cl, Br oder I, und

p 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 4. Verbindungen nach Anspruch 3 mit der Teilformel (IB-1)

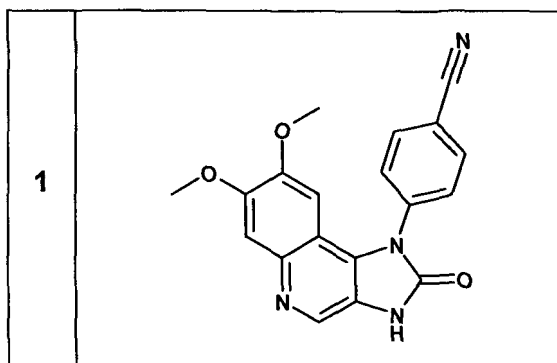


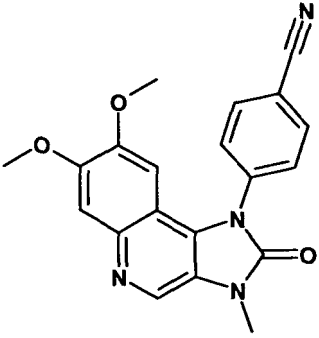
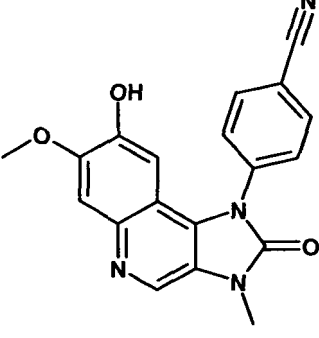
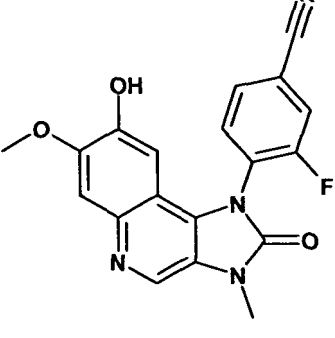
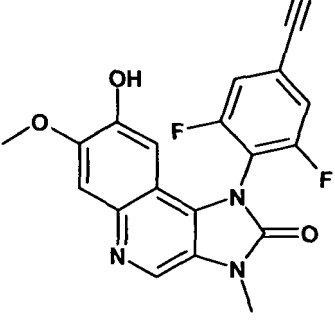
(IB-1)

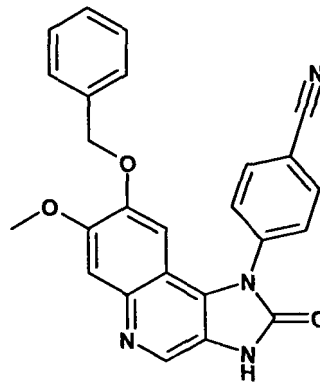
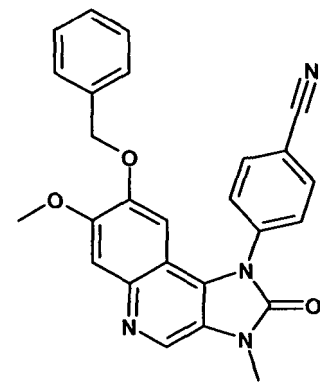
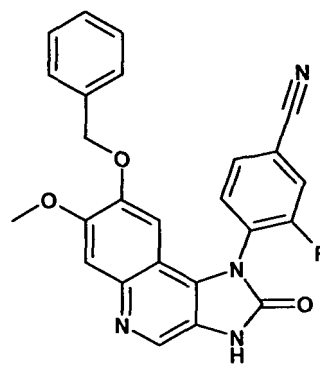
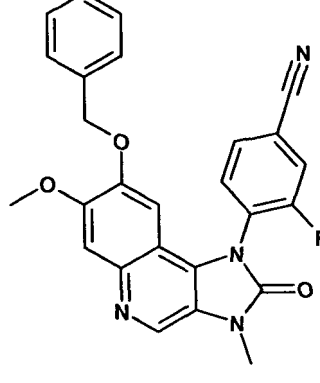
worin

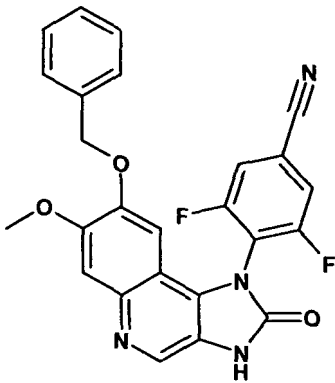
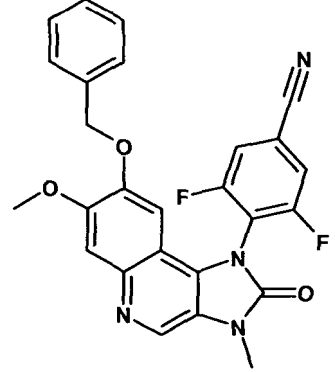
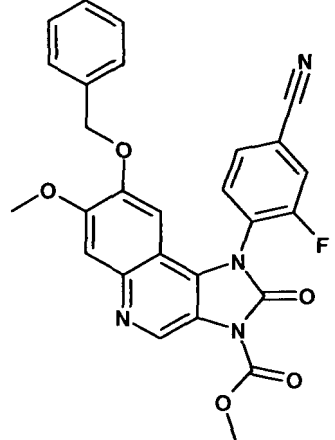
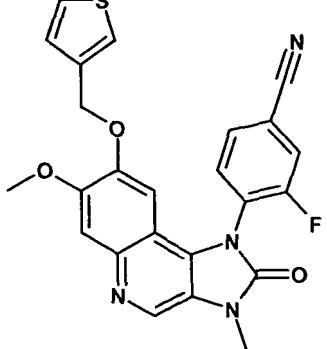
- 5      R2      R7, -Alk-Ar oder -Alk-Het<sup>1</sup>,  
       R5      Hal,  
       R7      Ar oder Het<sup>1</sup>,  
       A      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei  
               unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein  
 10            können,  
       Alk      Alkenyl mit 1 oder 2 C-Atomen,  
       Ar      unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
       Het<sup>1</sup>    ein- oder zweikerniges Heteroaryl mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen  
               und 1, 2 oder 3 N- und/oder S-Atomen, das unsubstituiert oder ein- oder  
 15            zweifach durch Hal oder A oder substituiert sein kann, und  
       Hal      F, Cl, Br oder I bedeuten,  
 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

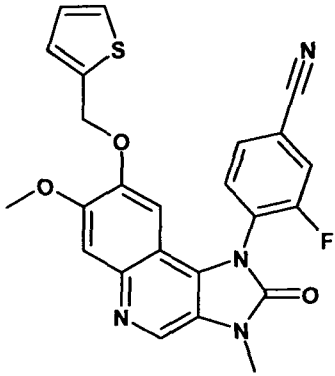
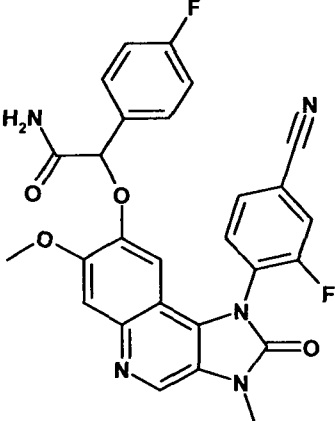
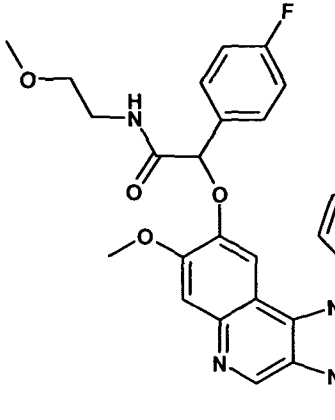
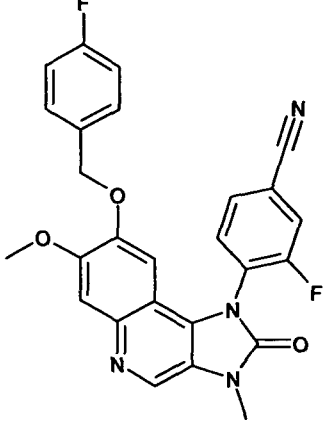
## 20    5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, ausgewählt aus der Gruppe:

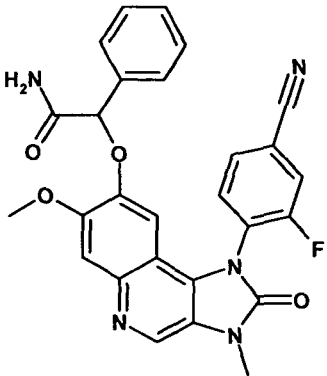
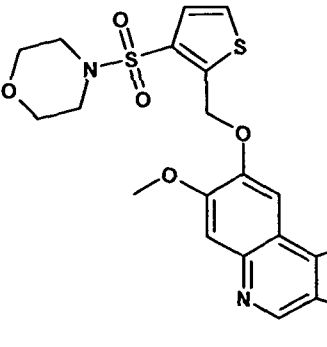
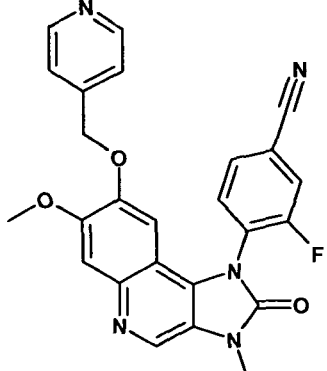
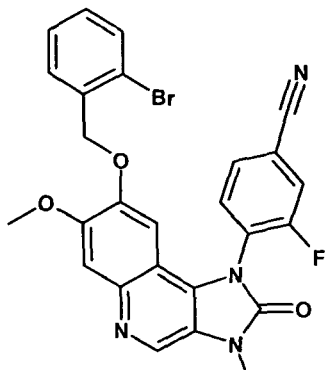


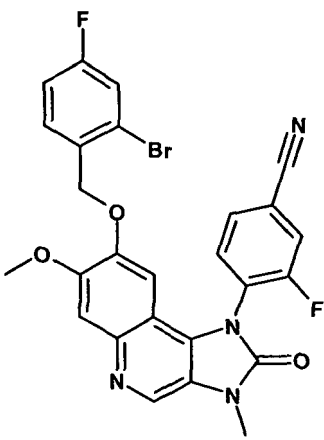
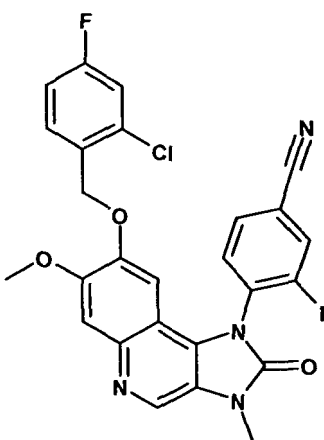
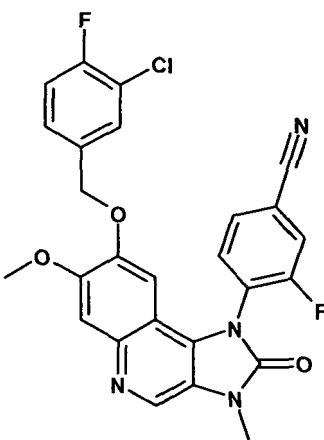
|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 |    |
| 3 |    |
| 4 |  |
| 5 |  |

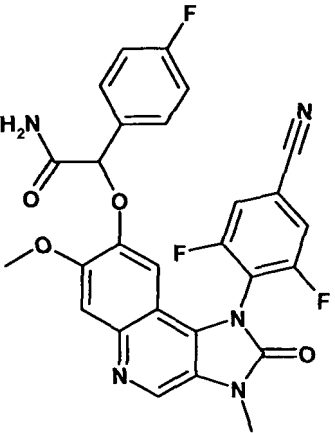
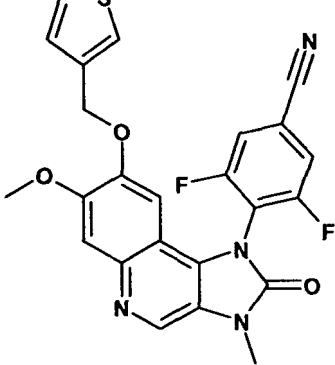
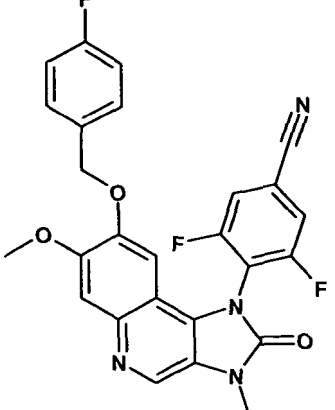
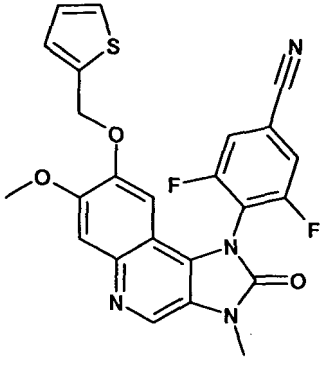
|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 |    |
| 7 |   |
| 8 |  |
| 9 |  |

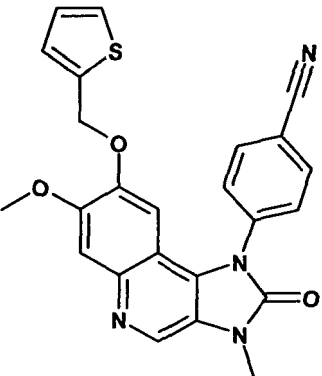
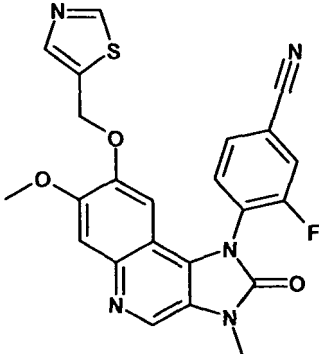
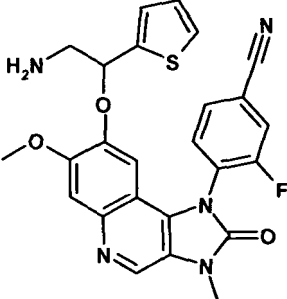
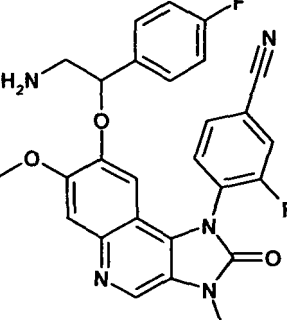
|    |                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |  <chem>COc1cc2nc3c(c1ccn3)C(=O)N2c1cc(C#N)c(F)cc1COCc1ccccc1</chem>            |
| 11 |  <chem>COc1cc2nc3c(c1ccn3)C(=O)N(C)2c1cc(C#N)c(F)cc1COCc1ccccc1</chem>        |
| 12 |  <chem>COc1cc2nc3c(c1ccn3)C(=O)N(C(=O)OC)2c1cc(C#N)c(F)cc1COCc1ccccc1</chem> |
| 13 |  <chem>COc1cc2nc3c(c1ccn3)C(=O)N(C)2c1cc(C#N)c(F)cc1COCc1ccc(s1)cc1</chem>    |

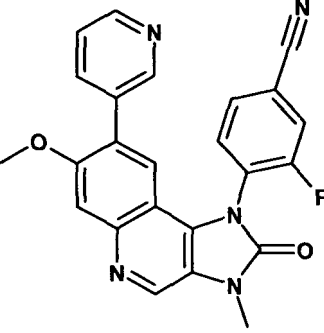
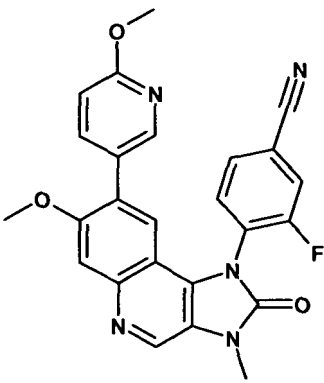
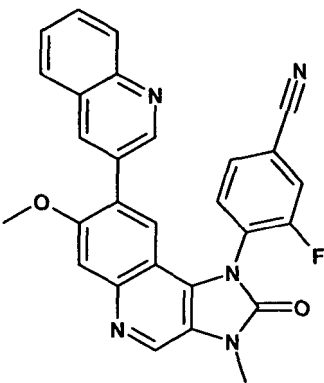
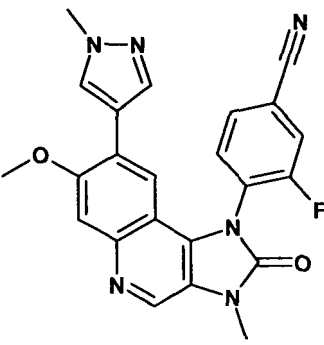
|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 |    |
| 15 |   |
| 16 |  |
| 17 |  |

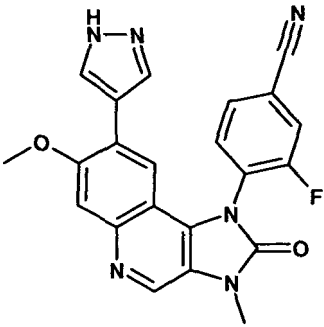
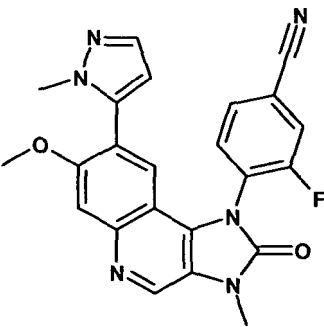
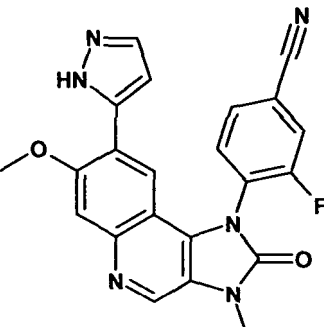
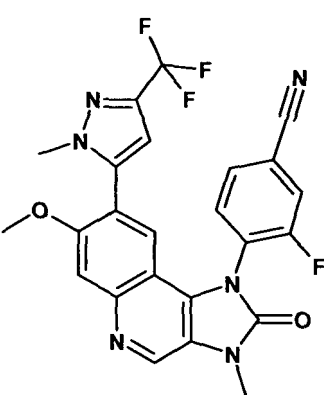
|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |    |
| 19 |   |
| 20 |  |
| 21 |  |

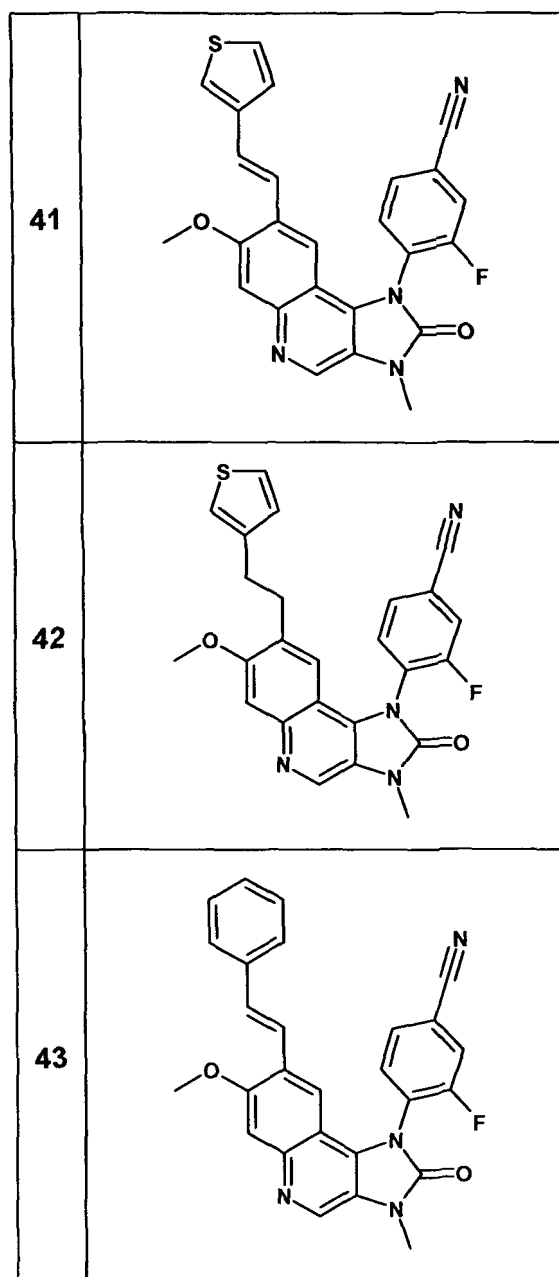
|    |                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 | <br><chem>CN1C(=O)N2C(=N1)c3cc(OC)c(OCc4cc(F)cc(Br)c4)cc3n2</chem>   |
| 23 | <br><chem>CN1C(=O)N2C(=N1)c3cc(OC)c(OCc4cc(F)cc(Cl)c4)cc3n2</chem>  |
| 24 | <br><chem>CN1C(=O)N2C(=N1)c3cc(OC)c(OCc4cc(F)cc(Cl)c4)cc3n2</chem> |

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    |
| 26 |   |
| 27 |  |
| 28 |  |

|    |                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | <br><chem>COc1cc2nc3c(c1)nc(C)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4C#N)F</chem>   |
| 30 | <br><chem>COc1cc2nc3c(c1)nc(C)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4C#N)F</chem> |
| 31 | <br><chem>NCc1ccccc1OC2=CC=C(C=C2C3=CC=CC=C3C#N)F</chem>      |
| 32 | <br><chem>COc1cc2nc3c(c1)nc(C)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4C#N)F</chem> |

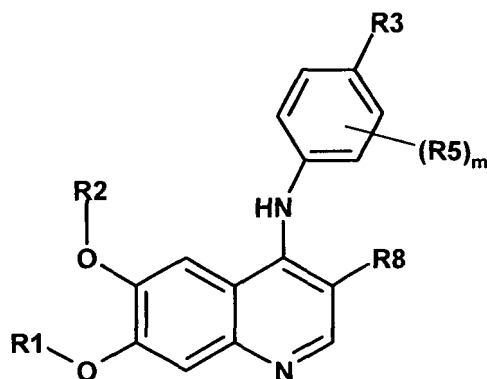
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |    |
| 34 |   |
| 35 |  |
| 36 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    |
| 38 |    |
| 39 |  |
| 40 |  |



und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

## 6. Zwischenverbindungen der Formel (II)



(II)

worin

- 5      R8      NO<sub>2</sub> oder NYY bedeutet, und  
          R1, R2, R3, R5, Y und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,  
          und/oder ihre Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren  
          Mischungen in allen Verhältnissen.

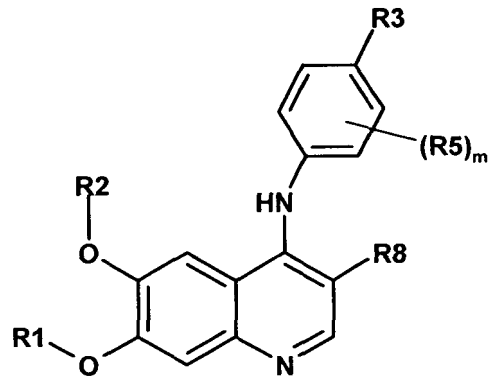
## 10    7. Zwischenverbindungen nach Anspruch 6, worin

- R1      A,  
          R2      A oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Ar,  
          R3      CN,  
          R5      Hal,  
 15      R8      NH<sub>2</sub>,  
          A      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, wobei  
               unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 H-Atome durch Hal ersetzt sein  
               können,  
          Ar      unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 20      Hal      F, Cl, Br oder I, und  
          m, p, s    unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten,  
          und/oder ihre Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren  
          Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I) unter Anspruch 1, Teilformeln davon und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, mit den folgenden Schritten:

5

- (a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



(II)

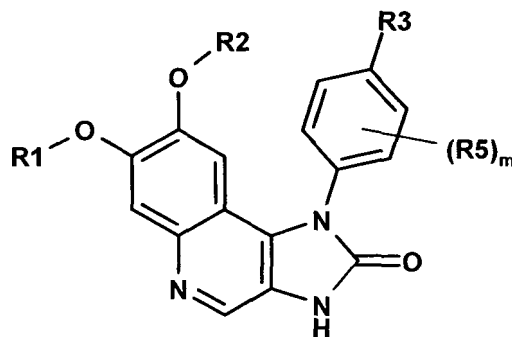
worin R1, R2, R3, R5, R8 und m die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung aufweisen,

10

in einem Lösungsmittel mit einem Carbonsäurehalogenid und mit einer organischen Base,

15

unter Erhalt von Verbindungen der Teilformel (IC)



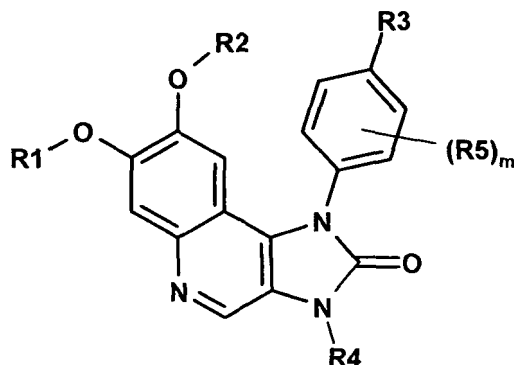
(IC)

worin R1, R2, R3, R5 und m die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung aufweisen,

20

und gegebenenfalls

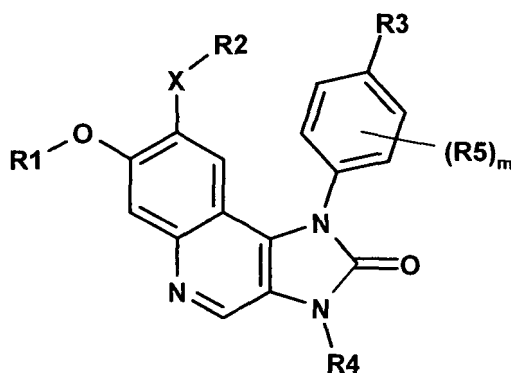
- (b') Umsetzen der Verbindungen der Teilformel (IC) mit einer Verbindung Hal-R4, worin R4 und Hal die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, unter Erhalt von Verbindungen der Teilformel (ID)



(ID)

worin R1, R2, R3, R5 und m die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung aufweisen, und R4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

- (b'') Umwandeln von R1, -O-R2, R3, R4 und/oder R5 der Verbindungen der Teilformel (ID) und/oder Addition von mindestens einem R5 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung zum Phenylring der Verbindungen der Teilformel (ID) unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I)



(I)

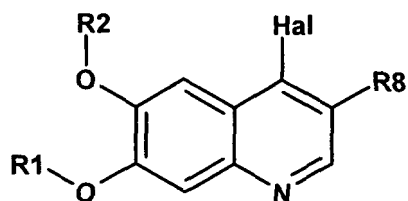
worin R1, R2, R3, R4, R5, X und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

und/oder

- (b''') Umwandeln einer Base oder Säure der Verbindungen der Formel (I) oder Teilformeln (IC) oder (ID) in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

9. Verfahren zum Herstellen von Zwischenverbindungen der Formel (II) nach Anspruch 6 und/oder ihrer Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, mit den folgenden Schritten:

- 5 (a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III)



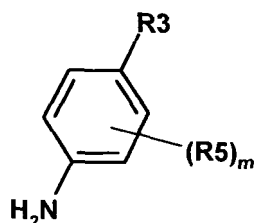
(III)

worin

Hal F, Cl, Br oder I bedeutet, und

- 10 R1, R2 und R8 die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung aufweisen,

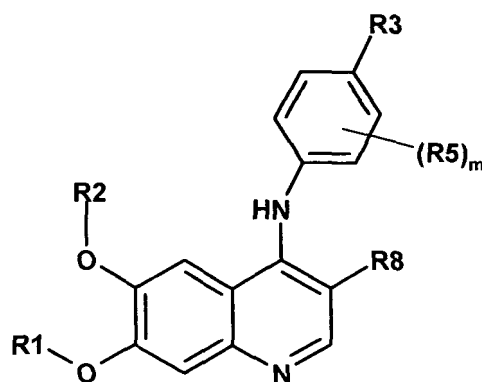
mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

- 15 worin R3, R5 und m die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung aufweisen,

unter Erhalt von Verbindungen der Formel (II)



(II)

- 20 worin R1, R2, R3, R5, R8 und m die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung aufweisen,

und gegebenenfalls

- (b) Umwandeln einer Base oder Säure der Verbindungen der Formel (II) in eines ihrer Salze.

5

10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Hemmung von Serin-Threonin-Proteinkinasen in-vitro, vorzugsweise PIKK und/oder ATM, besonders bevorzugt DNA-PK.

10

11. Verwendung von mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Sensibilisierung von Krebszellen gegenüber einem Antikrebsmittel und/oder ionisierender Strahlung unter der Maßgabe, dass die Sensibilisierung in-vivo nicht am menschlichen oder tierischen Körper erfolgt.

15

12. Arzneimittel umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

13. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend als Wirkstoff eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, in Kombination mit mindestens einem Antikrebsmittel.

25

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung in der Prophylaxe, Therapie und/oder Verlaufskontrolle von Krebs, Tumoren, Metastasen und/oder Störungen der Angiogenese, in Kombination mit Radiotherapie und/oder mit mindestens einem Antikrebsmittel.

30

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Tautomere und/oder Stereoisomere, einschließlich deren

35

Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung zur Sensibilisierung von Krebszellen gegenüber einem Antikrebsmittel und/oder ionisierender Strahlung.