

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. März 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/031501 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 213/80 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

[ES/DE]; Christian-Hess-Strasse 79, 51373 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/007575

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. August 2007 (30.08.2007)

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

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 043 520.6
12. September 2006 (12.09.2006) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEIER, Hein-
rich [DE/DE]; Viktoriastr. 66, 42115 Wuppertal (DE).
KOLKHOF, Peter [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113
Wuppertal (DE). KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am
Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). TUCH, Arounarith
[FR/FR]; 45, rue de Saint Cyr, F-69009 Lyon (FR).
BÄRFACKER, Lars [DE/DE]; Walter-Flex-Strasse 9,
46047 Oberhausen (DE). CANCHO GRANDE, Yolanda

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: 2-PHENOXY NICOTINE ACID DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 2-PHENOXYNIKOTINSÄURE-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel 2-phenoxy-6-phenyl- and 2-phenoxy-6-pyridyl nicotine acid derivatives, methods for the production thereof, their use for treating and/or for the prophylaxis of diseases and to their use for producing medicaments for treating and/or for the prophylaxis of diseases, in particular for treating and/or for the prophylaxis of cardiovascular diseases, in particular dyslipidemias, arteriosclerosis and heart failure.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 2-Phenoxy-6-phenyl- und 2-Phenoxy-6-pyridylnikotin-säure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.

WO 2008/031501 A2

2-Phenoxynikotinsäure-Derivate und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 2-Phenoxy-6-phenyl- und 2-Phenoxy-6-pyridylnikotinsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich sowohl die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin (LDL-C) als auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL-C/LDL-C-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen neben Niacin bisher die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie senken erhöhte Triglyceride um 20-50%, erniedrigen LDL-C um 10-15%, verändern die LDL-Partikelgröße von atherogenem LDL geringer Dichte zu normal dichtem und weniger atherogenem LDL und erhöhen die HDL-Konzentration um 10-15%.

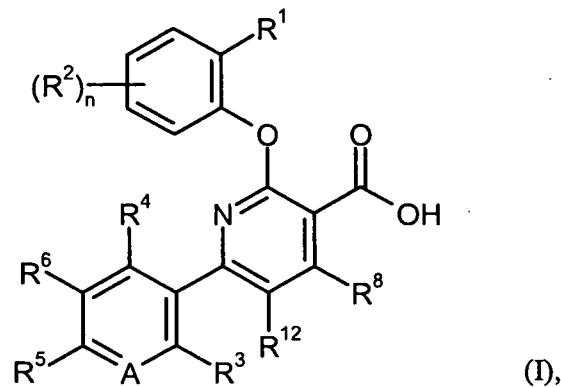
Fibrate wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). PPAR-alpha ist ein nukleärer Rezeptor, der die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzen im Promoter-Bereich dieser Gene [auch PPAR Response-Elemente (PPRE) genannt] reguliert. PPREs sind in einer Reihe von Genen identifiziert worden, welche für Proteine kodieren, die den Lipid-Metabolismus regulieren. PPAR-alpha ist hoch in der Leber exprimiert und seine Aktivierung führt unter anderem zu einer gesenkten VLDL-Produktion/-Sekretion sowie zu einer reduzierten Apolipoprotein CIII (ApoCIII)-Synthese. Im Gegensatz dazu wird die Synthese von Apolipoprotein A1 (ApoA1) gesteigert.

Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor (EC_{50} im μM -Bereich), was wiederum zu den oben beschriebenen relativ geringen pharmakologischen Effekten führt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-alpha-Modulatoren zur Behandlung und/oder Prophylaxe insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

In WO 98/45268 werden Nikotinamid-Derivate mit PDE 4D- und TNF-inhibitorischer Aktivität zur Behandlung von Atemwegserkrankungen sowie allergischen, inflammatorischen und rheumatoïden Erkrankungen beansprucht. In WO 02/30358 werden verschiedene heteroaromatische Verbindungen als Modulatoren der CCR4-Chemokin-Rezeptorfunktion zur Behandlung von allergischen Erkrankungen beansprucht. Verschiedenartig substituierte 2-Arylpyridine als CRF-Rezeptor-
 5 modulatoren zur Behandlung von Angstzuständen und Depression werden in US 2003/0152520 offenbart. In US 2006/0063779 werden substituierte Pyridin-Derivate und ihre Verwendung zur Behandlung von Krebserkrankungen beschrieben. In WO 2006/097220 werden 4-Phenoxy-2-phenylpyrimidincarbonsäuren als PPAR-alpha-Modulatoren zur Behandlung von Dyslipidämien
 10 und Arteriosklerose beansprucht.

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



in welcher

15 R^1 für Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Trifluormethoxy steht,

R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy und $-NR^9-C(=O)-R^{10}$ steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- (C_1-C_4) -alkylamino oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können und

20 R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeuten,

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

A für N oder C- R^7 steht,

R^3 für Wasserstoff oder Fluor steht,

5 R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluor-methoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

10 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrer-seits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

und

R^{12} für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereo-isomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von 25 Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

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

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

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-
10 säure und Benzoesäure.

- Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise
15 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

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

- Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein
25 können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

- Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung auch hydrolysierbare Ester-Derivate der Carbonsäuren der Formel (I). Hierunter werden Ester verstanden, die in physiologischen Medien und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylester, in denen die Alkylgruppe mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino und/oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind die Methyl- oder Ethylester der Verbindungen der Formel (I).

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

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl, iso-Pentyl und n-Hexyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino und tert.-Butylamino.

Di-(C₁-C₄)-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-methylamino, *N,N*-Diisopropylamino, *N*-n-Butyl-*N*-methylamino und *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino.

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

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

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

30 R¹ für Halogen, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

- R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und -NR⁹-C(=O)-R¹⁰ steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können und
- 5 R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl
und
R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten,
- n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,
wobei für den Fall, dass der Substituent R² mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich
10 oder verschieden sein können,
- A für N oder C-R⁷ steht,
- R³ für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluor-
15 methoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,
- 20 R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht
und
R¹² für Wasserstoff steht,
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher
- 25 R¹ für Halogen, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

- R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,
- 5 n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- wobei für den Fall, dass der Substituent R² zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- A für C-R⁷ steht,
- R³ für Wasserstoff oder Fluor steht,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,
- 15 R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht
- und
- R¹² für Fluor steht,
- 20 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

- R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,
- 25

- n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- A für N oder C- R^7 steht,
- 5 R^3 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,
- R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor,
10 Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,
- R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht
- und
- 15 R^{12} für Wasserstoff steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- R^1 für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-
20 Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,
- n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- A für C- R^7 steht,
- 25 R^3 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,

R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

und

R¹² für Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 Gleichfalls von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Fluor stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Gleichfalls von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

20 R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder Methyl steht,

- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,
- n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- 5 A für C-R⁷ steht,
- R^3 für Wasserstoff steht,
- R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,
- 10 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,
- R^8 für Wasserstoff oder Trifluormethyl steht
- und
- R^{12} für Wasserstoff steht,
- 15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- R^1 für Fluor, Chlor oder Cyano steht,
- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,
- 20 n für die Zahl 0 oder 1 steht,
- A für C-R⁷ steht,
- R^3 und R^4 beide für Wasserstoff stehen,
- R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,

R^8 für Wasserstoff steht

und

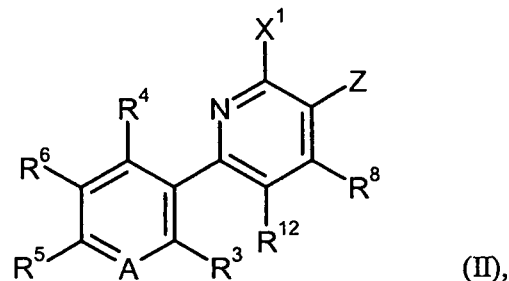
5 R^{12} für Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

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



15 in welcher A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^{12} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

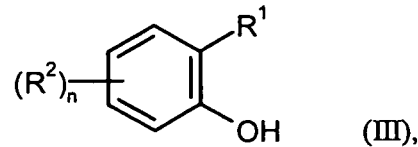
X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere für Chlor steht

und

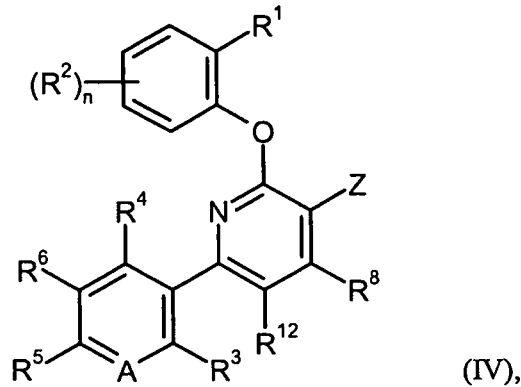
Z für die Gruppe $-CHO$, $-CONH_2$, $-CN$ oder $-COOR^{11}$ steht, worin

R^{11} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

20 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R^1 , R^2 und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
zu Verbindungen der Formel (IV)

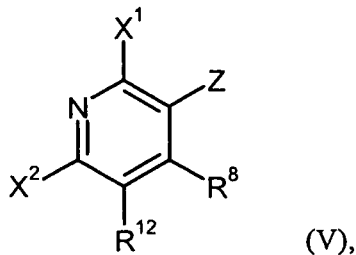


5 in welcher A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{12} , Z und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese, wenn Z für $-CHO$ steht, durch Oxidation, oder wenn Z für $-CN$ oder $-COOR^{11}$ steht, durch basische oder saure Hydrolyse, oder wenn Z für $-CONH_2$ steht, durch saure oder basische Hydrolyse oder durch Reaktion mit Natriumnitrit in einem Essigsäure/Essigsäureanhydrid-Gemisch und nachfolgende Behandlung mit Salzsäure, in die Carbonsäuren der Formel
10 (I) überführt

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

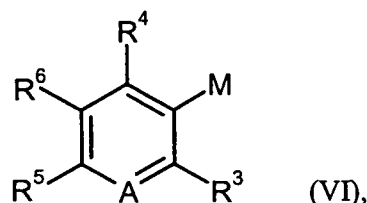
Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel
15 (V)



in welcher R^8 , R^{12} und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 und X^2 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere für Chlor stehen,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetall-Katalysators und gegebenenfalls einer Base mit einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher A, R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

M für die Gruppe $-B(OH)_2$, $-ZnHal$ oder $-MgHal$ steht, worin

Hal Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

kuppelt.

- 10 Verbindungen der Formel (II), in welcher Z für Cyano steht, sind zum Teil auch kommerziell erhältlich oder literaturbekannt [siehe z.B. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 22 (5), 1061-1065 (1986); *J. Med. Chem.* 14 (4), 339-344 (1971)].

- Die Verbindungen der Formeln (III), (V) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Im Falle einer Zink-organischen Verbindung der Formel (VI) [$M = ZnHal$] kann diese gegebenenfalls auch *in situ* aus der entsprechenden Grignard-Verbindung [$M = MgHal$] und einem Zinkhalogenid erzeugt werden [vgl. z.B. Fu et al., *J. Am. Chem. Soc.* 123, 2719-2724 (2001)].
- 15

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dimethylformamid oder Toluol verwendet.
- 20

- Als Base für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kalium-
- 25

hydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, oder Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid. Bevorzugt ist Kalium- oder Cäsiumcarbonat. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III), eingesetzt.

- 5 Die Phenylether-Synthese (II) + (III) \rightarrow (IV) lässt sich gegebenenfalls auch vorteilhaft mit Hilfe eines Palladium-Katalysators durchführen, wie beispielsweise mit Palladium(II)acetat in Kombination mit einem Phosphin-Liganden wie 2-(Di-*tert.*-butylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

Die Umsetzung (II) + (III) \rightarrow (IV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei
10 erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt (IV) [Z = COOR¹¹] \rightarrow (I) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei die bei letzterem zunächst entstehenden Salze durch nachfolgendes Behandeln mit
15 Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der *tert.*-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton,
20 Acetonitril, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im
25 Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser verwendet.

Als Basen eignen sich für die Ester-Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonat wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.
30

Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure,

Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der *tert.*-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +50°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Hydrolyse der Carbonsäurenitrile im Verfahrensschritt (IV) [Z = CN] → (I) erfolgt auf analoge Weise, indem man die Nitrile in der Hitze mit starken Basen, bevorzugt wässriger oder ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung, oder starken Säuren, bevorzugt wässriger Schwefelsäure, umsetzt.

Die Umsetzung der primären Carbonsäureamide der Formel (IV) [Z = CONH₂] zu den Carbonsäuren der Formel (I) erfolgt gleichfalls nach üblichen Verfahren durch saure oder basische Hydrolyse oder bevorzugt durch Reaktion mit Natriumnitrit in einem Essigsäure/Essigsäureanhydridgemisch und nachfolgende Behandlung mit Salzsäure.

Die Oxidation der Aldehyde der Formel (IV) [Z = CHO] zu den Carbonsäuren der Formel (I) erfolgt nach literaturüblichen Methoden, beispielsweise durch Umsetzung mit Kaliumpermanganat oder Chrom(VI)-Reagenzien, mit Wasserstoffperoxid z.B. in Gegenwart von Harnstoff, oder bevorzugt mit Natriumchlorit in Gegenwart von z.B. Kaliumdihydrogenphosphat oder Amidosulfonsäure.

Übergangsmetall-Katalysatoren, Katalysatorliganden und Hilfsbasen für die Kupplungsreaktionen (V) + (VI) → (II) sind literaturbekannt [vgl. z.B. J. Hassan et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)] und kommerziell erhältlich. Bevorzugt werden Palladium- oder Nickel-Katalysatoren verwendet.

Im Falle der Boronsäure-Kupplung [M = B(OH)₂ in (VI)] erfolgt die Umsetzung in Gegenwart einer Hilfsbase und gegebenenfalls eines zusätzlichen Katalysatorliganden. Bevorzugt wird hierbei Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid als Katalysator, Tris-(*o*-tolyl)-phosphin als weiterer Ligand und wässrige Kaliumcarbonat-Lösung als Hilfsbase verwendet. Im Falle von Zink-organischen Verbindungen [M = ZnHal in (VI)] wird bevorzugt Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator eingesetzt.

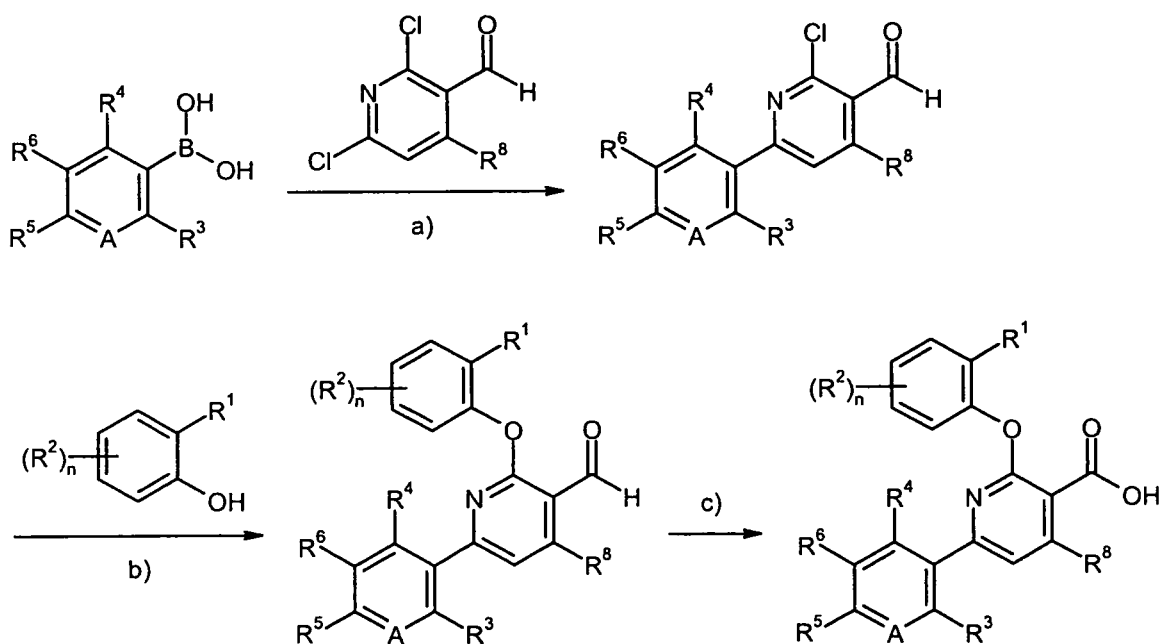
Inerte Lösungsmittel für die Boronsäure-Kupplung (V) + (VI) [M = B(OH)₂] → (II) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykol-

dimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dimethylformamid oder Dioxan verwendet.

Die Kupplungsreaktionen (V) + (VI) → (II) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +150°C, bevorzugt bei 0°C bis +80°C. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheseschemata veranschaulicht werden:

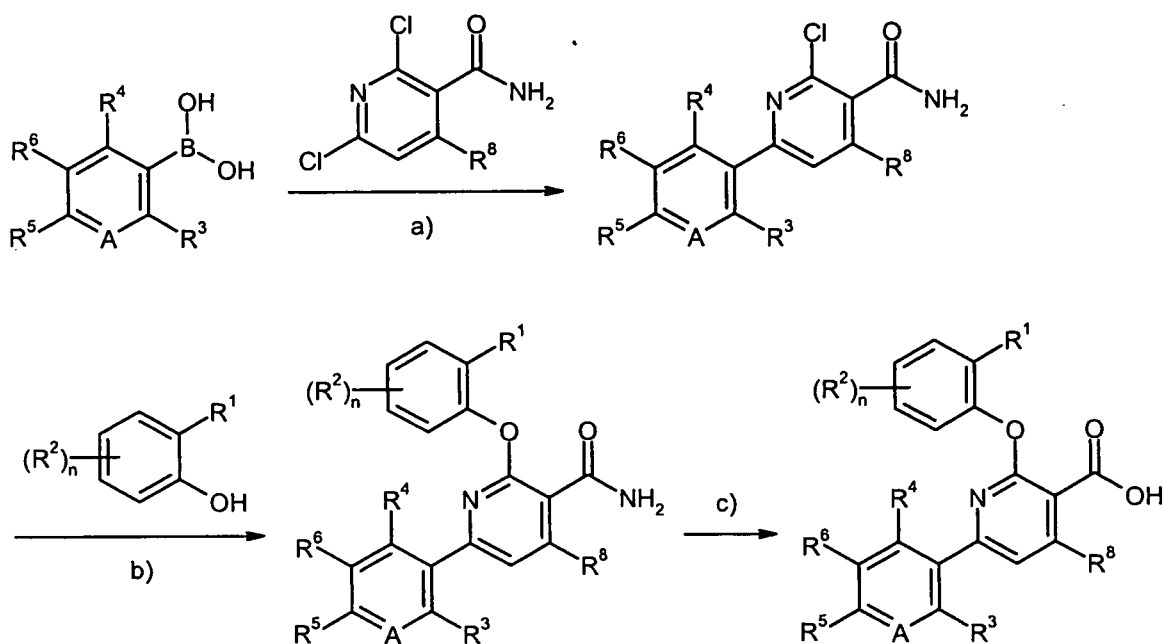
Schema 1



[a): Pd(PPh₃)₂Cl₂, P(*o*-Tol)₃, aq. K₂CO₃, DMF, RT; b): K₂CO₃, DMF, RT-80°C; c): NaClO₂,

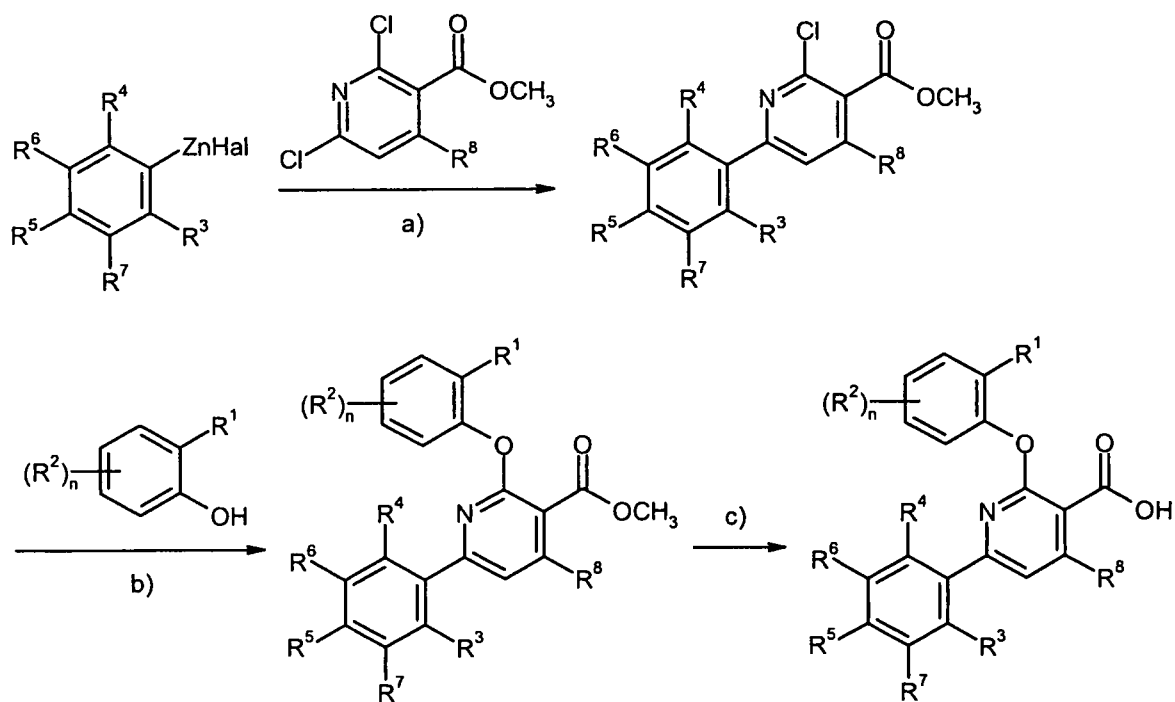
15 NH₂SO₃H, Wasser/THF, 0°C].

Schema 2

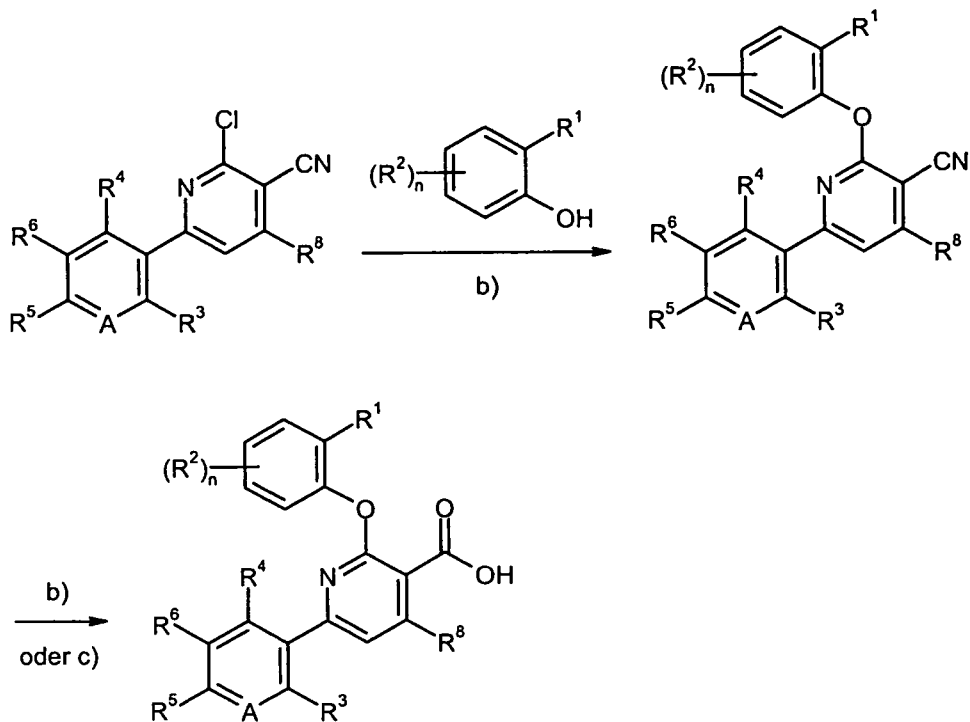


[a): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, aq. K_2CO_3 , DMF, RT; b): K_2CO_3 , DMF, RT-60°C; c): 1. AcOH/ Ac_2O , NaNO_2 , RT; 2. aq. HCl, RT].

5 Schema 3



[a): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF/THF, RT; b): K_2CO_3 , DMF, 4Å-Molekularsieb, 60-100°C; c): LiOH, Wasser/THF, RT].

Schema 4

[a): K₂CO₃, DMF, RT-80°C; b): KOH, Ethanol, Rückfluss; c): 70%-ige aq. H₂SO₄, 120°C].

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren und eignen sich als solche insbesondere zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, die durch Störungen im Fettsäure- und Glukose-Metabolismus hervorgerufen werden. Solche Erkrankungen umfassen Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Arteriosklerose sowie metabolische Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz, Fettsucht (Adipositas) und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie).

Als hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere auch zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung der Herzinsuffizienz.

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.
- 5
- 10 Weitere unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche sich durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandeln lassen, sind Bluthochdruck, Ischämie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzmuskelschwäche, Restenose, pulmonale Hypertonie, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).
- 15 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteriellen sowie venösen Thrombosen, Ödemen, Krebserkrankungen (Hautkrebs, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und neurodegenerativen
- 20 Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), von Entzündungserkrankungen, Immunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Asthma), Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis), Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Leberfibrose, Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, Dermatitis, Keratitis, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), viralen Erkrankungen (HPV, HCMV, HIV), Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz sowie zur Wundheilung und
- 25 Angiogenese eingesetzt werden.
- Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielparteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.
- 30 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielparteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

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

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

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

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

15 Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel sowie Antioxidantien, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-Inhibitoren, LTB₄-Rezeptor-Antagonisten), Analgetika (Aspirin), Anti-
20 depressiva und andere Psychopharmaka.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren

- den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, LpL-Aktivatoren, Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, PPAR- γ - und/oder PPAR- δ -Agonisten, RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-

- Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten sowie der Antioxidantien / Radikalfänger;
- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2004/II, Kapitel 12 genannt sind, sowie beispielhaft und vorzugsweise jenen aus der Gruppe der Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, 5 Glukosidase-Inhibitoren, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie der Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind;
 - 10 • den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker, ECE-Inhibitoren und der Vasopeptidase-Inhibitoren;
 - antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien;
 - 15 • Diuretika;
 - Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten;
 - Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten;
 - organischen Nitraten und NO-Donatoren;
 - positiv-inotrop wirksamen Verbindungen;
 - 20 • Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil sowie PDE 3-Inhibitoren wie Milrinone;
 - natriuretischen Peptiden, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic 25 peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
 - Calcium-Sensitizern, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;
 - Kalium-Supplements;

- NO-unabhängigen, jedoch Häm-abhängigen Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- NO- und Häm-unabhängigen Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere den in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat und DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib; und/oder
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussenden Verbindungen, wie beispielweise Eto-moxir, Dichloracetat, Ranolazine und Trimetazidine

kombiniert werden.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Niacin-Rezeptor-Agonisten, CETP-Inhibitoren, PPAR-gamma-Agonisten, PPAR-delta-Agonisten, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Antioxidantien / Radikalfänger sowie der Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten verstanden.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

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

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

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

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

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidhormon und/oder Thyroidmimetikum, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin oder 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Agonisten des Niacin-Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise
15 Niacin, Acipimox, Acifran oder Radeacol, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.
20

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW-501516, verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antioxidans / Radikalfänger, wie beispielhaft und vorzugsweise ProbucoI, AGI-1067, BO-653 oder AEOL-10150, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Rimonabant oder SR-147778, verabreicht.

Unter Antidiabetika werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren und PPAR-gamma-Agonisten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid, wie beispielhaft und vorzugsweise Metformin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid-Derivat, wie beispielhaft und vorzugsweise Repaglinid oder Nateglinid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Glukosidase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten beispielsweise aus der Klasse der Thiazolidindione, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise einem Schleifen-diuretikum wie Furosemid, Bumetanid oder Torsemid, oder einem Thiazid- oder Thiazid-ähnlichen Diuretikum wie Chlorthiazid oder Hydrochlorthiazid, verabreicht.

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan oder SR-121463, verabreicht.
- 10

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem organischen Nitrat oder NO-Donator, wie beispielhaft und vorzugsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, oder in Kombination mit inhalativem NO verabreicht.

- 15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einer positiv-inotrop wirksamen Verbindung, wie beispielhaft und vorzugsweise Herzglycosiden (Digoxin), beta-adrenergen und dopaminergen Agonisten wie Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin, verabreicht.

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.
- 20

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazolol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol,
- 30

Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antisymphotonikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Reserpin, Clonidin oder alpha-Methyl-Dopa, oder in Kombination mit einem Kaliumkanal-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin, verabreicht.

Unter antithrombotisch wirkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien verstanden.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

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

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

5 Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), Diuretika, beta-Rezeptoren-Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, sowie deren Verwen-

10 dung zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Appli-

20 kationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit

25 magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

30 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die par-

enterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation.

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

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

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

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

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

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcOH	Essigsäure
aq.	wässrig
br.	breit (bei NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
m _z	zentriertes Multiplett (bei NMR)
NMR	Kernresonanzspektrometrie
o-Tol	ortho-Tolyl
Ph	Phenyl
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Mischung)

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

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 7 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (präparative HPLC):

Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil C18 10 μ m, 250 mm x 30 mm; Eluent: A = Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% B \rightarrow 3 min 10% B \rightarrow 30 min 95% B \rightarrow 42 min 95% B \rightarrow 42.1 min 10% B \rightarrow 45 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (präparative HPLC):

Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m, 250 mm x 40 mm; Eluent: A = Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% B \rightarrow 3 min 10% B \rightarrow 27 min 98% B \rightarrow 34 min 98% B \rightarrow 34.01 min 10% B \rightarrow 38 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 214 nm.

Methode 10 (präparative HPLC):

Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m, 250 mm x 40 mm; Eluent: A = Wasser + 0.75 ml Ameisensäure / L Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% B \rightarrow 3 min 10% B \rightarrow 27 min 98% B \rightarrow 34 min 98% B \rightarrow 34.01 min 10% B \rightarrow 38 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 214 nm.

Methode 11 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.1 min 90% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.0 min 5% A \rightarrow 4.1 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 12 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.1 min 90% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.0 min 5% A \rightarrow 4.01 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13 (präparative HPLC):

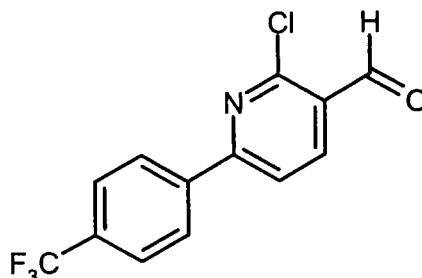
Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m, 250 mm x 40 mm; Eluent: A = Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 30% B \rightarrow 5 min 30% B \rightarrow 30 min 95% B \rightarrow 50 min 95% B \rightarrow 51 min 30% B \rightarrow 55 min 30% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 214 nm.

Methode 14 (LC-MS):

Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.1 min 90% A \rightarrow 1.5 min 10% A \rightarrow 2.2 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

2-Chlor-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



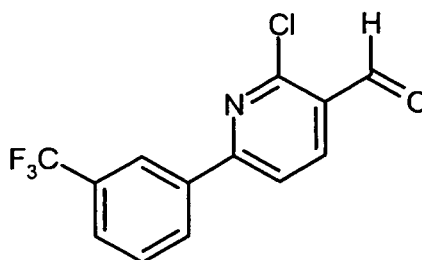
- 5 Zu 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlornicotinaldehyd, gelöst in 4 mL DMF, werden 216 mg (1.14 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure und 3.41 mL (6.82 mmol) einer 2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung gegeben. Nach 10 min Rühren werden 159 mg (0.23 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 35 mg (0.11 mmol) Tri-2-tolylphosphin hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach weiteren zwei Tagen Stehen bei RT wird zur
- 10 Aufarbeitung zunächst mit 10 mL Wasser verdünnt und mit etwa 4 mL 1 N Salzsäure versetzt, dann mit 20 mL Essigsäureethylester verrührt und das Gemisch über 10 g Celite filtriert. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC (Methode 9) gereinigt. Man erhält so 157 mg (48% d. Th.) der Zielverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.94 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.38 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2H), 10.32 (s, 1H).
- 15

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.70 min; m/z = 286 [M+H]⁺.

Beispiel 2A

2-Chlor-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



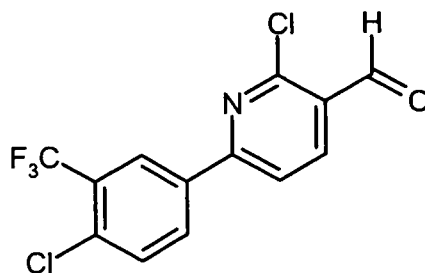
- 20 Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1A hergestellt und aufgereinigt. Zusätzliche Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester

10:1, dann 4:1). Aus 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlornikotinaldehyd und 216 mg (1.14 mmol) 3-(Trifluormethyl)phenylboronsäure erhält man 202 mg (62% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.67$ min; $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3A

5 2-Chlor-6-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



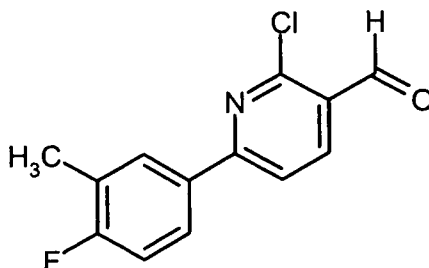
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1A, wobei die doppelte Menge an Tri-2-tolylphosphin (69 mg, 0.23 mmol) eingesetzt wird. Die Gesamtreaktionsdauer beträgt etwa 5 Tage. Aus 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlornikotinaldehyd und 255 mg (1.14 mmol) 4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenylboronsäure erhält man 139 mg (38% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.94$ (d, 1H), 8.38 (AB-System, 2H), 8.48 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.28$ min; $m/z = 338$ $[M+H+H_2O]^+$, 320 $[M+H]^+$.

15 Beispiel 4A

2-Chlor-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinaldehyd



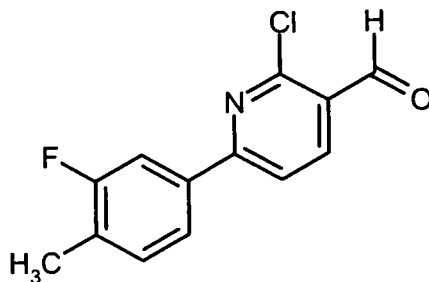
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 3A. Aus 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlornikotinaldehyd und 175 mg (1.14 mmol) 4-Fluor-3-methylphenylboronsäure erhält man 100 mg (35% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.34$ (s, 3H), 7.33 (t, 1H), 8.05 (ddd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.63$ min; $m/z = 250$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 5A

5 2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinaldehyd



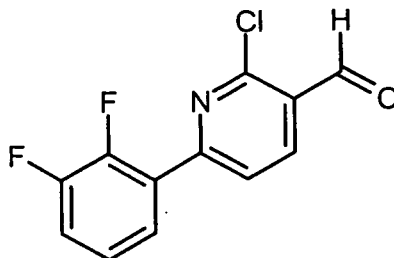
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1A. Die Gesamtreaktionsdauer beträgt etwa 5 Tage. Weitere Reinigung der Produktfraktionen erfolgt durch erneute HPLC unter den gleichen Bedingungen. Aus 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlornicotinaldehyd und
10 175 mg (1.14 mmol) 3-Fluor-4-methylphenylboronsäure erhält man 129 mg (45% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.19$ (s, 3H), 7.48 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.72$ min; $m/z = 268$ $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Beispiel 6A

2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



Zu einer Lösung von 200 mg (1.14 mmol) 2,6-Dichlorpyridin-3-carboxaldehyd in 4 mL Dioxan gibt man unter Rühren 179 mg (1.14 mmol) 2,3-Difluorphenylboronsäure und dann 3.4 mL einer
20 2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung. Nach 10 min werden 160 mg (0.23 mmol) Bis(triphenyl-

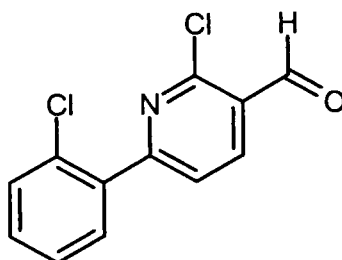
phosphin)palladium(II)chlorid sowie 69 mg (0.23 mmol) Tri-2-tolylphosphin zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend über Nacht bei 60°C gerührt. Aufarbeitung und Reinigung des Ansatzes erfolgen direkt mittels präparativer HPLC (Methode 9). Man erhält so 144 mg (50% d. Th.) der Zielverbindung im Gemisch mit Tri-2-tolylphosphin, welche so weiter umgesetzt werden.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.42 (tdd, 1H), 7.65 (dtd, 1H), 7.80 (ddt, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.60 min; m/z = 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7A

2-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-nikotinaldehyd



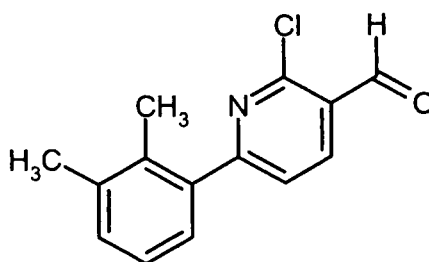
10

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 6A ausgehend von 2-Chlorphenylboronsäure. Man erhält die Zielverbindung in einer Ausbeute von ca. 28% d. Th. mit einer Beimengung von Tri-2-tolylphosphinoxid.

- 15 LC-MS (Methode 3): R_t = 3.71 min; m/z = 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Tri-2-tolylphosphinoxid: R_t = 3.67 min; m/z = 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Beispiel 8A

2-Chlor-6-(2,3-dimethylphenyl)-nikotinaldehyd



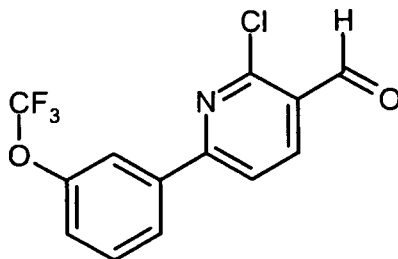
- 20 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 6A ausgehend von 2,3-Dimethylphenylboronsäure. Man erhält die Zielverbindung in einer Ausbeute von 53% d. Th..

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.21$ (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.33 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.63$ min; $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 9A

5 2-Chlor-6-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-nikotinaldehyd



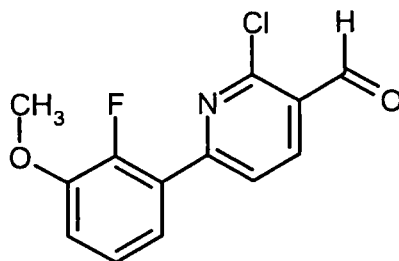
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 6A ausgehend von 3-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure. Man erhält die Zielverbindung in einer Ausbeute von 34% d. Th..

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.59$ (br. d, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.73$ min; $m/z = 302$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Beispiel 10A

2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinaldehyd



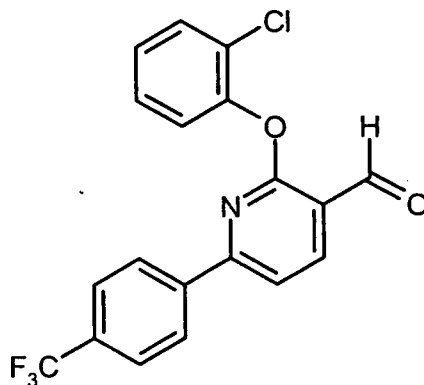
15

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 6A ausgehend von 2-Fluor-3-methoxyphenylboronsäure. Man erhält die Zielverbindung in einer Ausbeute von ca. 31% d. Th. mit einer Beimengung von Tri-2-tolylphosphinoxid.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.44$ min; $m/z = 284$ $[M+H+H_2O]^+$, 266 $[M+H]^+$ (Tri-2-tolylphosphin-oxid: $R_t = 2.48$ min; $m/z = 321$ $[M+H]^+$).

Beispiel 11A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



5

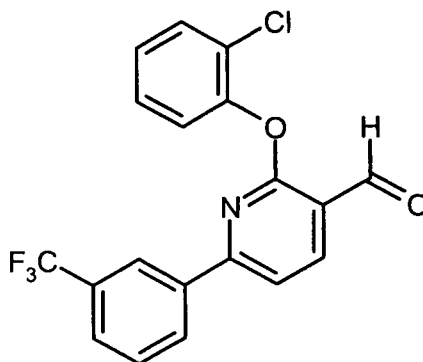
Zu einer Lösung von 145 mg (0.51 mmol) 2-Chlor-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 1A in 3 mL DMF werden 65 mg (0.51 mmol) 2-Chlorphenol und 210 mg (1.52 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt über Nacht bei RT, dann zur weiteren Vervollständigung der Reaktion ca. 4 h bei 80°C rühren und reinigt nach Filtration vom Feststoff durch präparative HPLC
10 (Methode 9). So erhält man 177 mg (92% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.40$ (t, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.05$ min; $m/z = 378$ $[M+H]^+$.

Beispiel 12A

15 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



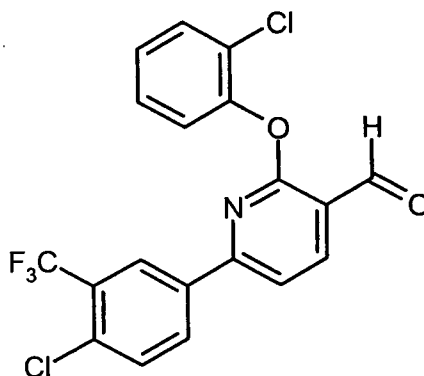
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 11A. Die Reaktionszeit bei 80°C beträgt 2 h. Ausgehend von 190 mg (0.61 mmol) 2-Chlor-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 2A und 78 mg (0.61 mmol) 2-Chlorphenol erhält man 138 mg (90% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.41 (td, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 3.04 min; m/z = 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 13A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd



10

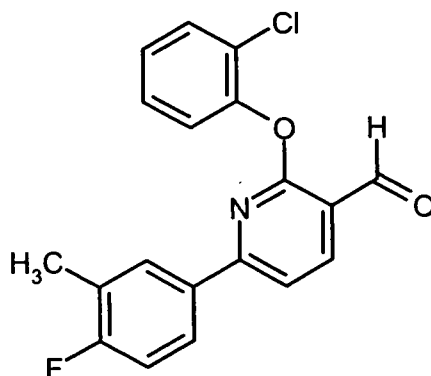
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 12A. Ausgehend von 135 mg (0.37 mmol) 2-Chlor-6-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 3A und 47 mg (0.37 mmol) 2-Chlorphenol erhält man 148 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.41 (td, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.16-8.24 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 3.15 min; m/z = 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 14A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinaldehyd



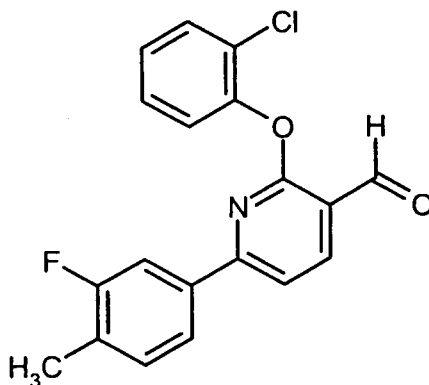
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 11A. Ausgehend von 95 mg (0.38 mmol) 2-Chlor-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 4A und 49 mg (0.38 mmol) 2-Chlorphenol erhält man 118 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.22$ (s, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.47 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.46$ min; $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 15A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinaldehyd



10

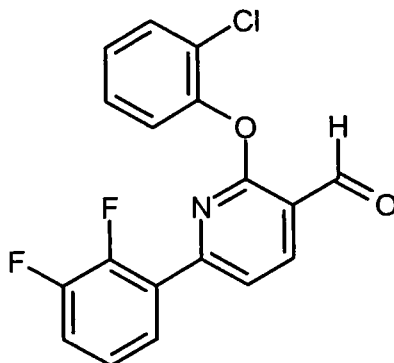
- Zu einer Lösung von 100 mg (0.40 mmol) 2-Chlor-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 5A in 2 mL DMF werden 51 mg (0.40 mmol) 2-Chlorphenol und 166 mg (1.20 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt über Nacht und einen weiteren Tag bei RT, dann zur weiteren Vervollständigung der Reaktion für 5 h bei 80°C rühren und reinigt nach Filtration vom Feststoff durch präparative HPLC (Methode 9). So erhält man 125 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung.
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.24$ (s, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.47 (s, 1H).

LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.06$ min; $m/z = 342$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd

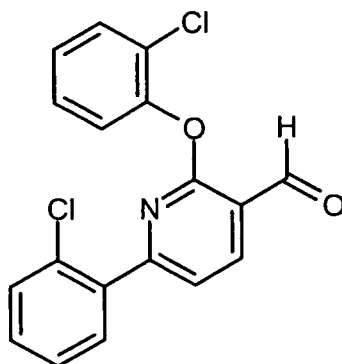


- 5 Zu einer Lösung von 135 mg (0.53 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A in 4 mL DMF werden 75 mg (0.59 mmol) 2-Chlorphenol und 221 mg (1.60 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Anschließend lässt man über Nacht bei 60°C rühren. Nach Filtration vom Feststoff ergibt die Reinigung durch präparative HPLC (Methode 9) 111 mg (60% d. Th.) der Zielverbindung.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.20-7.31$ (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.29$ min; $m/z = 346$ $[M+H]^+$.

Beispiel 17A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-chlorphenyl)-nikotinaldehyd



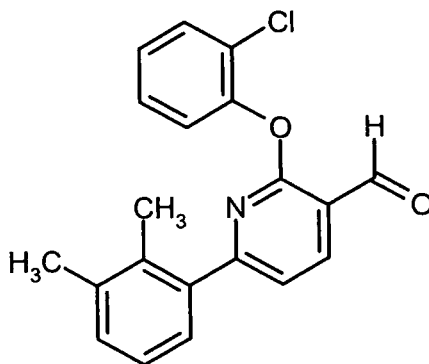
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 125 mg (61% Gehalt, ca. 0.30 mmol) 2-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 7A erhält man so 85 mg (82% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.31 (td, 1H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.60 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H),
5 8.38 (d, 1H), 10.51 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.27 min; m/z = 344 [M+H]⁺.

Beispiel 18A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-dimethylphenyl)-nikotinaldehyd



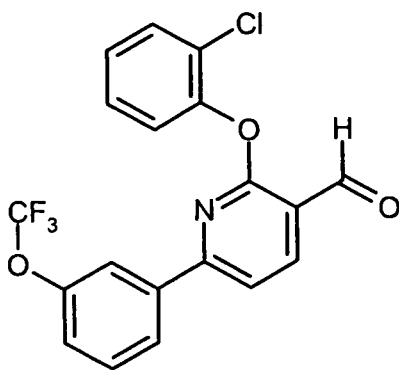
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 140 mg (0.57 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-dimethylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 8A erhält man so 158 mg (82% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.97 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 3.07 min; m/z = 338 [M+H]⁺.

Beispiel 19A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-nikotinaldehyd



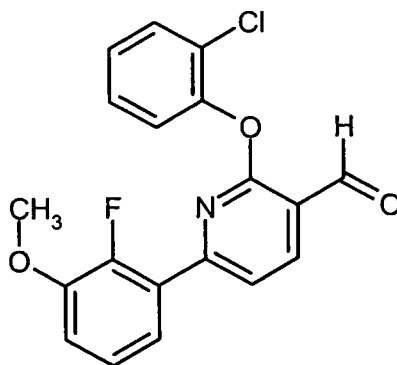
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 110 mg (0.37 mmol) 2-Chlor-6-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 9A erhält man so 139 mg (97% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.40 (td, 1H), 7.45 (br. dd, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.73 (br. t, 1H), 7.95 (br. d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.38 min; m/z = 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 20A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinaldehyd



10

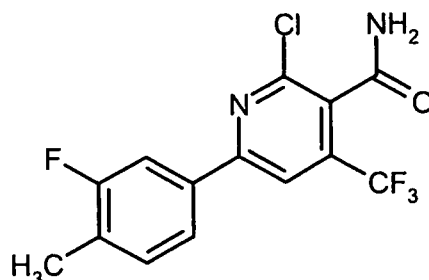
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 100 mg (0.38 mmol) 2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 10A erhält man so 97 mg (72% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.85 (s, 3H), 7.06 (ddd, 1H), 7.15 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.36 (td, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.03 min; m/z = 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 21A

2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid



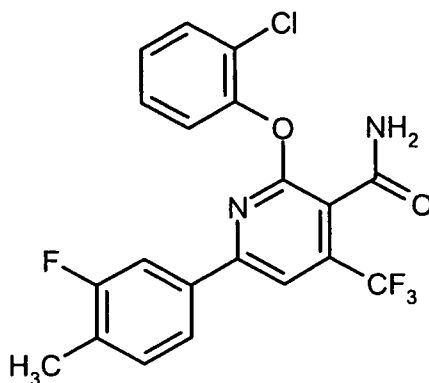
Zu 259 mg (1.00 mmol) 2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid, gelöst in 3.5 mL DMF,
5 werden 154 mg (1.00 mmol) 3-Fluor-4-methylphenylboronsäure und 3.00 mL (6.00 mmol) einer
2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung gegeben. Nach 10 min Rühren werden 140 mg (0.20
mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 30.4 mg (0.10 mmol) Tri-2-tolylphosphin
hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung verteilt man
das Reaktionsgemisch zwischen Essigsäureethylester und Wasser, säuert mit 1 N Salzsäure auf
10 pH 3.5 an, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase noch einmal mit Essig-
säureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt ein.
Das verbleibende Rohprodukt wird durch präparative HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhält so
200 mg (60% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.32 (s, 3H), 7.48 (t, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 8.06 (br. s, 1H),
15 8.21 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.19 min; m/z = 333 [M+H]⁺.

Beispiel 22A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid

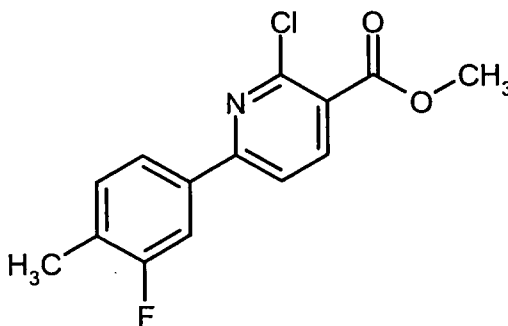


Zu 195 mg (0.59 mmol) 2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid aus Beispiel 21A, gelöst in 5.0 mL DMF, gibt man unter Rühren 75 mg (0.59 mmol) 2-Chlorphenol und 243 mg (1.76 mmol) Kaliumcarbonat. Man rührt zunächst bei RT über Nacht, dann weitere zwei Tage bei 60°C. Zur Aufarbeitung und Reinigung wird die flüssige Phase des Ansatzes
5 direkt über präparative HPLC getrennt (Methode 8). Man erhält so 174 mg (70% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.89$ min; $m/z = 425$ $[M+H]^+$.

Beispiel 23A

2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester



10

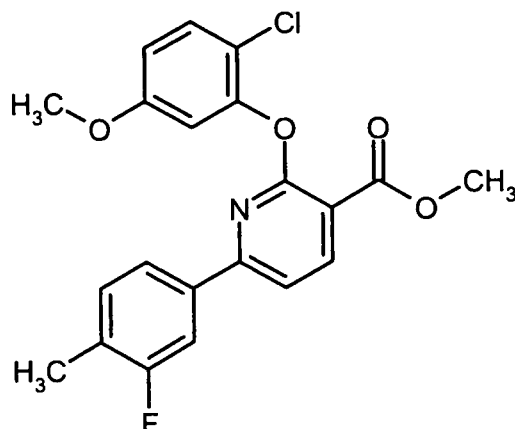
Unter einer Argonatmosphäre gibt man zu einer Lösung von 200 mg (0.97 mmol) 2,6-Dichlor-nicotinsäuremethylester in 3.0 mL DMF 2.33 mL (1.17 mmol) einer 0.5 M Lösung von 3-Fluor-4-methylphenylzinkiodid in THF sowie 56 mg (0.049 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und lässt das Gemisch über Nacht bei RT rühren. Zur Aufarbeitung wird mit 30 mL
15 Wasser und 15 mL Essigsäureethylester verrührt und das Gemisch über 2 g Celite abgesaugt. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeeengt und der verbleibende Rückstand durch präparative HPLC gereinigt (Methode 9). Man erhält so 113 mg (42% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.31$ (d, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

20 LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.90$ min; $m/z = 280$ $[M+H]^+$.

Beispiel 24A

2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester



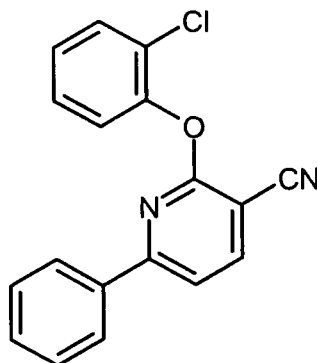
Zu einer Lösung von 50 mg (0.18 mmol) 2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethyl-
 ester aus Beispiel 23A in 2.0 mL DMF gibt man 31 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-5-methoxyphenol und
 74 mg (0.54 mmol) Kaliumcarbonat und lässt zunächst über Nacht bei 60°C rühren. Man fügt
 5 weitere 74 mg (0.54 mmol) Kaliumcarbonat sowie etwa 300 mg Molekularsieb (4Å) hinzu und
 rührt über jeweils eine weitere Nacht bei 60°C, dann bei 80°C und zuletzt bei 100°C. Zur Auf-
 arbeitung und Reinigung wird filtriert und das Filtrat über präparative HPLC getrennt (Methode 9).
 Man erhält so 52 mg (72% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.24 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H), 7.03 (d,
 10 1H), 7.35 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.41 min; m/z = 402 [M+H]⁺.

Beispiel 25A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-phenyl-nicotinsäurenitril



15 Unter einer Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 600 mg (2.80 mmol) 2-Chlor-6-phenyl-
 nikotinsäurenitril und 395 mg (3.08 mmol) 2-Chlorphenol in 12 mL DMF 773 mg (5.59 mmol)
 Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt zunächst über Nacht bei RT und dann einen weiteren Tag bei

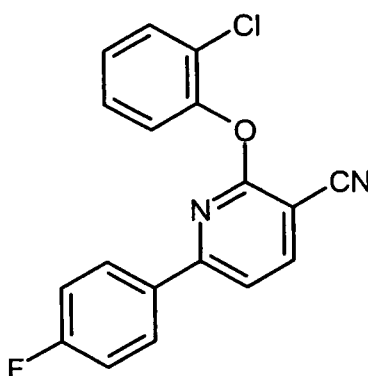
60°C rühren. Direkte Reinigung durch präparative HPLC ergibt 730 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.37-7.48 (m, 4H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

5 LC-MS (Methode 4): R_t = 2.90 min; m/z = 307 [M+H]⁺.

Beispiel 26A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluorphenyl)-nikotinsäurenitril



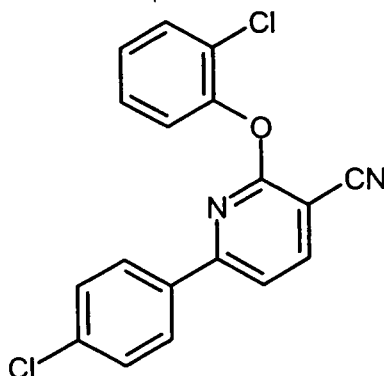
10 Unter einer Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 250 mg (1.08 mmol) 2-Chlor-6-(4-fluorphenyl)-nikotinsäurenitril in 5 mL DMF 152 mg (1.18 mmol) 2-Chlorphenol und 297 mg (2.15 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt über Nacht bei 60°C rühren und reinigt nach Filtration vom Feststoff durch präparative HPLC (Methode 9). So erhält man 325 mg (93% d. Th.) der Zielverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.25-7.33 (m, 2H), 7.41 (td, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.76 min; m/z = 325 [M+H]⁺.

Beispiel 27A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-chlorphenyl)-nikotinsäurenitril



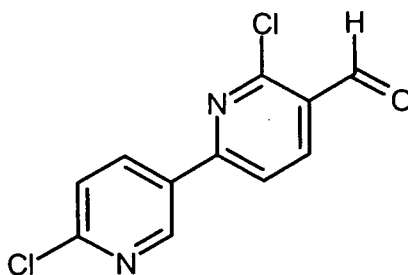
Unter einer Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 250 mg (1.00 mmol) 2-Chlor-6-(4-chlorphenyl)-nikotinsäurenitril in 5 mL DMF 142 mg (1.10 mmol) 2-Chlorphenol und 277 mg (2.01 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt über Nacht bei 60°C, dann zur weiteren Ver-
 5 vollständigung der Reaktion 4 h bei 80°C rühren und reinigt nach Filtration vom Feststoff durch präparative HPLC (Methode 9). So erhält man 320 mg (93% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.41 (td, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.68 (dd, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 3.09 min; m/z = 341 [M+H]⁺.

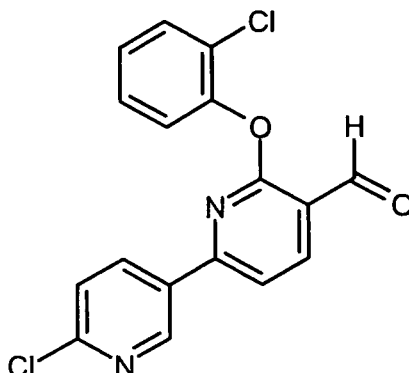
10 Beispiel 28A

6,6'-Dichlor-2,3'-bipyridin-5-carboxaldehyd



Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen zunächst analog zu Beispiel 1A. Nach einer zweiten präparativen HPLC-Trennung (Methode 9) gefolgt von einer Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 80:1) erhält man ausgehend von 200 mg (1.14
 15 mmol) 2,6-Dichlorpyridin-3-carboxaldehyd 179 mg (68% d. Th.) der Zielverbindung, die ohne vollständige Reinigung weiter umgesetzt werden.

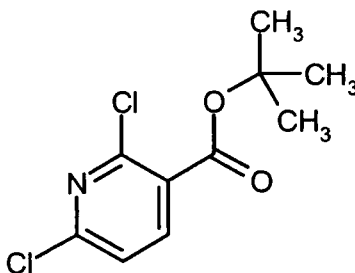
LC-MS (Methode 1): R_t = 2.36 min; m/z = 253 [M+H]⁺.

Beispiel 29A**6'-Chlor-6-(2-chlorphenoxy)-2,3'-bipyridin-5-carboxaldehyd**

Zu 170 mg (0.67 mmol) 6,6'-Dichlor-2,3'-bipyridin-5-carboxaldehyd aus Beispiel 28A, gelöst in
 5 5.00 mL DMF, gibt man 86 mg (0.67 mmol) 2-Chlorphenol und 278 mg (2.02 mmol) Kalium-
 carbonat. Man rührt über Nacht und lässt drei weitere Tage bei RT stehen. Zur Aufarbeitung und
 Reinigung filtriert man vom Feststoff und trennt das Filtrat durch präparative HPLC (Methode 9).
 Man erhält so 158 mg (67% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.38 (td, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H),
 10 8.05 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.75 min; m/z = 345 [M+H]⁺.

Beispiel 30A**2,6-Dichlornikotinsäure-*tert.*-butylester**

15 10.0 g (52.1 mmol) 2,6-Dichlornikotinsäure [D. Laeckmann et al., *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 1793-
 1804 (2002)] werden in 100 mL *tert.*-Butanol suspendiert und unter Eiskühlung mit 62.6 g
 (312.5 mmol) *O-tert.*-Butyl-*N,N'*-diisopropylimidocarbamat [K.R. West et al., *Org. Lett.* **13**, 2615-
 2618 (2005)] versetzt. Die entstehende klare Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
 Das resultierende Präzipitat wird dann über Filtration abgetrennt. Die Mutterlauge wird am Rota-

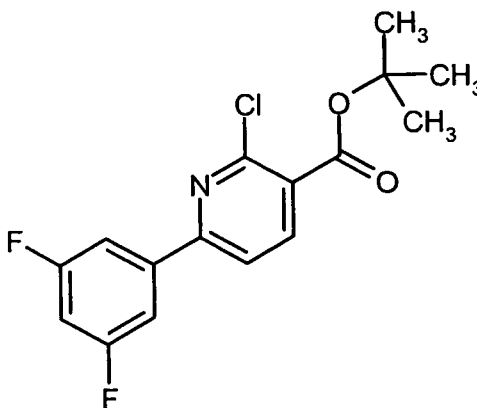
tionsverdampfer eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Es wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3). Man erhält so 9.67 g (73% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.56$ (s, 9H), 7.70 (d, 1H), 8.26 (d, 1H).

LC-MS (Methode 11): $R_t = 2.41$ min; $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 31A

2-Chlor-6-(3,5-difluorphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



10

5.00 g (20.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A werden in 100 mL 1,2-Dimethoxyethan aufgenommen und mit 3.18 g (20.1 mmol) 3,5-Difluorphenylboronsäure sowie 16.7 g (120.9 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach zehnmütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 707 mg (1.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 613 mg (2.02 mmol) Tri-2-tolylphosphin hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C gerührt. Danach werden 200 mL Essigsäureethylester zugesetzt und das Gemisch zweimal mit je 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (10:1) als Laufmittel vorgereinigt. Die Endreinigung wird mittels präparativer HPLC durchgeführt (Säule: Chromatorex C18; Eluent: Acetonitril/Wasser 9:1). Man erhält so 1.78 g (27% d. Th.) der Zielverbindung.

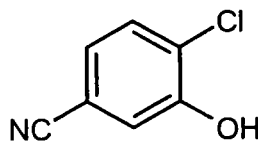
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.58$ (s, 9H), 7.43 (tt, 1H), 7.84 (m_z , 2H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.28$ min; $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

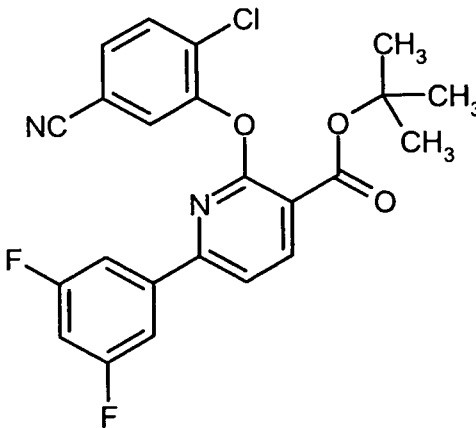
Beispiel 32A

4-Chlor-3-hydroxybenzonitril



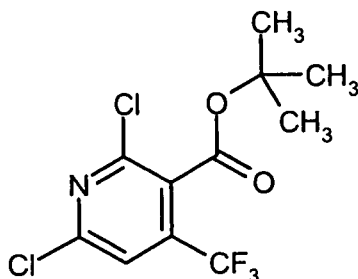
500 mg (2.41 mmol) 5-Brom-2-chlorphenol, 139 mg (0.121 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 209 mg (1.78 mmol) Zinkcyanid werden in 5 mL DMF aufgenommen. Anschließend wird 5 min bei 220°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Das Rohprodukt wird direkt mittels präparativer HPLC aufgetrennt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält so 240 mg (65% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.30$ min; MS (EIneg): $m/z = 152$ [M-H].

Beispiel 33A2-(2-Chlor-5-cyanophenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester

100.0 mg (0.307 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A, 47.1 mg (0.307 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A sowie 84.9 mg (0.614 mmol) Kaliumcarbonat werden in 1.8 mL DMF über 24 h bei 100°C in einem Schüttler umgesetzt. Anschließend werden die Salze filtrativ abgetrennt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält so 97 mg (50% d. Th.) der Zielverbindung in 70%-iger Reinheit.

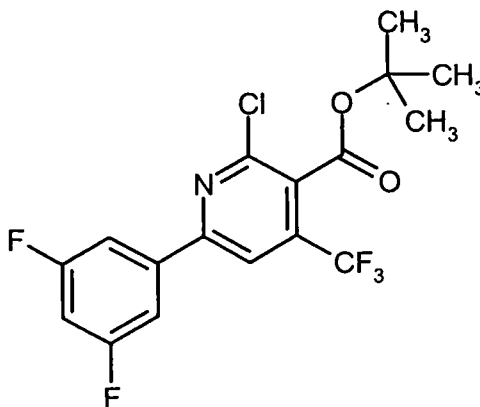
20 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.77$ min; $m/z = 443$ [M+H].

Beispiel 34A2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester

10.0 g (38.5 mmol) 2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure [Y. Tsuzuki et al., *J. Med. Chem.* 5 47, 2097-2109 (2004)] werden in 70 mL *tert.*-Butanol suspendiert und unter Eiskühlung mit 46.2 g (200.3 mmol) *O-tert.*-Butyl-*N,N'*-diisopropylimidocarbamat [K.R. West et al., *Org. Lett.* 13, 2615-2618 (2005)] versetzt. Die entstehende klare Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Präzipitat wird danach per Filtration abgetrennt. Die Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Es wird mit 10 Wasser gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3). Man erhält so 8.95 g (73% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.56 (s, 9H), 8.22 (s, 1H).

15 LC-MS (Methode 11): R_t = 2.73 min; m/z = 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 35A2-Chlor-6-(3,5-difluorphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester

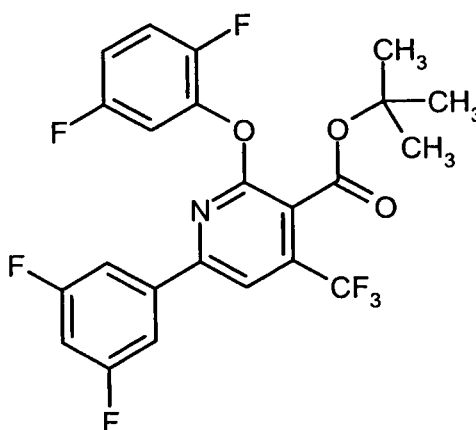
4.00 g (12.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A werden in 100 mL 1,4-Dioxan aufgenommen und mit 2.00 g (12.6 mmol) 3,5-Difluorphenylboronsäure sowie 10.5 g (75.9 mmol) Kaliumcarbonat (als Lösung in 37 mL Wasser) versetzt. Nach zehnmütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 888 mg (1.26 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 385 mg (1.26 mmol) Tri-
5 2-tolylphosphin hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C gerührt. Danach werden 200 mL Essigsäureethylester zugesetzt und das Gemisch mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält so 2.29 g (46% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.58 (s, 9H), 7.50 (tt, 1H), 7.95 (m_z, 2H), 8.57 (s, 1H).

10 LC-MS (Methode 12): R_t = 2.89 min; m/z = 394 [M+H]⁺.

Beispiel 36A

2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



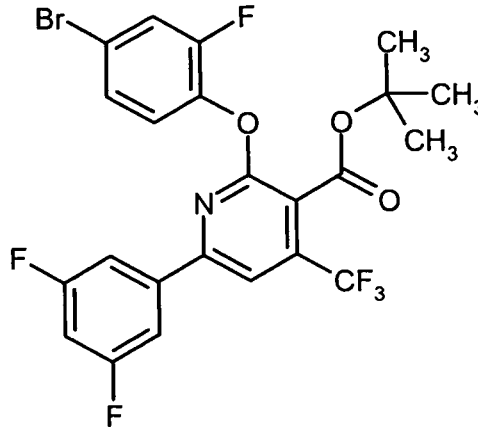
100.0 mg (0.254 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A, 33.0 mg (0.254 mmol) 2,5-Difluor-
15 phenol und 70.0 mg (0.508 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2 mL DMF über 14 h bei 70°C in einem Schüttler umgesetzt. Anschließend wird direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält so 70 mg (57% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.56 (s, 9H), 7.29 (m_z, 1H), 7.41 (tt, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H),
20 7.66 (m_z, 2H), 8.33 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.47 min; m/z = 488 [M+H]⁺.

Beispiel 37A

2-(4-Brom-2-fluorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



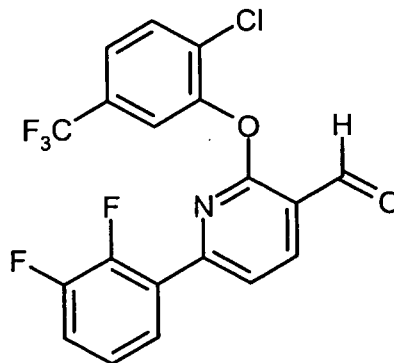
100.0 mg (0.254 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A, 49.0 mg (0.254 mmol) 4-Brom-2-fluor-
5 phenol und 70.0 mg (0.508 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2 mL DMF über 14 h bei 70°C in
einem Schüttler umgesetzt. Anschließend wird direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Elu-
ent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält so 60 mg
(43% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.57 (s, 9H), 7.41 (tt, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.67 (m_z, 2H),
10 7.87 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 3.33 min; m/z = 549 [M+H]⁺.

Beispiel 38A

2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



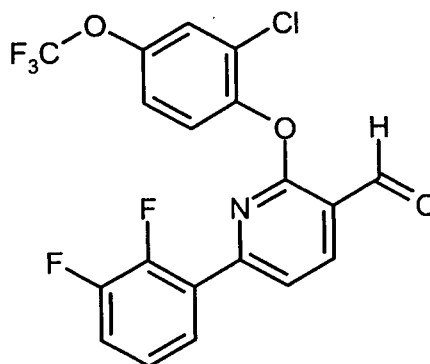
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 72 mg (88% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26 (tdd, 1H), 7.35 (ddt, 1H), 7.54 (dddd, 1H), 7.75 (dd, 5
1H), 7.82 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.56 min; m/z = 414 [M+H]⁺.

Beispiel 39A

2-(2-Chlor-4-trifluormethoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



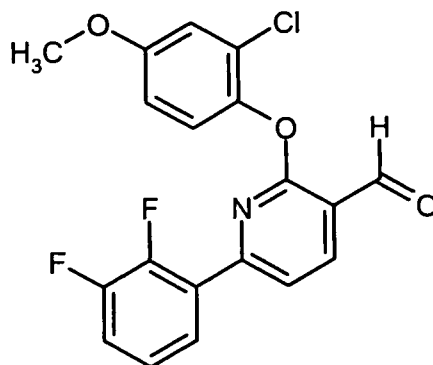
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 61 mg (72% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.25 (tdd, 1H), 7.36 (ddt, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.48 (s, 1H).

15 LC-MS (Methode 3): R_t = 4.62 min; m/z = 430 [M+H]⁺.

Beispiel 40A

2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



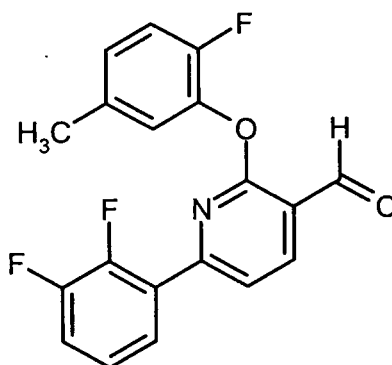
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 41 mg (54% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.78 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.28 (tdd, 1H), 7.39 (ddt, 1H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.13 min; m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 41A

2-(2-Fluor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



10

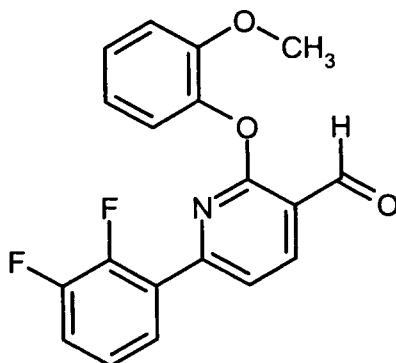
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 35 mg (52% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.39 (ddt, 1H), 7.55 (dddd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.46 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.34 min; m/z = 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 42A

2-(2-Methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



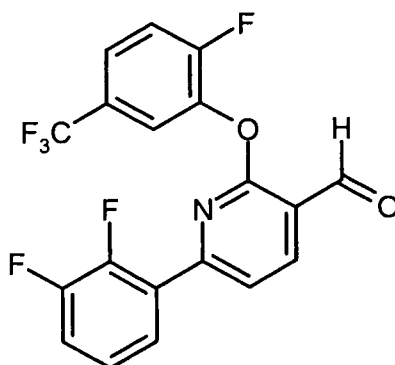
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von
5 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so
24 mg (36% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.71$ (s, 3H), 7.03 (td, 1H), 7.17-7.36 (m, 5H), 7.52 (dddd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.48 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.91$ min; $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Beispiel 43A**

2-(2-Fluor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



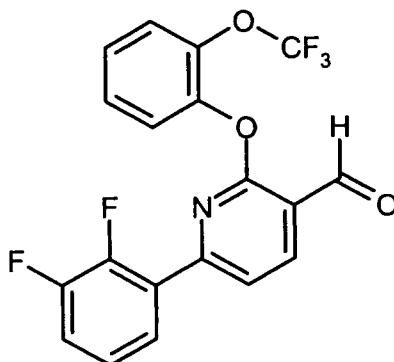
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von
50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so
15 71 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.27$ (td, 1H), 7.38 (ddt, 1H), 7.55 (dddd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.47 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 4.22$ min; $m/z = 398$ $[M+H]^+$.

Beispiel 44A

2-(2-Trifluormethoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



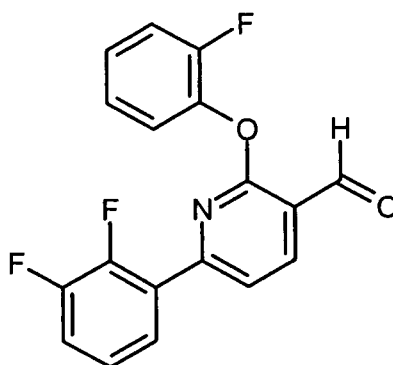
- 5 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 74 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.26$ (tdd, 1H), 7.36 (ddt, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.81 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.45 (s, 1H).

- 10 LC-MS (Methode 5): $R_t = 4.20$ min; $m/z = 396$ $[M+H]^+$.

Beispiel 45A

2-(2-Fluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



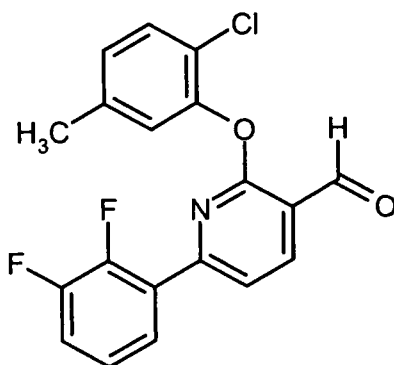
- 15 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 35 mg (54% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.22\text{-}7.59$ (m, 7H), 7.79 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.47 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.97$ min; $m/z = 330$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 46A

2-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



5

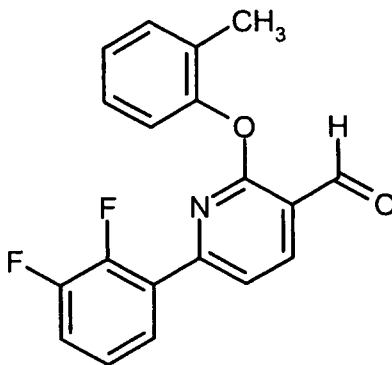
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 29 mg (41% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.34$ (s, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 10 2H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.48 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 4.30$ min; $m/z = 360$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 47A

2-(2-Methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



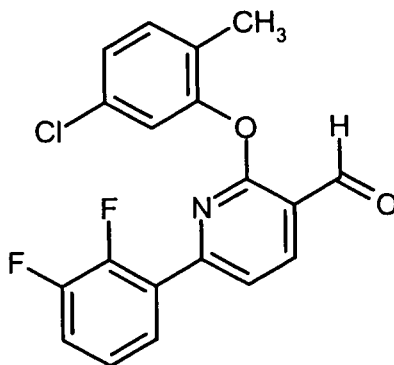
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 31 mg (48% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.18 (s, 3H), 7.18-7.33 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.53 (dddd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.09 min; m/z = 326 [M+H]⁺.

Beispiel 48A

2-(5-Chlor-2-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



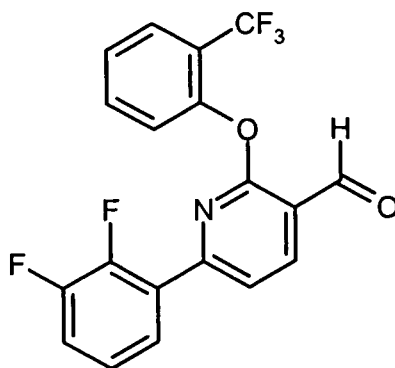
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 22 mg (31% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.17 (s, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.38 (ddt, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dddd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.47 (s, 1H).

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 3.23 min; m/z = 360 [M+H]⁺.

Beispiel 49A

2-(2-Trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



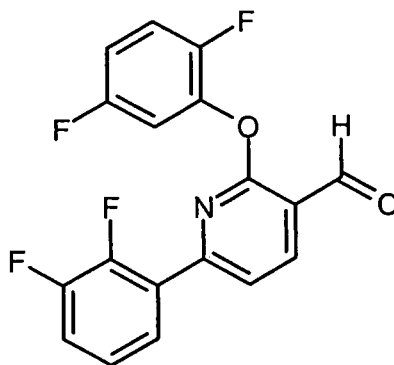
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 64 mg (87% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.27$ (dddd, 1H), 7.39 (ddt, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.87 (br. d, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.44 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.11$ min; $m/z = 380$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 50A

2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



10

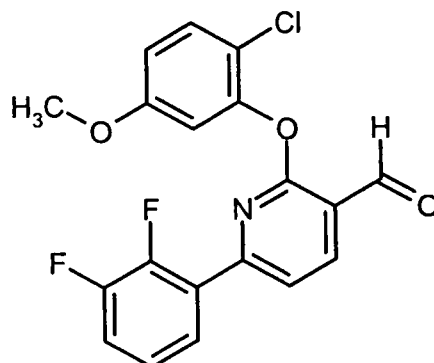
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so 58 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.21$ -7.33 (m, 2H), 7.40 (ddt, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.45 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.00$ min; $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 51A

2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd



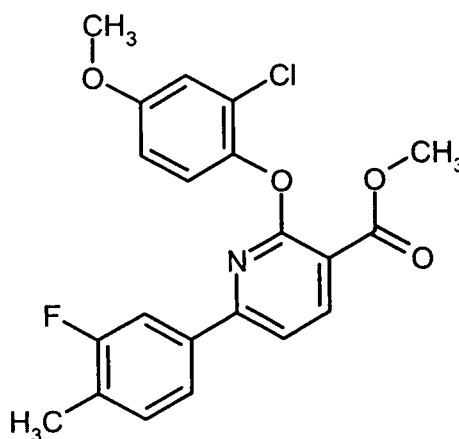
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 16A. Ausgehend von
5 50 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 6A erhält man so
40 mg (54% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.82 (s, 3H), 7.03 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.28 (tdd, 1H), 7.38
(ddt, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.55 (dddd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.11 min; m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Beispiel 52A**

2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester



Zu einer Lösung von 47 mg (0.17 mmol) 2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester
aus Beispiel 23A in 2.5 mL DMF gibt man 29 mg (0.19 mmol) 2-Chlor-4-methoxyphenol so-
15 wie 70 mg (0.50 mmol) Kaliumcarbonat und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung

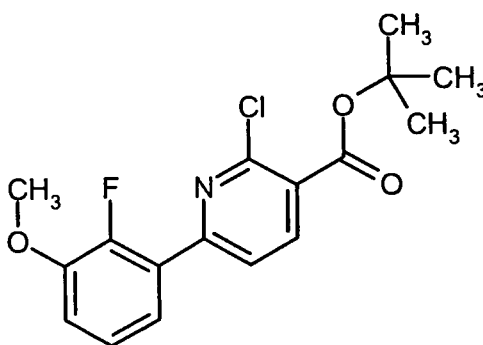
und Reinigung wird filtriert und das Filtrat über präparative HPLC getrennt (Methode 9). Man erhält so 63 mg (93% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.23 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.03 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

5 LC-MS (Methode 1): R_t = 3.11 min; m/z = 402 [M+H]⁺.

Beispiel 53A

2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



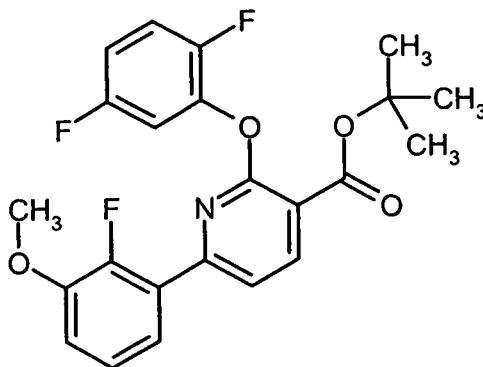
Zu einer Lösung von 654 mg (2.64 mmol) 2,6-Dichlornicotinsäure-*tert.*-butylester (Beispiel 30A) in 13 mL Dioxan gibt man unter Rühren 448 mg (2.64 mmol) 2-Fluor-3-methoxyphenylboronsäure und dann 7.9 mL einer 2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung. Nach 10 min werden 185 mg (0.26 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie 80 mg (0.26 mmol) Tri-2-tolylphosphin zugegeben, die Reaktionsmischung dann 5.5 h bei 60°C gerührt und anschließend über Nacht bei RT stehen gelassen. Zur Aufarbeitung nimmt man mit 50 mL Essigsäureethylester und 20 mL gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung auf, wäscht die abgetrennte organische Phase noch einmal mit gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung, trocknet sie über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Reinigung erfolgt durch Chromatographie an etwa 100 mL Kieselgel mit Essigsäureethylester/Cyclohexan (1:5) als Laufmittel. Durch Isolierung der Produktfraktionen und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhält man 638 mg (72% d. Th.) der Zielverbindung.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.58 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.21 min; m/z = 338 [M+H]⁺.

Beispiel 54A

2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



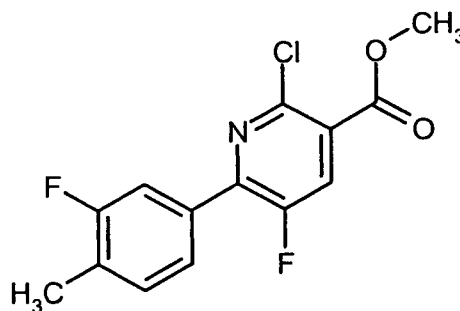
- Zu einer Lösung von 150 mg (0.44 mmol) 2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 54A in 5 mL DMF werden 69 mg (0.53 mmol) 2,5-Difluorphenol und 184 mg (1.33 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Man lässt drei Tage bei 60°C rühren und reinigt nach
- 5 Filtration vom Feststoff durch präparative HPLC (Methode 8). So erhält man 68 mg (35% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.56$ (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 7.07 (ddd, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 7.40 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.26$ min; $m/z = 432$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Beispiel 55A

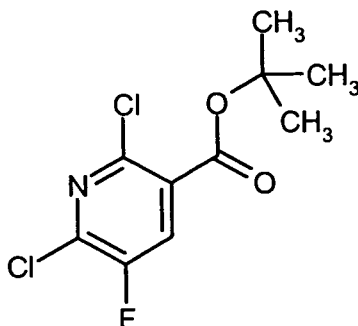
2-Chlor-5-fluor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester



- Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 23A. Ausgehend von 200 mg (0.76 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-nicotinsäuremethylester erhält man so 85 mg (38% d.
- 15 Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.33$ (d, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (br. d, 1H), 8.36 (d, 1H).

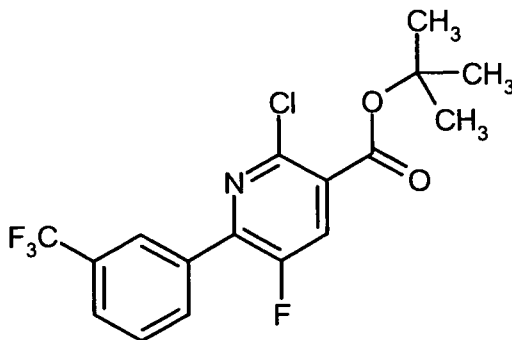
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.24$ min; $m/z = 298$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 56A2,6-Dichlor-5-fluornikotinsäure-*tert.*-butylester

Zu 1.00 g (4.76 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-nicotinsäure, suspendiert in 15 mL *tert.*-Butanol, gibt man 5.72 g (28.6 mmol) *O-tert.*-Butyl-*N,N'*-diisopropylimidocarbamat und rührt über Nacht bei RT. Man filtriert dann vom gebildeten Niederschlag, engt die Mutterlauge ein, verrührt den Rückstand mit 20 mL Essigsäureethylester und 20 mL Wasser, isoliert die organische Phase, wäscht die wässrige Phase noch einmal mit 20 mL Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt nach Filtration ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (20:1) als Eluens gereinigt. Man erhält so 1.18 g (93% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.56 (s, 9H), 8.42 (d, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.88 min; m/z = 210 [M+H-C₄H₈]⁺.

Beispiel 57A2-Chlor-5-fluor-6-(3-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester

Zu einer Lösung von 150 mg (0.56 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-nicotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 56A in 3 mL Dioxan gibt man unter Rühren 107 mg (2.64 mmol) 3-Trifluormethylphenylboronsäure und dann 1.7 mL einer 2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung. Nach 10 min werden

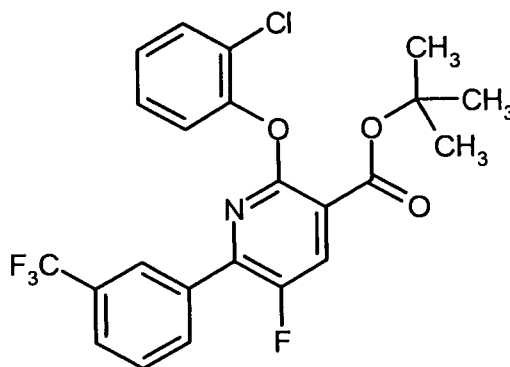
40 mg (0.056 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie 17 mg (0.056 mmol) Tri-2-tolylphosphin zugegeben und anschliessend die Reaktionsmischung über Nacht bei 60°C gerührt. Nach Reinigung durch präparative HPLC (Methode 13) erhält man so 183 mg (86% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.59 (s, 9H), 7.83 (br. t, 1H), 7.95 (br. d, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 8.24 (br. d, 1H), 8.37 (d, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.60 min; m/z = 376 [M+H]⁺.

Beispiel 58A

2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(3-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



10

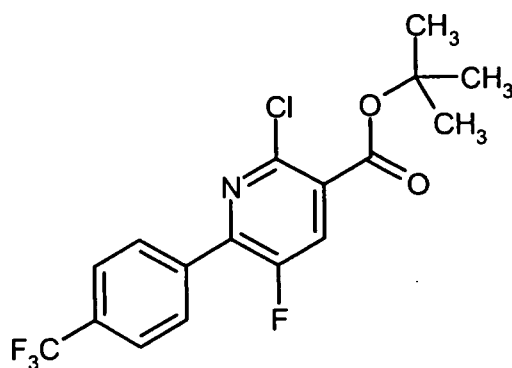
In einem mit Argon befüllten Reaktionskolben legt man 175 mg (0.47 mmol) 2-Chlor-5-fluor-6-(3-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 57A, 455 mg (1.40 mmol) Cäsiumcarbonat, 8.4 mg (0.037 mmol) Palladium(II)acetat sowie 18.6 mg (0.047 mmol) racemisches 2-(Di-*tert.*-butylphosphino)-1,1'-binaphthyl vor, evakuiert und befüllt wieder mit Argon, gibt 4 mL getrocknetes Toluol und 120 mg (0.93 mmol) 2-Chlorphenol hinzu, erhitzt unter Argon und rührt über Nacht unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung und Reinigung wird der Ansatz über Celite filtriert, das Filtrat eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und durch präparative HPLC (Methode 13) getrennt. Man erhält so 130 mg (60% d. Th.) der Zielverbindung.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.57 (s, 9H), 7.33 (ddd, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.72 (br. t, 1H), 7.83 (br. d, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 8.05 (br. d, 1H), 8.33 (d, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.49 min; m/z = 468 [M+H]⁺.

Beispiel 59A

2-Chlor-5-fluor-6-(4-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



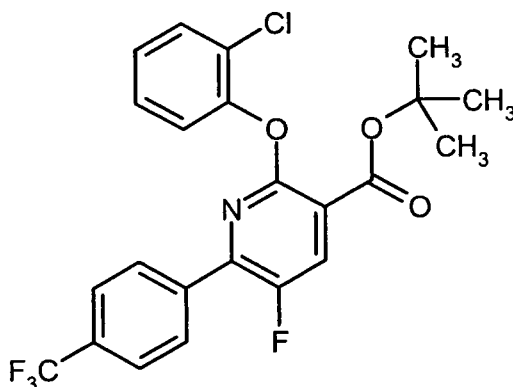
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 57A. Ausgehend von 150 mg (0.56 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-nicotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 56A erhält man so 201 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.59$ (s, 9H), 7.95 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 8.15 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 8.38 (d, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 4.64$ min; $m/z = 376$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 60A

2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(4-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



10

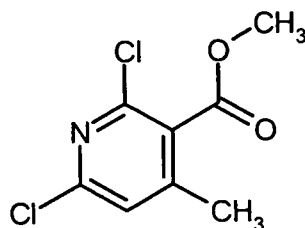
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 58A. Ausgehend von 195 mg (0.42 mmol) 2-Chlor-5-fluor-6-(4-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 59A erhält man so 142 mg (73% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.56$ (s, 9H), 7.31 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.84 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 7.89 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 8.35 (d, 1H).

LC-MS (Methode 11): $R_t = 3.26$ min; $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 61A

2,6-Dichlor-4-methyl-nikotinsäuremethylester



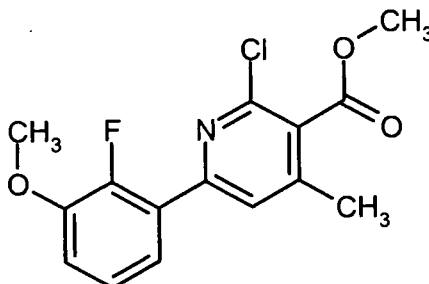
- Zu 4.5 mL Pyridin in 100 mL Methanol tropft man unter Rühren und Kühlen im Wasser/Eis-Bad
- 5 zügig eine Lösung von 10.3 g (45.9 mmol) 2,6-Dichlor-4-methyl-nikotinsäurechlorid [Herstellung siehe DE 23 63 470-A1] in 20 mL Dichlormethan hinzu. Man rührt 20 min nach und engt dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtration engt man im Vakuum
- 10 ein. Zur Reinigung wird in Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) über 150 mL Kieselgel filtriert und das Eluat nach Einengen aus Essigsäureethylester/Cyclohexan kristallisiert. Nach Filtration und Trocknen im Vakuum erhält man 5.8 g (58% d. Th.) der Zielverbindung. Aus der Mutterlauge lassen sich durch erneute Kristallisation weitere 2.4 g (24% d. Th.) des Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.33$ (s, 3H), 3.93 (s, 3H) 7.66 (s, 1H).

- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.30$ min; $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 62A

2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-nikotinsäuremethylester



- Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 57A. Zur Reinigung trennt man das
- 20 Rohprodukt zunächst durch präparative HPLC (Methode 9) und dann durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (10:1) als Eluens. Ausgehend von 200 mg (0.91

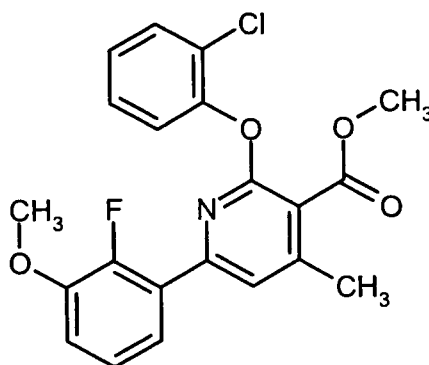
mmol) 2,6-Dichlor-4-methyl-nikotinsäuremethylester aus Beispiel 61A erhält man so 160 mg (57% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.38 (ddd, 1H), 7.79 (s, 1H).

5 LC-MS (Methode 1): R_t = 2.70 min; m/z = 310 [M+H]⁺.

Beispiel 63A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-nikotinsäuremethylester



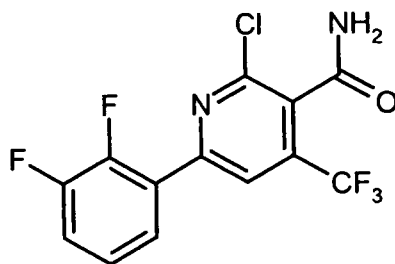
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 58A. Nach Rühren
 10 über Nacht werden in diesem Fall zur Erhöhung des Reaktionsumsatzes noch einmal 0.08 eq.
 Palladiumacetat, 0.1 eq. racemisches 2-(Di-*tert.*-butylphosphino)-1,1'-binaphthyl und 250 mg 4Å-
 Molekularsieb zugegeben und das Reaktionsgemisch über weitere zwei Nächte unter Rühren zum
 Rückfluss erhitzt. Ausgehend von 74 mg (0.24 mmol) 2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-
 methyl-nikotinsäuremethylester aus Beispiel 62A erhält man so 44 mg (46% d. Th.) der Zielver-
 15 bindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.01 (ddd, 1H), 7.12
 (br. t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.23 min; m/z = 402 [M+H]⁺.

Beispiel 64A

20 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäureamid



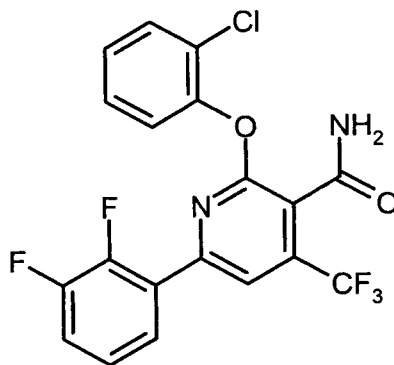
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 21A. Ausgehend von 520 mg (2.00 mmol) 2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid erhält man so 153 mg (23% d. Th.) der Zielverbindung. Eine nochmalige präparative HPLC-Reinigung von Mischfraktionen aus der ersten Trennung liefert weitere 95 mg (14% d. Th.) des Produkts.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.42 (td, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.04 min; m/z = 337 [M+H]⁺.

Beispiel 65A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nicotinsäureamid



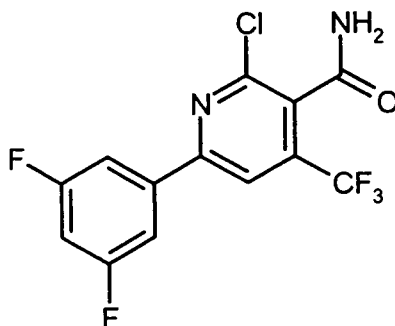
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 16A. Ein Teil des Produkts wird durch Fällung aus Acetonitril/Wasser erhalten, eine weitere Fraktion durch präparative HPLC der Mutterlauge nach Methode 8. Ausgehend von 150 mg (0.45 mmol) 2-Chlor-6-(2,3-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nicotinsäureamid aus Beispiel 64A erhält man so 109 mg (57% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.22-7.38 (m, 3H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.54 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.57 min; m/z = 429 [M+H]⁺.

Beispiel 66A

2-Chlor-6-(3,5-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäureamid



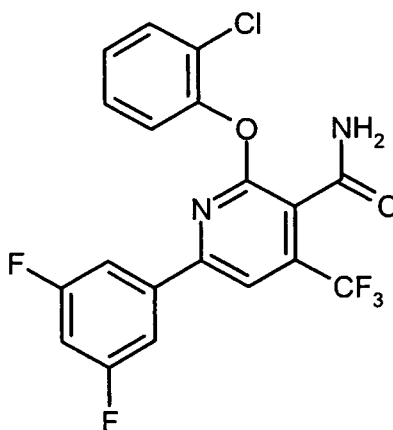
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 21A. Das Produkt fällt beim Einengen der entsprechenden HPLC-Trennfractionen aus und wird durch Filtration und Trocknung gewonnen. Ausgehend von 520 mg (2.00 mmol) 2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäureamid erhält man so 267 mg (40% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.48$ (tt, 1H), 7.96 (m_z , 2H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.37$ min; $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 67A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäureamid



Zu 250 mg (0.74 mmol) 2-Chlor-6-(3,5-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäureamid aus Beispiel 66A in 6 mL DMF gibt man 95 mg (0.74 mmol) 2-Chlorphenol sowie 308 mg (2.23 mmol) Kaliumcarbonat und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei 60°C. Zur Aufarbeitung filtriert man vom Feststoff, engt die Mutterlauge im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Wasser/

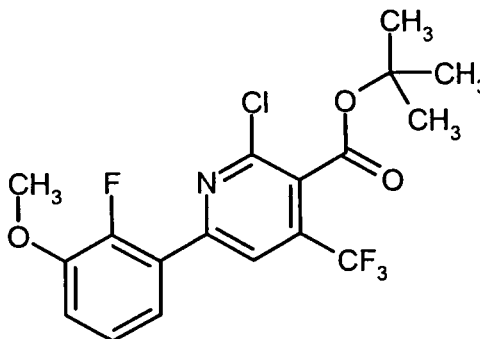
Essigsäureethylester auf. Man trennt die organische Phase ab, wäscht noch einmal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert, engt ein und trocknet den Rückstand im Vakuum. Man erhält so 211 mg (66% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.35 (tt, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.50 (ddd, 1H), 7.59 (m,
5 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.83 min; m/z = 429 [M+H]⁺.

Beispiel 68A

2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäure-*tert.*-butylester



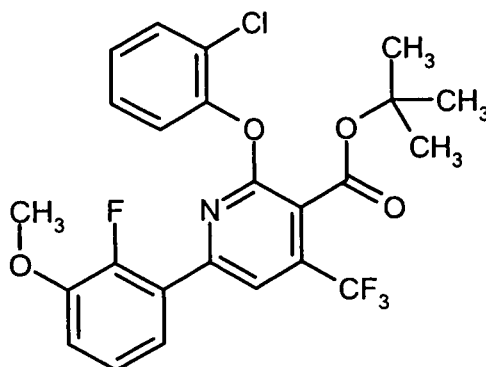
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 6A. Ausgehend von 100 mg (0.32 mmol) 2,6-Dichlor-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 34A erhält man so 82 mg (64% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.58 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 8.19 (s, 1H).

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 3.32 min; m/z = 406 [M+H]⁺.

Beispiel 69A

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäure-*tert.*-butylester



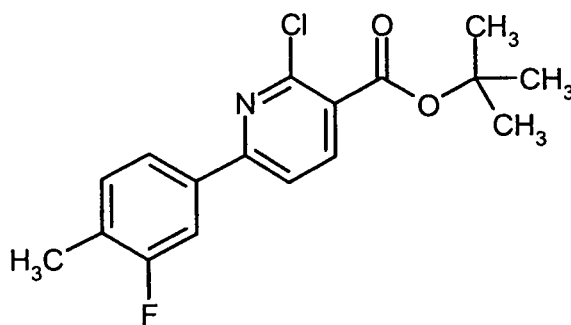
Zu einer Lösung von 78 mg (0.19 mmol) 2-Chlor-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-trifluormethyl-nicotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 68A in 3 mL DMF werden 37 mg (0.29 mmol) 2-Chlorphenol und 80 mg (0.58 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Anschließend lässt man über Nacht bei 120°C rühren. Nach Filtration vom Feststoff ergibt die Reinigung des Filtrats mittels präparativer HPLC (Methode 13) 68 mg (71% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.56 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (ddd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.27 (td, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 4.72 min; m/z = 498 [M+H]⁺.

10 Beispiel 70A

2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nicotinsäure-*tert.*-butylester



5.10 g (19.7 mmol) 2,6-Dichlornicotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 30A werden in 106 mL Dioxan vorgelegt und entgast. Es werden 3.04 g (19.7 mmol) (3-Fluor-4-methylphenyl)boronsäure sowie 59.2 mL (118.4 mmol) einer 2 M wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung hinzugefügt und das Gemisch 10 min bei RT gerührt. Anschließend werden 1.385 g (1.97 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid sowie 0.601 g (1.97 mmol) Tri-2-tolylphosphin zugesetzt und die Reaktionsmischung über Nacht bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester/Wasser (1:1) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und die organische

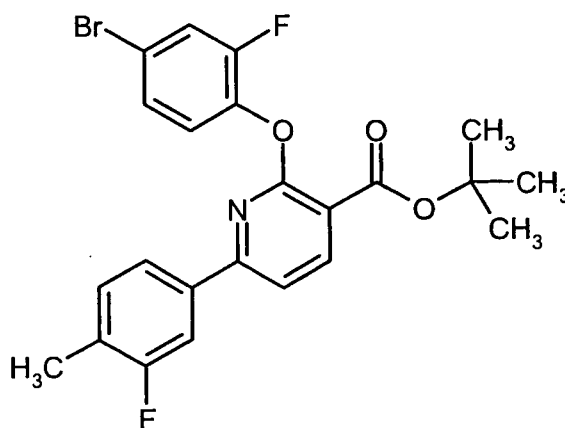
Phase mit Wasser und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15). Man erhält so 5.17 g (77% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.57$ (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 4.46 (t, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.32$ min; $m/z = 323$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 71A

2-(4-Brom-2-fluorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester



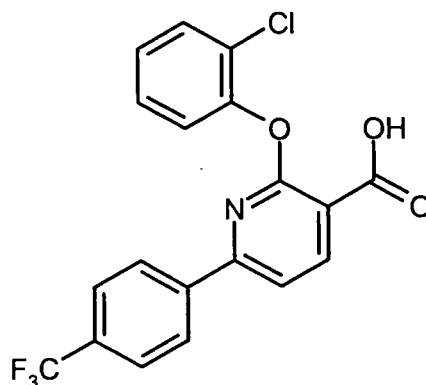
10

- Eine Mischung von 100 mg (0.31 mmol) 2-Chlor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 70A, 60 mg (0.31 mmol) 4-Brom-2-fluorphenol und 86 mg (0.62 mmol) Kaliumcarbonat in 1.8 mL DMF wird 24 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung direkt durch präparative HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 → 90:10). Es werden so 29 mg (29% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.
- 15

LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.81$ min; $m/z = 476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinsäure



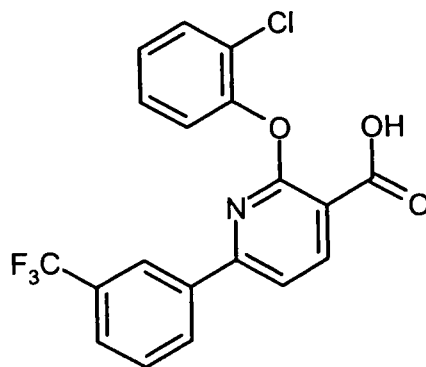
- 5 Zu 170 mg (0.45 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd (Beispiel 11A) in 7.5 mL THF werden bei 0°C 122 mg (1.35 mmol) Natriumchlorit, gelöst in 0.5 mL Wasser, und 131 mg (1.35 mmol) Amidosulfonsäure, ebenfalls in 0.5 mL Wasser, gleichzeitig zugegeben. Nach 15 min Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Wasser verdünnt und zweimal mit je 20 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden
- 10 einmal mit 50 mL gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen und dann im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung des so erhaltenen Rohprodukts erfolgt nach Aufnehmen in Methanol durch präparative HPLC (Methode 10). Man erhält so 166 mg (94% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.35 (td, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 13.35 (br. s, 1H).

- 15 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.63 min; m/z = 394 [M+H]⁺.

Beispiel 2

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinsäure



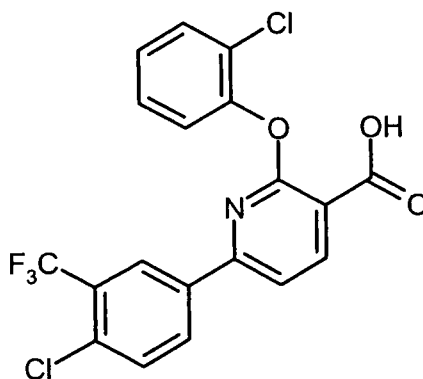
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 130 mg (0.34 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 12A erhält man so 126 mg (93% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.36$ (td, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 13.37 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.58$ min; $m/z = 394$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 3

- 10 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinsäure



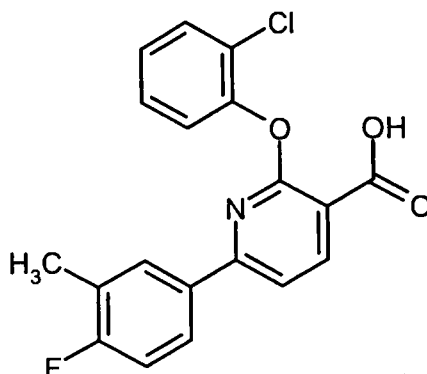
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 140 mg (0.34 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 13A erhält man so 139 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.36$ (td, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 13.37 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.04$ min; $m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 4

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinsäure



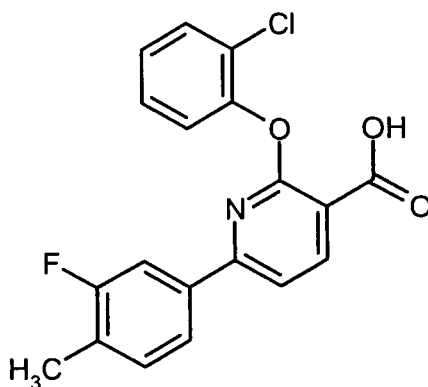
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 110 mg (0.32 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluor-3-methylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 14A erhält man so 111 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.20$ (s, 3H), 7.16 (t, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.46 (ddd, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.21 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min; $m/z = 358$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Beispiel 5**

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure



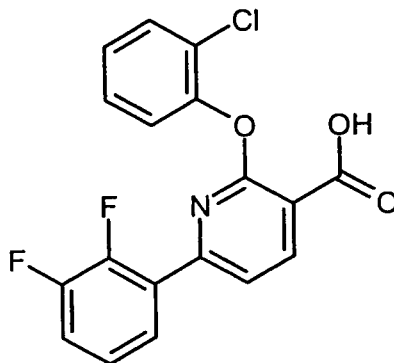
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Zur weiteren Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20:1). Ausgehend von 100 mg (0.29 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 15A erhält man so 63 mg (60% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.23$ (s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.26 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.54$ min; $m/z = 358$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 6

5 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



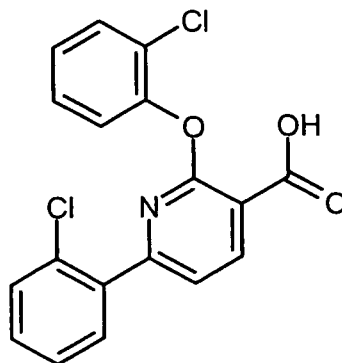
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 105 mg (0.30 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 16A erhält man so 100 mg (91% d. Th.) der Zielverbindung.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.18$ -7.26 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.40-7.54 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 13.39 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.38$ min; $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-chlorphenyl)-nikotinsäure



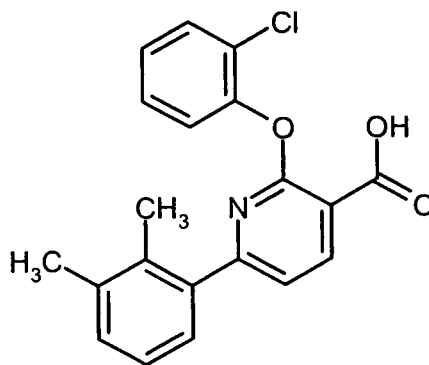
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 79 mg (0.23 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-chlorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 17A erhält man so 66 mg (80% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26 (ddd, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.51 (dt, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 13.37 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.36 min; m/z = 360 [M+H]⁺.

Beispiel 8

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-dimethylphenyl)-nikotinsäure



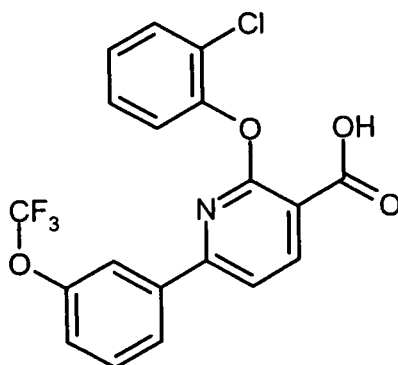
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 150 mg (0.44 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-dimethylphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 18A erhält man so 104 mg (66% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.39 (ddd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.26 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.49 min; m/z = 354 [M+H]⁺.

Beispiel 9

2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-nikotinsäure



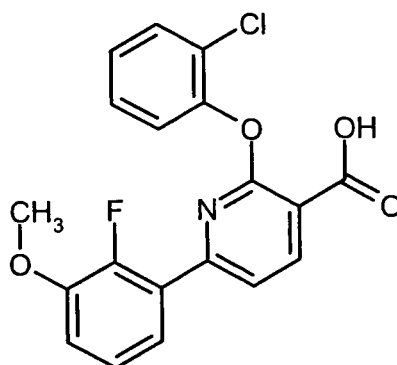
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 130 mg (0.44 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-nikotinaldehyd aus Beispiel 19A erhält man so 129 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.35$ (td, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.46 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.90 (br. d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 13.35 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.85$ min; $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 10

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure



10

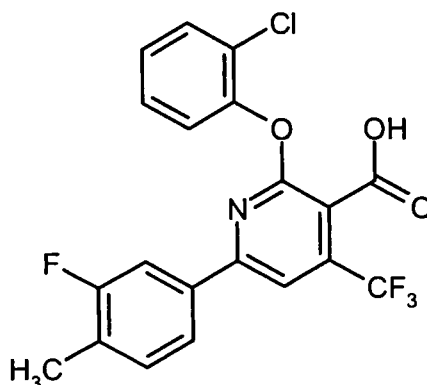
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 90 mg (0.44 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 20A erhält man so 90 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 7.01 (ddd, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 13.34 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.44$ min; $m/z = 374$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 11

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure



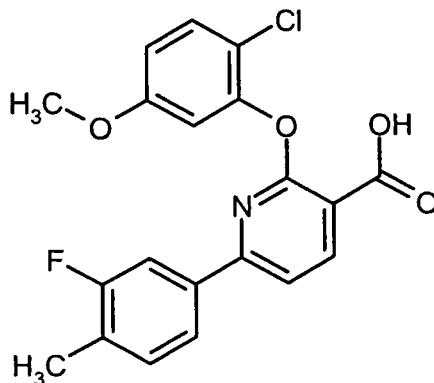
Zu 174 mg (0.41 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinamid aus Beispiel 22A in einem Gemisch aus 2.0 mL Essigsäure und 6 mL Essigsäureanhydrid gibt man portionsweise 282 mg (4.10 mmol) Natriumnitrit und lässt über Nacht bei RT rühren. Man fügt 10 mL Wasser und 2 mL konzentrierte Salzsäure zu und rührt einen weiteren Tag bei RT. Zur Aufarbeitung engt man ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC (Methode 8). Man erhält so 22 mg (13% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.24 (s, 3H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.56-7.70 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 14.22 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 4.25 min; m/z = 426 [M+H]⁺.

Beispiel 12

2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure



15

Zu 45 mg (0.11 mmol) 2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester aus Beispiel 24A in 0.5 mL THF gibt man 168 µL (0.168 mmol) einer 1 M wässrigen

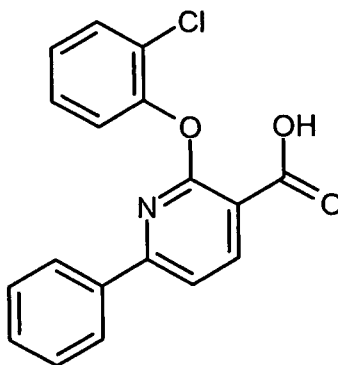
Lithiumhydroxid-Lösung sowie 2.0 mL Wasser hinzu und rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung und Reinigung säuert man mit 1 N Salzsäure leicht an und trennt durch präparative HPLC (Methode 10). Man erhält so 26 mg (60% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.23 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.92 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.34 (t, 5
1H), 7.49 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 12.8-13.6 (breit, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.93 min; m/z = 388 [M+H]⁺.

Beispiel 13

2-(2-Chlorphenoxy)-6-phenyl-nikotinsäure



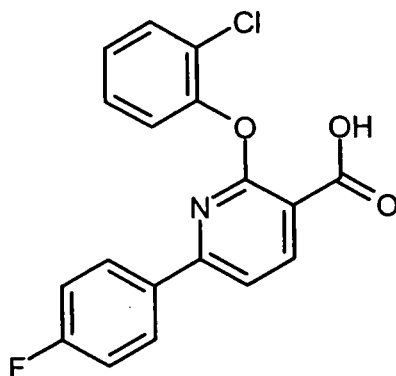
10 Zu 300 mg (0.98 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-phenyl-nicotinsäurenitril aus Beispiel 25A in 20 mL Ethanol werden 219 mg Kaliumhydroxid gegeben und das Gemisch für etwa 7 Tage unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Man engt ein, stellt mit 1 N Salzsäure sauer, versetzt mit Wasser und Essigsäureethylester, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester, dann mit
15 Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt schließlich ein. Die Reinigung erfolgt zunächst durch präparative HPLC, gefolgt von Chromatographie an Kieselgel (Abtrennung der Nebenkomponenten zunächst mit einem Essigsäureethylester/Cyclohexan-Gradienten, Elution des Produkts mit Essigsäureethylester und dann Ethanol). Man erhält so 96 mg (30% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26-7.34 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 1H),
20 7.70-7.79 (m, 3H), 8.24 (br. d, 1H), 12.5-13.5 (breit, 1H).

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.56 min; m/z = 326 [M+H]⁺.

Beispiel 14

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluorphenyl)-nikotinsäure



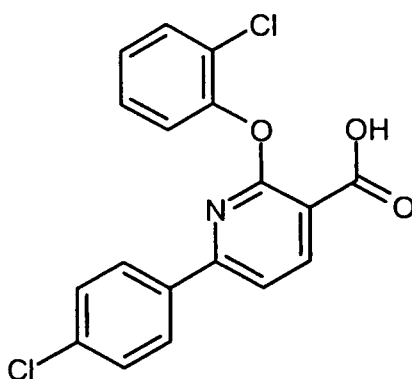
- 37 mg (0.11 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-fluorphenyl)-nikotinsäurenitril aus Beispiel 26A werden in 2 mL 70%-iger wässriger Schwefelsäure für 4 h bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen auf Eiswasser gegeben und der ausgefallene Niederschlag durch Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum gewonnen. Die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgt durch präparative HPLC (Methode 9). Man erhält 27 mg (69% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.24 (t, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.73-7.89 (br. m, 3H), 8.34 (br. d, 1H), 12.5-14.0 (breit, 1H).

- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.38 min; m/z = 344 [M+H]⁺.

Beispiel 15

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-chlorphenyl)-nikotinsäure



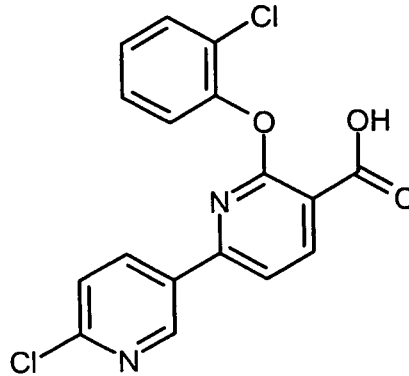
- Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 14. Ausgehend von 310 mg (0.91 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(4-chlorphenyl)-nikotinsäurenitril aus Beispiel 27A erhält man so 294 mg (90% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.31-7.41 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 13.29 (s, 1H).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.75$ min; $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16

6'-Chlor-6-(2-chlorphenoxy)-2,3'-bipyridin-5-carbonsäure



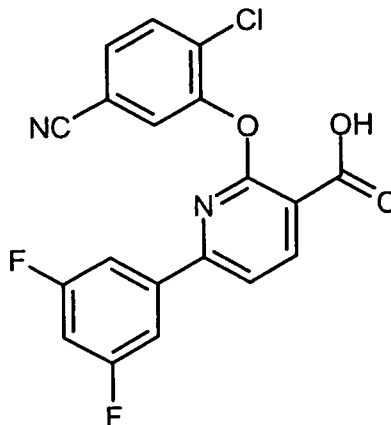
- 5 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1. Das Rohprodukt wird durch dreimalige präparative HPLC (Methode 10) gereinigt. Ausgehend von 135 mg (0.39 mmol) 6'-Chlor-6-(2-chlorphenoxy)-2,3'-bipyridin-5-carboxaldehyd aus Beispiel 29A erhält man so 62 mg (44% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.36$ (ddd, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.23$ min; $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

Beispiel 17

2-(2-Chlor-5-cyanophenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-nikotinsäure



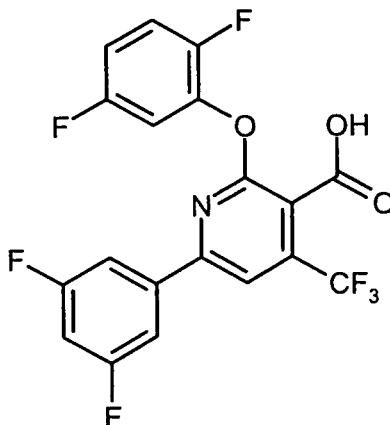
100.0 mg (0.307 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A werden über Nacht in 1 mL Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) gerührt. Danach wird in 5 mL Wasser aufgenommen und das ausgefallene Rohprodukt per Filtration isoliert. Anschließend wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält
5 so 10 mg (12% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.35 (tt, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 13.47 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.27 min; m/z = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 18

10 2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure



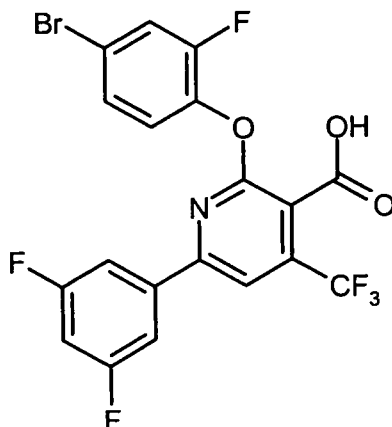
70.0 mg (0.144 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A werden über Nacht in 1 mL Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) gerührt. Danach wird in 5 mL Wasser aufgenommen und das ausgefallene Rohprodukt per Filtration isoliert. Anschließend wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält
15 so 31 mg (50% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.29 (m_z , 1H), 7.40 (tt, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.64 (m_z , 2H), 8.31 (s, 1H), 14.46 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.54 min; m/z = 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Beispiel 19

2-(4-Brom-2-fluorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-(trifluormethyl)-nikotinsäure



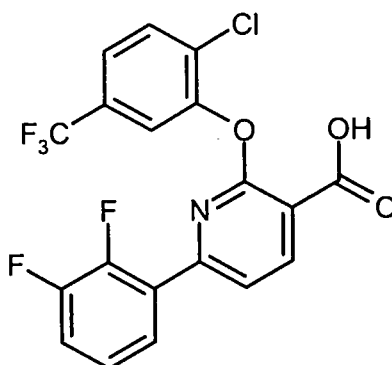
60.0 mg (0.109 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden über Nacht in 0.8 mL Trifluor-
essigsäure/Dichlormethan (1:1) gerührt. Danach wird in 5 mL Wasser aufgenommen und das aus-
gefallene Rohprodukt per Filtration isoliert. Anschließend wird mittels präparativer HPLC aufge-
5 reinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Man erhält
so 31 mg (58% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.40 (tt, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.56 (m_z, 1H), 7.63 (m_z, 2H), 7.87
(dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 14.45 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.74 min; m/z = 493 [M+H]⁺.

10 **Beispiel 20**

2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



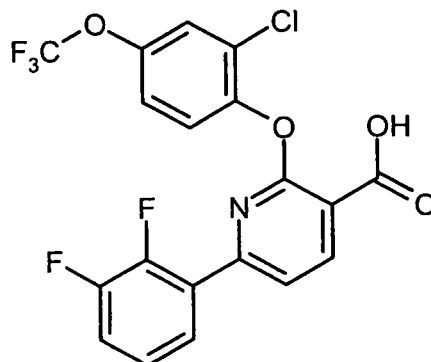
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von
68 mg (0.16 mmol) 2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus
15 Beispiel 38A erhält man so 69 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.22 (tdd, 1H), 7.29 (ddt, 1H), 7.51 (dddd, 1H), 7.71 (dd,
1H), 7.73 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 13.48 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.85$ min; $m/z = 430$ $[M+H]^+$.

Beispiel 21

2-(2-Chlor-4-trifluormethoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



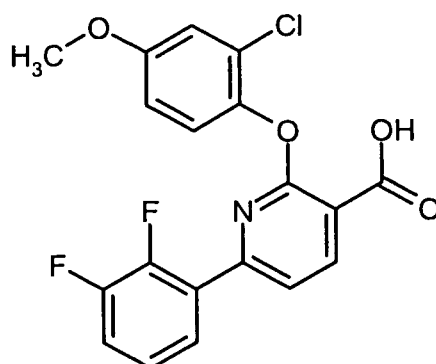
- 5 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 57 mg (0.13 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 39A erhält man so 57 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.21$ (tdd, 1H), 7.30 (ddt, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 13.47 (br. s, 1H).

- 10 LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.95$ min; $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

Beispiel 22

2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



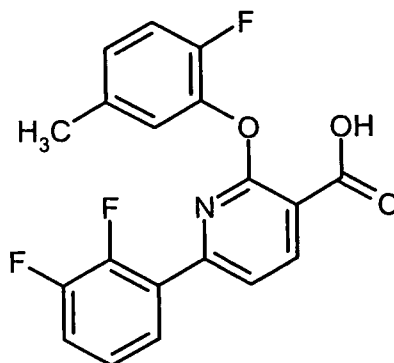
- 15 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 36 mg (0.096 mmol) 2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 40A erhält man so 20 mg (53% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.77$ (s, 3H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (tdd, 1H), 7.33 (ddt, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.73$ min; $m/z = 392$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 23

5 2-(2-Fluor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



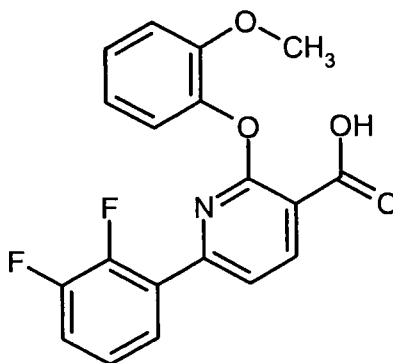
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 31 mg (0.090 mmol) 2-(2-Fluor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 41A erhält man so 31 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.34 (ddt, 1H), 7.51 (dddd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 13.43 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.64$ min; $m/z = 360$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 24

2-(2-Methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



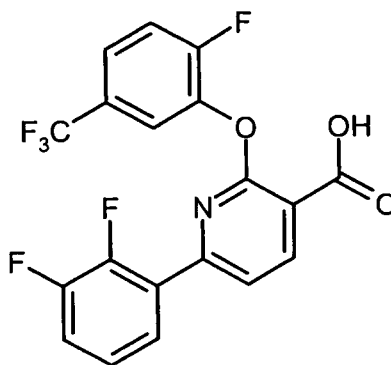
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 21 mg (0.062 mmol) 2-(2-Methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 42A erhält man so 21 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.68 (s, 3H), 7.00 (td, 1H), 7.13-7.31 (m, 5H), 7.48 (dddd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.28 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.64 min; m/z = 358 [M+H]⁺.

Beispiel 25

2-(2-Fluor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



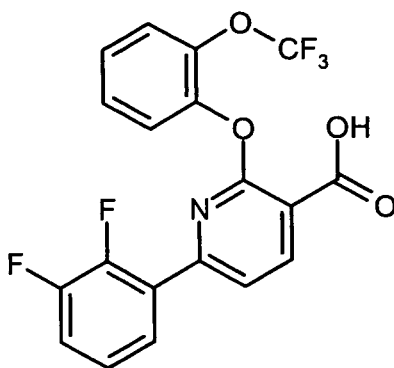
10 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 67 mg (0.17 mmol) 2-(2-Fluor-5-trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 43A erhält man so 66 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.23 (td, 1H), 7.32 (br. t, 1H), 7.51 (dddd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 13.51 (br. s, 1H).

15 LC-MS (Methode 3): R_t = 3.94 min; m/z = 414 [M+H]⁺.

Beispiel 26

2-(2-Trifluormethoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



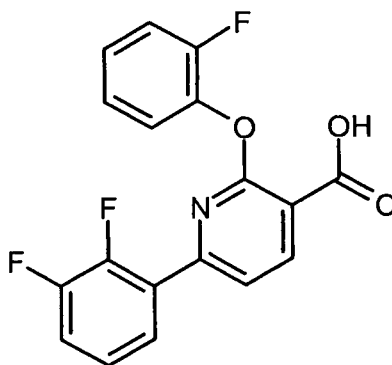
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 70 mg (0.18 mmol) 2-(2-(2-(2-(2,3-difluorophenyl)nicotin-6-yl)oxy)phenoxy)trifluoromethoxy)nikotinaldehyd aus Beispiel 44A erhält man so 69 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.22$ (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.71 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.90$ min; $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 27

2-(2-Fluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



10

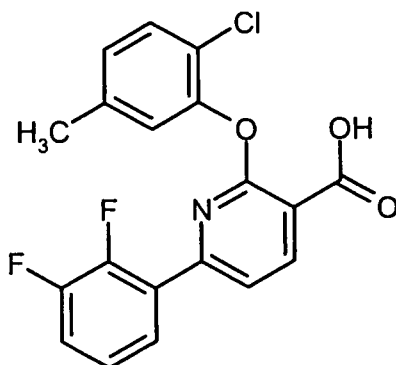
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 32 mg (0.097 mmol) 2-(2-Fluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 45A erhält man so 31 mg (92% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.19$ -7.45 (m, 6H), 7.50 (dddd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 13.45 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.67$ min; $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 28

2-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



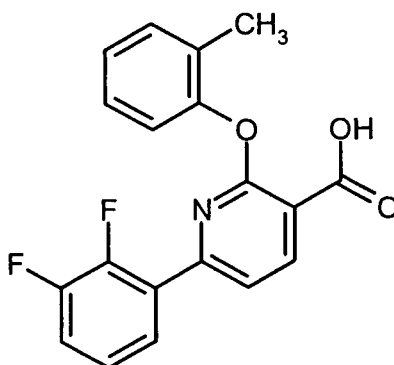
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von
5 26 mg (0.072 mmol) 2-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Bei-
spiel 46A erhält man so 26 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 7.12 (br. d, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.31 (br. t, 1H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 13.39 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.92 min; m/z = 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Beispiel 29**

2-(2-Methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



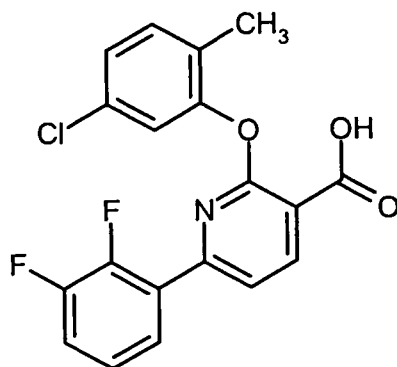
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von
27 mg (0.083 mmol) 2-(2-Methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 47A
15 erhält man so 25 mg (88% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.12 (s, 3H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.49 (dddd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 13.34 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.82$ min; $m/z = 342$ $[M+H]^+$.

Beispiel 30

2-(5-Chlor-2-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



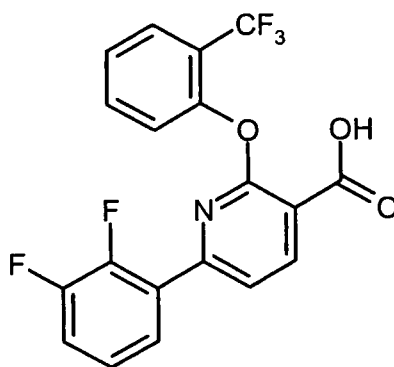
- 5 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 19 mg (0.053 mmol) 2-(5-Chlor-2-methylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 48A erhält man so 19 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.11$ (s, 3H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.35 (ddt, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.51 (dddd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

- 10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.01$ min; $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

Beispiel 31

2-(2-Trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



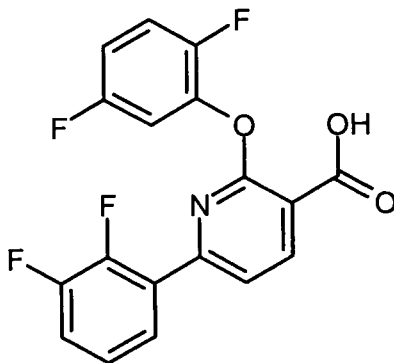
- 15 Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 61 mg (0.16 mmol) 2-(2-Trifluormethylphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 49A erhält man so 62 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.23$ (dddd, 1H), 7.34 (ddt, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.75 (br. t, 1H), 7.82 (br. d, 1H), 8.44 (d, 1H), 13.40 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.85$ min; $m/z = 396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 32

- 5 2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



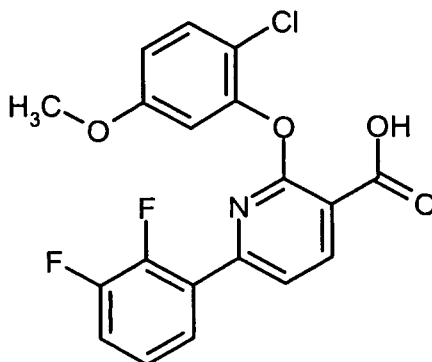
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 55 mg (0.16 mmol) 2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 50A erhält man so 56 mg (97% d. Th.) der Zielverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.16$ -7.30 (m, 2H), 7.36 (ddt, 1H), 7.38-7.57 (m, 3H), 7.73 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 13.49 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.72$ min; $m/z = 364$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 33

- 2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinsäure



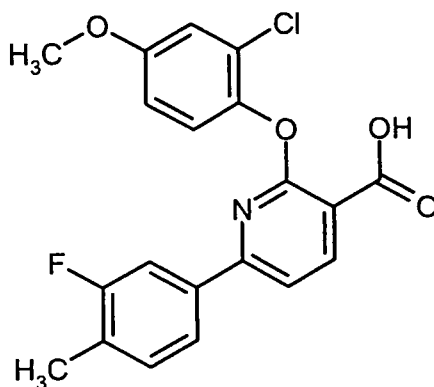
Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 36 mg (0.38 mmol) 2-(2-Chlor-5-methoxyphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-nikotinaldehyd aus Beispiel 51A erhält man nach zweifacher Reinigung durch präparative HPLC (Methode 10) 24 mg (64% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.81 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 (tdd, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 (dddd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 13.37 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.79 min; m/z = 392 [M+H]⁺.

Beispiel 34

2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure



10

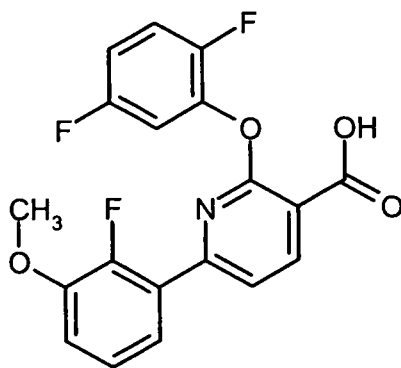
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 12. Ausgehend von 60 mg (0.15 mmol) 2-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester aus Beispiel 52A erhält man so 56 mg (97% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.23 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 12.8-13.7 (br, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.94 min; m/z = 388 [M+H]⁺.

Beispiel 35

2-(2,5-Difluorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure



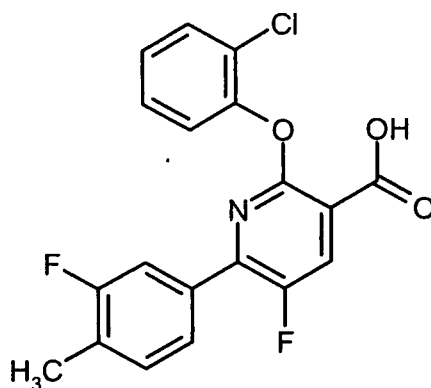
Zu 74 mg (0.17 mmol) 2-(2,5-Difluorophenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 54A in 6.8 mL Dichlormethan gibt man bei 0°C 0.68 mL (8.86 mmol) Trifluoressigsäure und rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung und Reinigung engt man im Vaku-
 5 um ein, nimmt den Rückstand in einem Gemisch aus Acetonitril, Wasser und etwas DMF auf und trennt durch präparative HPLC (Methode 10). Man erhält so 53 mg (82% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.86 (s, 3H), 7.06 (ddd, 1H), 7.11-7.28 (m, 3H), 7.40 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 13.42 (br. s, 1H).

10 LC-MS (Methode 1): R_t = 2.56 min; m/z = 376 [M+H]⁺.

Beispiel 36

2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure



In einem mit Argon befüllten Reaktionskolben legt man 50 mg (0.17 mmol) 2-Chlor-5-fluor-6-(3-
 15 fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäuremethylester aus Beispiel 55A, 164 mg (0.50 mmol) Cäsiumcarbonat, 3.0 mg (0.013 mmol) Palladium(II)acetat sowie 6.7 mg (0.017 mmol) racemisches 2-(Di-*tert.*-butylphosphino)-1,1'-binaphthyl vor, evakuiert und befüllt wieder mit Argon, gibt 3 mL getrocknetes Toluol und 43 mg (0.34 mmol) 2-Chlorphenol hinzu, erhitzt unter Argon und rührt über

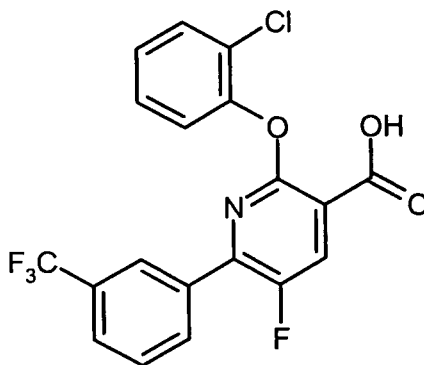
Nacht unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung und Reinigung wird der Ansatz über Celite filtriert, das Filtrat eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und durch dreifache präparative HPLC (Methode 9) getrennt. Man erhält so 17 mg (27% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.24 (s, 3H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 13.62 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.05 min; m/z = 376 [M+H]⁺.

Beispiel 37

2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(3-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure



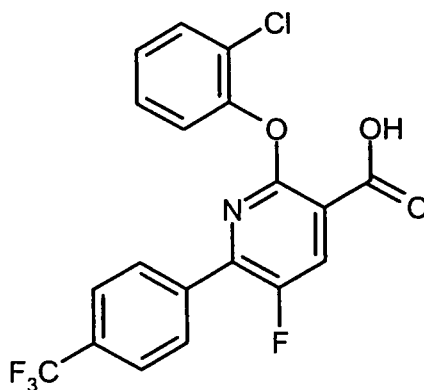
10 Zu 125 mg (0.27 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(3-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 58A in 3 mL Dichlormethan gibt man 0.30 mL (3.9 mmol) Trifluoressigsäure und rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung und Reinigung engt man im Vakuum ein, nimmt in Acetonitril auf und trennt durch präparative HPLC (Methode 10). Man erhält so 99 mg (90% d. Th.) der Zielverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34 (ddd, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.83 (br. d, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 8.04 (br. d, 1H), 8.35 (d, 1H), 13.72 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.55 min; m/z = 412 [M+H]⁺.

Beispiel 38

2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(4-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure



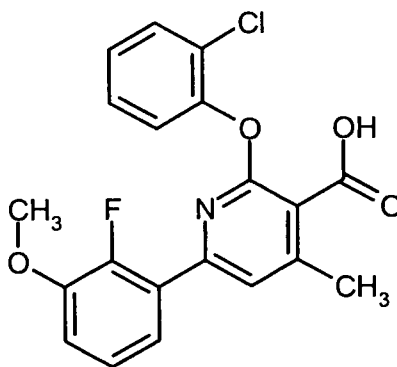
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 135 mg (0.29 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-5-fluor-6-(4-trifluormethylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 60A erhält man so 105 mg (88% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.32 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.83 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 7.86 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, br, 2H), 8.36 (d, 1H), 13.73 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.58 min; m/z = 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 39

- 10 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-nicotinsäure



- 40 mg (0.10 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-nicotinsäure-methylester aus Beispiel 63A in 3 mL THF werden mit 3.6 mg (0.15 mmol) Lithiumhydroxid und 0.3 mL Wasser zunächst 4 h bei RT gerührt und dann über zwei Nächte zum Rückfluss erhitzt. Zur
 15 weiteren Vervollständigung des Umsatzes wird eingengt, in Dioxan aufgenommen, erneut die gleiche Menge an Lithiumhydroxid und Wasser zugegeben und für weitere 5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung und Reinigung wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure leicht angesäuert und

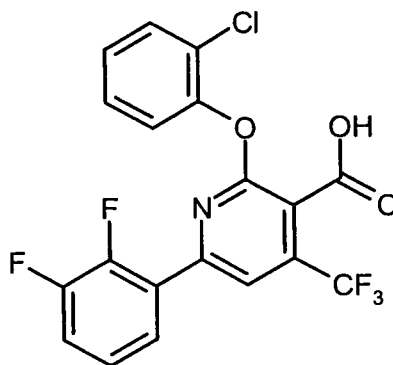
direkt über präparative HPLC (Methode 10) getrennt. Man erhält so 33 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.44 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.00 (ddd, 1H), 7.12 (br. t, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 13.62 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.67 min; m/z = 388 [M+H]⁺.

Beispiel 40

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäure



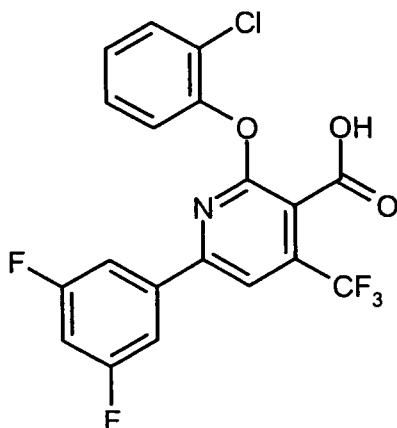
10 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 11. Die Isolierung des Produkts erfolgt durch teilweises Einengen des Reaktionsgemisches und Gewinnung des gebildeten Niederschlags durch Filtration. Ausgehend von 110 mg (0.26 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2,3-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nicotinsäureamid (Beispiel 65A) erhält man so 24 mg (22% d. Th.) der Zielverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.27 (td, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.54 (dddd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 14.0-14.8 (br, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 4.01 min; m/z = 430 [M+H]⁺.

Beispiel 41

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nicotinsäure



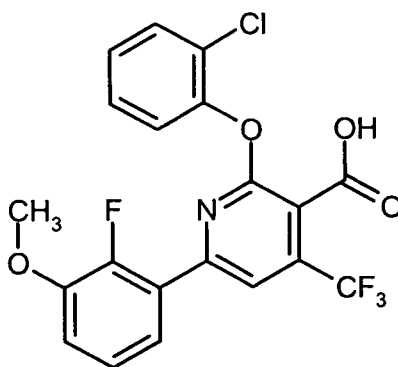
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 11. Ausgehend von 180 mg (0.42 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(3,5-difluorphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäureamid aus Beispiel 67A erhält man so 9.5 mg (5% d. Th.) der Zielverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.33\text{-}7.44$ (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.59 (m_z , 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.94$ min; $m/z = 430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 42

2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäure



10

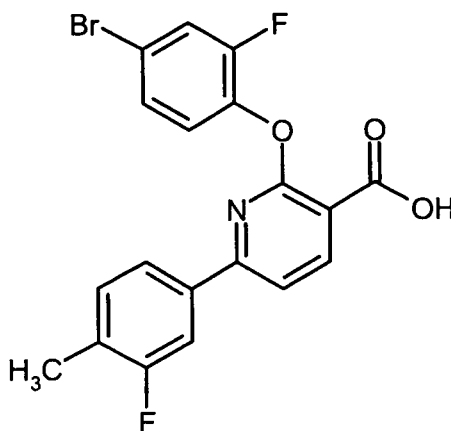
Herstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgen analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 63 mg (0.13 mmol) 2-(2-Chlorphenoxy)-6-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-trifluormethyl-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 69A erhält man so 50 mg (89% d. Th.) der Zielverbindung.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.86$ (s, 3H), 7.04 (ddd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 14.36 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.81$ min; $m/z = 442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 43

2-(4-Brom-2-fluorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure



42 mg (0.09 mmol) 2-(4-Brom-2-fluorphenoxy)-6-(3-fluor-4-methylphenyl)-nikotinsäure-*tert.*-butylester aus Beispiel 71A und 34 mg (0.89 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Dispersion in Mineralöl) werden in 5 mL THF vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1 N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Nach Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90
10 → 90:10). Man erhält 8 mg (22% d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.24 (s, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.34 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.80 min; m/z = 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Zellulärer Transaktivierungs-Assay:**5 a) Testprinzip:**

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensystem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR α -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR α -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

b) Klonierung:

15 Das GAL4-PPAR α -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR α (Aminosäuren 167-468), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle vorgeschaltet vor einem Thymidinkinase-Promoter enthält, führt zur Expression der
20 Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR α .

c) Testablauf:

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen, die die oben beschriebene GAL4-PPAR α -Chimäre und das Luciferase-Reportergenkonstrukt stabil exprimieren, werden am Tag vor dem Test in Medium (Optimem, GIBCO), 2% Aktivkohle-gereinigtes fötales Kälberserum (Hyclone), 1.35 mM
25 Natriumpyruvat (GIBCO), 0.2% Natriumbicarbonat (GIBCO) mit 1×10^3 Zellen in 96-Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium, allerdings ohne Zusatz von Kälberserum, aufgenommen und zu den Zellen hinzugegeben. Nach einer Stimulationszeit von 6 h wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen.
30 Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration

eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

In der folgenden Tabelle sind die EC_{50} -Werte repräsentativer Beispielverbindungen aufgeführt:

Tabelle

Beispiel Nr.	EC_{50} [nM]
4	157
5	33
11	14
16	870
17	69
26	76
36	34
38	360
42	541

5

2. Fibrinogenbestimmung:

Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten oder NMRI-Mäuse für einen Zeitraum von 4-9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminalnarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [A. Clauss, *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt.

10

3. Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Apoprotein A1 (ApoA1) und das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. die Serumtriglyzeride (TG) senken:
- 5 Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung *in vivo* untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter *ad libitum* zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck
- 10 werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.
- 15 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyzeriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn) wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut
- 20 durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden TG, Cholesterin, HDL-C und humanes ApoA1 mit einem Cobas Integra 400 plus-Gerät (Cobas Integra, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) unter Verwendung der jeweiligen Kassetten (TRIGL, CHOL2, HDL-C und APOAT) bestimmt. HDL-C wird durch Gelfiltration und Nachsäulenderivatisierung mit MEGA Cholesterol-Reagens (Fa.
- 25 Merck KGaA) analog zur Methode von Garber et al. [*J. Lipid Res.* 41, 1020-1026 (2000)] bestimmt.
- Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-Konzentrationen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-
- 30 Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 20% erhöhen oder die TG statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 25% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

4. DOCA/Salz-Modell:

- 5 Die Verabreichung von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) in Kombination mit einer Hochsalzdiät und einseitiger Nierenentfernung induziert bei der Ratte einen Hypertonus, der durch relativ niedrige Reninspiegel charakterisiert ist. Als Folge dieser endokrinen Hypertonie (DOCA ist eine direkte Vorstufe von Aldosteron) kommt es in Abhängigkeit von der gewählten DOCA-Konzentration zu einer Hypertrophie des Herzens und weiteren Endorgan-Schäden, z.B. der Niere, die u.a. durch Proteinurie und Glomerulosklerose charakterisiert sind. In diesem Rattenmodell lassen sich somit Testsubstanzen auf vorhandene antihypertrophe und Endorgan-schützende Wirkung hin untersuchen.

15 Etwa 8 Wochen alte (Körpergewicht zwischen 250 und 300 Gramm), männliche Sprague Dawley (SD)-Ratten werden linksseitig uninephrektomiert. Dazu werden die Ratten mit 1.5-2%-igem Isofluran in einer Mischung aus 66% N₂O und 33% O₂ anästhesiert und die Niere über einen Flankenschnitt entfernt. Als spätere Kontrolltiere dienen sogenannte sham-operierte Tiere, denen keine Niere entfernt wird.

20 Uninephrektomierte SD-Ratten erhalten 1% Natriumchlorid im Trinkwasser und einmal wöchentlich eine subkutane Injektion von Desoxycorticosteronacetat (gelöst in Sesamöl; Fa. Sigma) zwischen die Schulterblätter gespritzt (Hochdosis: 100 mg/kg/Woche s.c.; Normaldosis: 30 mg/kg/Woche s.c.).

25 Die Substanzen, die auf ihre protektive Wirkung *in vivo* untersucht werden sollen, werden per Gavage oder über das Futter (Fa. Ssniff) oder Trinkwasser verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert und Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 10$, zugeordnet. Während des gesamten Versuchs steht den Tieren Trinkwasser und Futter *ad libitum* zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 4-6 Wochen lang per Gavage, Futter oder Trinkwasser verabreicht. Als Plazebogruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber entweder nur das Lösungsmittel oder das Futter bzw. Trinkwasser ohne Testsubstanz erhalten.

30 Die Wirkung der Testsubstanzen wird durch Messung hämodynamischer Parameter [Blutdruck, Herzfrequenz, Inotropie (dp/dt), Relaxationszeit (tau), maximaler linksventrikulärer Druck, linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)], Gewichtsbestimmung von Herz, Niere und Lunge, Messung der Proteinausscheidung sowie durch Messung der Genexpression von Bio-

markern (z.B. ANP, Atrial Natriuretic Peptide, und BNP, Brain Natriuretic Peptide) mittels RT/TaqMan-PCR nach RNA-Isolation aus kardialen Gewebe bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

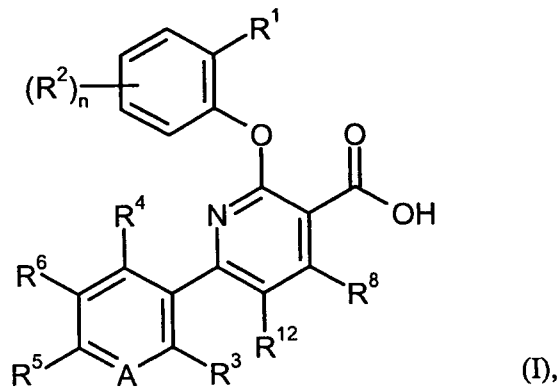
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

- 5 R^1 für Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Trifluor-methoxy steht,
- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy und $-NR^9-C(=O)-R^{10}$ steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrer-seits mit Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- (C_1-C_4) -alkylamino oder Di- $(C_1-$
 10 $C_4)$ -alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können und
- R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl
- und
- R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeuten,
- n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,
- 15 wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- A für N oder $C-R^7$ steht,
- R^3 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

- R^5 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
- R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,
- R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht
- und
- R^{12} für Wasserstoff oder Fluor steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher
- R^1 für Halogen, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und $-NR^9-C(=O)-R^{10}$ steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können und
- R^9 Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl
- und
- R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy bedeuten,
- n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,
- wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- A für N oder C- R^7 steht,
- R^3 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,

R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

und

10 R¹² für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R¹ für Halogen, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15 R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

20 wobei für den Fall, dass der Substituent R² zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

A für C-R⁷ steht,

R³ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen, worin Alkyl

und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,

R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

5 und

R¹² für Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10 R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

15 wobei für den Fall, dass der Substituent R² zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

A für N oder C-R⁷ steht,

R³ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

20 R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

25 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy stehen, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

und

R¹² für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 3, in welcher

5 R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

10 wobei für den Fall, dass der Substituent R² zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

A für C-R⁷ steht,

R³ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

15 R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,

R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht

20 und

R¹² für Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 4, in welcher

R¹ für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder Methyl steht,

- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,
- n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- wobei für den Fall, dass der Substituent R^2 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,
- 5
- A für C-R⁷ steht,
- R^3 für Wasserstoff steht,
- R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,
- 10 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,
- R^8 für Wasserstoff oder Trifluormethyl steht
- und
- 15 R^{12} für Wasserstoff steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
7. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 3 oder 5, in welcher
- R^1 für Fluor, Chlor oder Cyano steht,
- R^2 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,
- 20
- n für die Zahl 0 oder 1 steht,
- A für C-R⁷ steht,
- R^3 und R^4 beide für Wasserstoff stehen,
- R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy stehen,

R^8 für Wasserstoff steht

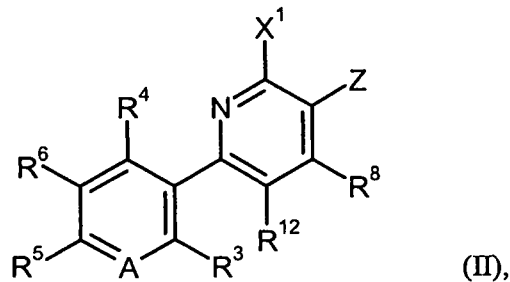
5 und

R^{12} für Fluor steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)

10



in welcher A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 und R^{12} jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben,

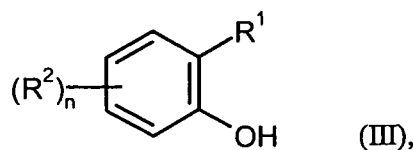
X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen steht

und

15 Z für die Gruppe $-CHO$, $-CONH_2$, $-CN$ oder $-COOR^{11}$ steht, worin

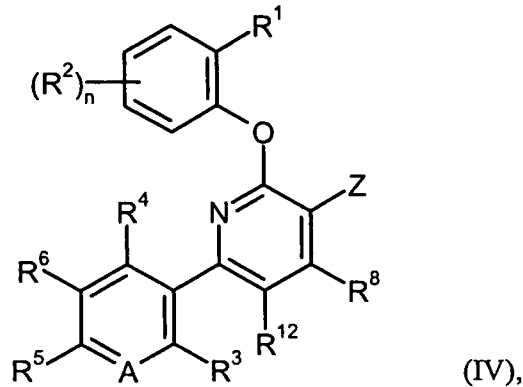
R^{11} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R^1 , R^2 und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (IV)



5 in welcher A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{12} , Z und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese, wenn Z für -CHO steht, durch Oxidation, oder wenn Z für -CN oder -COOR¹¹ steht, durch basische oder saure Hydrolyse, oder wenn Z für -CONH₂ steht, durch saure oder basische Hydrolyse oder durch Reaktion mit Natriumnitrit und nachfolgende Behandlung mit Salzsäure, in die Carbonsäuren der Formel (I) überführt

10

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

9. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

20

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Diuretika, beta-Rezeptoren-

Blocker, organische Nitrate und NO-Donatoren, ACE-Inhibitoren, Angiotensin AII-Antagonisten, Aldosteron- und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulantien.

- 5 13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz.
14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 11 bis 13 definiert.