

WO 2016/146606 A1

**(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**

22. September 2016 (22.09.2016)



**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2016/146606 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 213/69 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/055496

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. März 2016 (15.03.2016)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

15159829.9 19. März 2015 (19.03.2015) EP

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

(72) Erfinder: **RÖHRIG, Susanne**; Dietrich-Bonhoeffer-Straße 66, 40724 Hilden (DE). **TELLER, Henrik**; Alte Weide 40a, 18258 Schwaan (DE). **HEITMEIER, Stefan**; Am Wasserturm 56, 42489 Wülfrath (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz**; Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal (DE). **STAMPFUSS, Jan**; Zur Weide 83, 40470 Düsseldorf (DE). **HILLISCH, Alexander**; Stöckerberg 3, 42651 Solingen (DE). **TERSTEEGEN, Adrian**; Rübezahlweg 8, 42111 Wuppertal (DE). **JIMENEZ NUNEZ, Eloisa**; Hindenburgstr. 74, 42117 Wuppertal (DE).

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: OXO-PYRIDINE-DERIVATIVES AS FACTOR XIA INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF THROMBOSIS

(54) Bezeichnung : OXOPYRIDIN-DERIVATE ALS FAKTOR XIA HEMMER ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSE

(57) Abstract: The invention relates to substituted oxo-pyridine derivatives and methods for the production thereof, as well as to the use thereof in the production of medicaments for treating and/or preventing diseases, especially diseases of the cardiovascular system, preferably thrombotic or thromboembolic diseases, as well as oedemas, and also ophthalmological diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Oxopyridin-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen sowie von Ödemen, als auch von ophthalmologischen Erkrankungen.

- 1 -

OXOPYRIDIN-DERIVATE ALS FAKTOR XIA HEMMER ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSE

Die Erfindung betrifft substituierte Oxopyridin-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thrombotischen 5 beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen sowie von Ödemen, als auch von ophthalmologischen Erkrankungen.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden beziehungsweise minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im 10 Wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnssel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der 15 Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und dem extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommen den Faktoren Xa und IIa (Thrombin) Schlüsselrollen zu: Faktor Xa bündelt die Signale der beiden Gerinnungswege, da er sowohl über Faktor VIIa/Tissue Factor (extrinsischer Weg) wie auch den Tenase Komplex (intrinsischer Weg) durch Umsetzung von Faktor X entsteht. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet 20 Prothrombin zu Thrombin, das über eine Reihe von Umsetzungen die Impulse aus der Kaskade auf den Gerinnungsstatus des Blutes überträgt.

In der jüngeren Vergangenheit ist die traditionelle Theorie der zwei getrennten Bereiche der Koagulationskaskade (extrinsischer beziehungsweise intrinsischer Pfad) aufgrund neuer Erkenntnisse modifiziert worden: In diesen Modellen wird die Koagulation durch Bindung von 25 aktiviertem Faktor VIIa an Tissue Faktor (TF) initiiert. Der entstandene Komplex aktiviert Faktor X, was wiederum zur Thrombin-Generierung mit anschließender Herstellung von Fibrin und Thrombozyten-Aktivierung (via PAR-1) als verletzungsverschließende Endprodukte der Hämostase führt. Im Vergleich zur anschließenden Amplifikations-/Propagationsphase ist die Geschwindigkeit der Thrombinherstellung in dieser ersten Phase klein und durch das Auftreten 30 von TFPI als Hemmer des TF-FVIIa-FX-Komplexes zeitlich begrenzt.

Ein zentraler Bestandteil des Übergangs von der Initiation zur Amplifikation und Propagation der Koagulation ist Faktor XIa: Thrombin aktiviert in positiven Rückkopplungsschleifen neben Faktor V und Faktor VIII auch Faktor XI zu Faktor XIa, der Faktor IX zu Faktor IXa umsetzt und über den so generierten Faktor IXa/Faktor VIIIa-Komplex die Faktor X-Aktivierung und damit

- 2 -

wiederum die Thrombinbildung stark stimuliert, was zu starkem Thrombuswachstum führt und den Thrombus stabilisiert.

Darüber hinaus ist in den Blickpunkt gerückt, dass neben der Stimulation über Tissue Faktor die Aktivierung des Gerinnungssystems an insbesondere negativ geladenen Oberflächen erfolgen kann, zu denen neben Oberflächenstrukturen körperfremder Zellen (z.B. Bakterien) auch artifizielle Oberflächen wie Gefäßprothesen, Stents und extrakorporale Kreisläufe gehören. Auf der Oberfläche findet zunächst die Aktivierung von Faktor XII (FXII) zu Faktor XIIa statt, der im Folgenden an Zelloberflächen gebundenen Faktor XI zu Faktor XIa aktiviert. Dieser führt wie zuvor beschrieben zur weiteren Aktivierung der Gerinnungskaskade. Daneben aktiviert Faktor XIIa ebenfalls gebundenes Plasmaprokallikrein zu Plasmakallikrein (PK), das zum einen zu weiterer Faktor XII-Aktivierung im Rahmen einer Potentierungsschleife führt, was insgesamt eine Verstärkung der Initiation der Gerinnungskaskade zur Folge hat. Zusätzlich stellt PK eine wichtige Bradykinin-freisetzende Protease dar, die somit unter anderem zum Anstieg der endothelialen Permeabilität führt. Als weitere Substrate wurden Prorenin und Prourokinase beschrieben, deren Aktivierung die regulatorischen Prozesse des Renin-Angiotensin-Systems und der Fibrinolyse beeinflussen kann. Damit stellt die Aktivierung von PK ein wichtiges Bindeglied zwischen koagulativen und inflammatorischen Prozessen dar.

Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäß) oder Herzhöhlen bewirken. Darüber hinaus kann eine systemische Hyperkoagulabilität zur systemweiten Bildung von Thromben und schließlich zu einer Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen können ferner in extrakorporalen Blutkreisläufen, wie z. B. während einer Hämodialyse, sowie in Gefäß- beziehungsweise Herzklappenprothesen und Stents auftreten.

Im Verlauf vieler Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen kommt es infolge systemischer Faktoren, wie z.B. Hyperlipidämie, Diabetes oder Rauchen, infolge von Blutflußveränderungen mit Stase, wie z.B. beim Vorhofflimmern, oder infolge pathologischer Gefäßwandveränderungen, z.B. endothelialer Dysfunktionen oder Atherosklerose, zu einer erhöhten Neigung von Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung. Diese unerwünschte und überschießende Aktivierung der Gerinnung kann durch Bildung fibrin- und plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen. Hierbei können auch entzündliche Prozesse involviert sein. Thromboembolische Erkrankungen gehören daher nach wie vor zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten

- 3 -

Ländern.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode beziehungsweise Prophylaxe von thrombotischen/thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

In der Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im Folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen. Niedermolekulare Heparine besitzen zwar eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Heparin-induzierten Thrombocytopenie, sind aber auch nur subkutan applizierbar. Dies gilt auch für Fondaparinux, einem synthetisch hergestellten, selektiven Faktor Xa Inhibitor mit einer langen Halbwertszeit.

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben.

Neuere Ansätze für orale Antikoagulantien befinden sich in verschiedenen Phasen der klinischen Erprobung beziehungsweise im klinischen Einsatz und haben ihre Wirksamkeit in verschiedenen Studien unter Beweis gestellt. Allerdings kann es auch unter der Einnahme dieser Arzneimittel insbesondere bei prädisponierten Patienten zu Blutungskomplikationen kommen. Daher ist bei antithrombotischen Arzneimitteln ist die therapeutische Breite von zentraler Bedeutung: Der Abstand zwischen der therapeutisch wirksamen Dosis zur Gerinnungshemmung und der Dosis, bei der Blutungen auftreten können, sollte möglichst groß sein, so dass eine maximale therapeutische Wirksamkeit bei minimalem Risikoprofil erreicht wird.

- 4 -

In verschiedenen in-vitro und in-vivo Modellen mit beispielsweise Antikörpern als Faktor XIa Inhibitoren, aber auch in Faktor XIa-Knock-out-Modellen, wurde der anti-thrombotische Effekt bei geringer/keiner Verlängerung der Blutungszeit oder Vergrößerung des Blutvolumens belegt. In klinischen Studien waren erhöhte Faktor XIa-Spiegel mit einer gesteigerten Ereignisrate assoziiert.

- 5 Dagegen führte Faktor XI-Defizienz (Hämophilie C) nicht zu spontanen Blutungen und fiel nur im Rahmen von Operationen und Traumen auf, zeigte aber eine Protektion gegenüber bestimmten thromboembolischen Ereignissen.

Daneben ist Plasmakallikrein (PK) mit weiteren Erkrankungen assoziiert, die mit erhöhten Gefäßpermeabilitäten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen einhergehen, wie es z.B. bei der 10 diabetischen Retinopathie, dem Makulaödem und dem hereditären Angioödem beziehungsweise chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen der Fall ist. Der diabetischen Retinopathie liegt in erster Linie eine Mikrogefäßschwäche zu Grunde, in deren Folge es zu einer Basalmembranverdickung der Gefäße und zum Verlust von gefäßummantelnden Perizyten, später 15 zum Gefäßverschluss mit retinaler Ischämie kommt, welche aufgrund der hervorgerufenen retinalen Hypoxie zu verstärkter Gefäßpermeabilität mit nachfolgender Ausbildung eines Makulaödems und aufgrund aller vorliegender Prozesse zur Erblindung des Patienten führen kann. Beim Hereditären Angioödem (HAE) kommt es durch verminderte Bildung des physiologischen 20 Kallikrein-Inhibitors C1-Esterase-Inhibitors zur unkontrollierten Plasmakallikrein-Aktivierung und damit zu Entzündungen mit fulminanter Ödembildung und starken Schmerzen. Aus tierexperimentellen Ansätzen gibt es Hinweise, dass die Inhibition von Plasmakallikrein die erhöhte Gefäßpermeabilität inhibiert und somit die Ausbildung eines Makulaödems beziehungsweise der diabetischen Retinopathie verhindern beziehungsweise die akute Symptomatik des HAE verbessern kann. Orale Plasmakallikrein-Inhibitoren könnten ebenfalls zur Prophylaxe des HAE eingesetzt werden.

- 25 Bei der Progression von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben vor allem die mittels Plasmakallikrein generierten Kinine eine tragende Rolle. Deren pro-inflammatoryische Wirkung über Aktivierung von Bradykinin-Rezeptoren induziert und potenziert den Krankheitsverlauf. Studien an Morbus Crohn-Patienten zeigen eine Korrelation zwischen der Kallikrein-Konzentration im Darmepithel und dem Grad der Darmentzündung. Eine Aktivierung 30 des Kallikrein-Kinin-Systems wurde ebenfalls in tierexperimentellen Studien beobachtet. Eine Hemmung der Bradykinin-Synthese durch Kallikrein-Inhibitoren könnte demnach auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin kann auch die Kombination von antithrombotischen und antiinflammatorischen Prinzipien für viele Erkrankungen besonders attraktiv sein, um die wechselseitige Verstärkung von

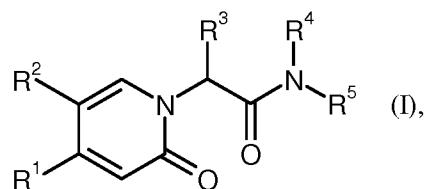
- 5 -

Koagulation und Inflammation zu unterbinden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung neuer Verbindungen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen, und/oder ödematischen Erkrankungen, und/oder 5 ophthalmologischen Erkrankungen, insbesondere von diabetischer Retinopathie beziehungsweise des Makulaödems, bei Menschen und Tieren, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

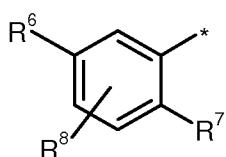
WO 2006/030032 beschreibt unter anderem substituierte Pyridinone als allosterische Modulatoren des mGluR2 Rezeptors und WO 2008/079787 beschreibt substituierte Pyridin-2-one und ihre Verwendung als Glucokinase Aktivatoren. WO 2014/154794, WO 2014/160592, 10 WO 2015/011087 und WO 2015/063093 beschreiben substituierte Oxopyridin-Derivate als Faktor XIa Inhibitoren zur Behandlung von Thrombosen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

15 R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

R^6 für Chlor steht,

20 R^7 für Cyano, Difluormethyl oder Difluormethoxy steht,

R^8 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für Chlor oder Methoxy steht,

- 6 -

R³ für Ethyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus tert-Butoxy, iso-Propoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy und 4- bis 6-gliedriges Oxo-Heterocyclxyloxy,

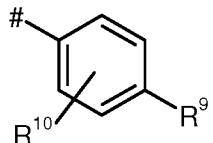
5 worin tert-Butoxy und iso-Propoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Fluor,

und

10 worin Cycloalkyloxy und Oxo-Heterocyclxyloxy substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für eine Gruppe der Formel



steht,

15 wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁹ für Hydroxycarbonyl steht,

R¹⁰ für Wasserstoff oder Fluor steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate 20 und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) 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 erfundungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegeben-

- 7 -

nenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler beziehungsweise chiraler Phase.

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

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagenzien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

- 8 -

erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze 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, Maleinsäure und Benzoësäure.

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 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin und Cholin.

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

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

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

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

- 9 -

bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

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

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

Cycloalkyl steht für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

10 Cycloalkyloxy steht für eine monocyclische Cycloalkylgruppe, die über ein Sauerstoffatom gebunden ist, mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyloxy seien genannt Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy und Cyclohexyloxy.

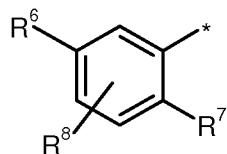
15 4- bis 6-gliedriges Oxo-Heterocyclyloxy in der Definition des Restes R³ steht für einen gesättigten monocyclischen Rest mit 4 bis 6 Ringatomen, in dem ein Ringatom ein Sauerstoffatom ist und der über ein Sauerstoffatom gebunden ist, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetanyloxy, Tetrahydrofuranyloxy und Tetrahydro-2H-pyranyloxy.

In den Formeln der Gruppe, die für R¹ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R¹ gebunden ist.

20 In den Formeln der Gruppe, die für R⁵ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R⁵ gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



25 steht,

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

- 10 -

R^6 für Chlor steht,

R^7 für Cyano oder Disfluormethoxy steht,

R^8 für Wasserstoff steht,

R^2 für Methoxy steht,

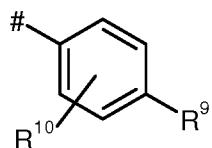
5 R^3 für Ethyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus tert-Butoxy, iso-Propoxy und Cyclobutyloxy,

worin Cyclobutyloxy substituiert sein kann mit einem Substituenten Methyl,

R^4 für Wasserstoff steht,

10 R^5 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

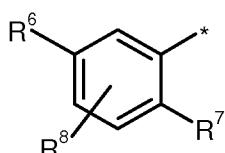
R^9 für Hydroxycarbonyl steht,

15 R^{10} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



20 steht,

- 11 -

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

R⁶ für Chlor steht,

R⁷ für Cyano oder Difluormethoxy steht,

R⁸ für Wasserstoff steht,

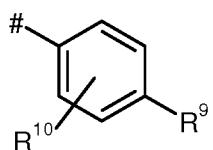
5 R² für Methoxy steht,

R³ für Ethyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus tert-Butoxy, iso-Propoxy und Cyclobutyloxy,

R⁴ für Wasserstoff steht,

10 R⁵ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

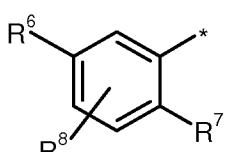
R⁹ für Hydroxycarbonyl steht,

15 R¹⁰ für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



20 steht,

- 12 -

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

R⁶ für Chlor steht,

R⁷ für Cyano steht,

R⁸ für Wasserstoff steht.

5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Ethyl steht, wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten tert-Butoxy.

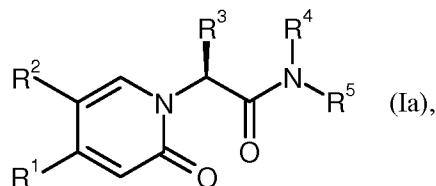
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Ethyl steht, wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Cyclobutyloxy.

10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Ethyl steht, wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Cyclobutyloxy, worin Cyclobutyloxy substituiert sein kann mit einem Substituenten Methyl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Ethyl steht, wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten 1-Methylcyclobutyloxy.

Bevorzugt sind auch Verbindungen, welche die Formel (Ia) aufweisen

15

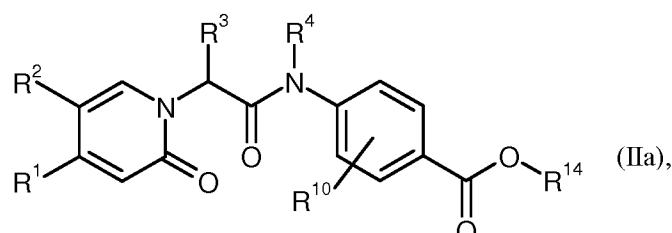


worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie oben definiert sind.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei

[A] die Verbindungen der Formel

20



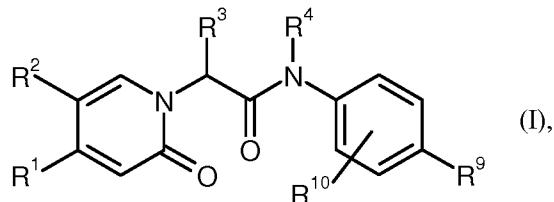
- 13 -

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{14} für tert-Butyl steht,

mit einer Säure zu Verbindungen der Formel



5

in welcher

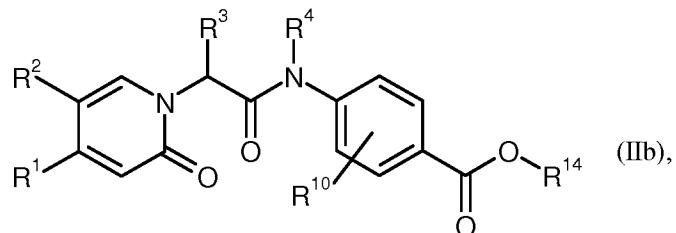
R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^9 für Hydroxycarbonyl steht,

umgesetzt werden,

10 oder

[B] die Verbindungen der Formel



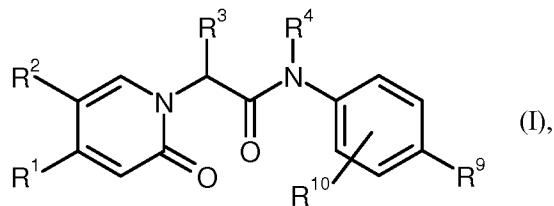
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

15 R^{14} für Methyl oder Ethyl steht,

mit einer Base zu Verbindungen der Formel

- 14 -



in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^9 für Hydroxycarbonyl steht,

5 umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (IIa) und (IIb) bilden zusammen die Menge der Verbindungen der Formel (II).

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 60°C bei Normaldruck.

10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt ist Dichlormethan.

Säuren sind beispielsweise Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Dioxan, bevorzugt ist Trifluoressigsäure.

15 Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

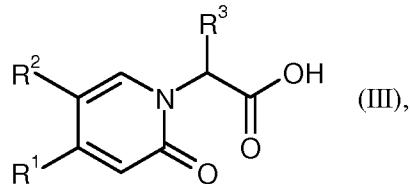
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, 20 Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, oder Gemische von Lösungsmittel mit Wasser, bevorzugt ist ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

- 15 -

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkoholate wie Kalium- oder Natrium-tert-butylat, bevorzugt ist Lithiumhydroxid oder Cäsiumcarbonat.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem

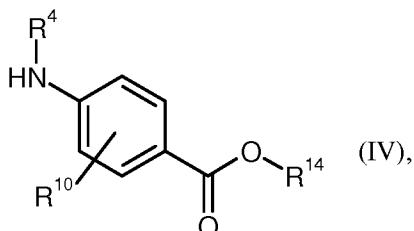
5 Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^4 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{14} für Methyl, Ethyl oder tert-Butyl steht,

in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes umgesetzt werden.

15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylamino-isopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie

- 16 -

- 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), (*Benzotriazol-1-yloxy*)bisdimethylamino-methyliumfluoroborat (TBTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOEt), oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen. Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU durchgeführt.

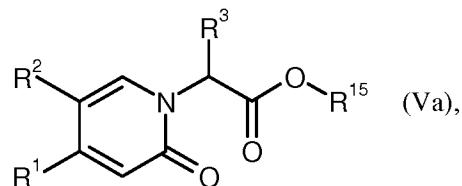
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin. Vorzugsweise wird die Kondensation mit Diisopropylethylamin durchgeführt.

- Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

- Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem

[C] Verbindungen der Formel



in welcher

- R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

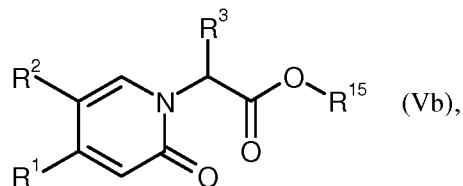
R^{15} für tert-Butyl steht,

mit einer Säure umgesetzt werden,

- 17 -

oder

[D] Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und

R¹⁵ für Methyl, Ethyl oder Benzyl steht,

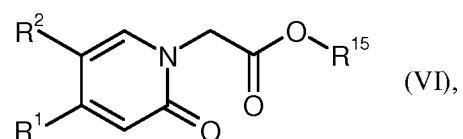
mit einer Base umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (Va) und (Vb) bilden zusammen die Menge der Verbindungen der Formel (V).

- 10 Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt wie für Verfahren [A] beschrieben.

Die Umsetzung nach Verfahren [D] erfolgt wie für Verfahren [B] beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



- 15 in welcher

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, und

R¹⁵ für Methyl, Ethyl, Benzyl oder tert-Butyl steht,

mit Verbindungen der Formel



- 18 -

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, und

X^1 für Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder para-Toluolsulfonyloxy steht,

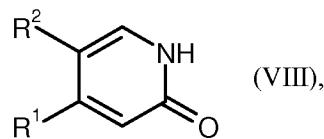
- 5 umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 10 Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, oder Gemische von Lösungsmittel mit Wasser, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.
- 15 Basen sind beispielsweise Kalium- oder Natrium-tert-butylat, Natriumhydrid, N-Butyllithium oder Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid, bevorzugt ist Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 20 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

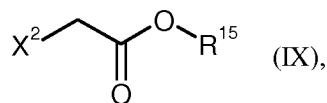


in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 25 mit Verbindungen der Formel

- 19 -



in welcher

R^{15} für Methyl, Ethyl, Benzyl oder tert-Butyl steht, und

X^2 für Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyloxy oder Trifluormethansulfonyloxy steht,

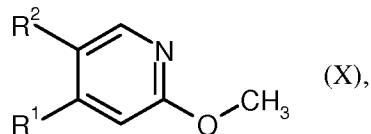
5 umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan,
 10 Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, oder Gemische von Lösungsmittel mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.
- 15 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium- oder Natrium-tert-butylat, Natriumhydrid oder eine Mischung aus diesen Basen oder eine Mischung aus Natriumhydrid und Lithiumbromid, bevorzugt ist Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus
 20 den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

25 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 20 -

mit Pyridinium-Hydrochlorid oder Pyridinium-Hydrobromid umgesetzt werden.

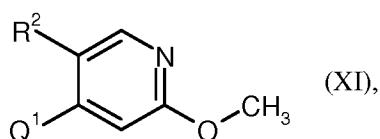
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, oder andere

- 5 Lösungsmittel wie Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

10



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, und

Q^1 für $-\text{B}(\text{OH})_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-\text{BF}_3^- \text{K}^+$ steht,

- 15 mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und

X^3 für Chlor, Brom oder Iod steht,

- 20 unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C bei Normaldruck bis 3 bar.

- 21 -

Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Reaktionsbedingungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium, Tetrakistriphenylphosphinpalladium(0), Palladium(II)acetat/Triscyclohexylphosphin, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium-(II)-chlorid,
5 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden(1,4-naphtochinon)palladiumdimer, Allyl(chlor)-(1,3-dimesityl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden)palladium, Palladium(II)acetat/Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropyl-biphenyl-2-yl)-phosphin, [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder XPhos Prekatalysator [(2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium-Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)], bevorzugt
10 ist Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0), [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder XPhos Prekatalysator [(2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium-Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)].

Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat, wobei diese in wässriger Lösung
15 vorliegen können, bevorzugt sind Zusatzreagenzien wie Kaliumcarbonat oder wässrige Kaliumphosphat-Lösung.

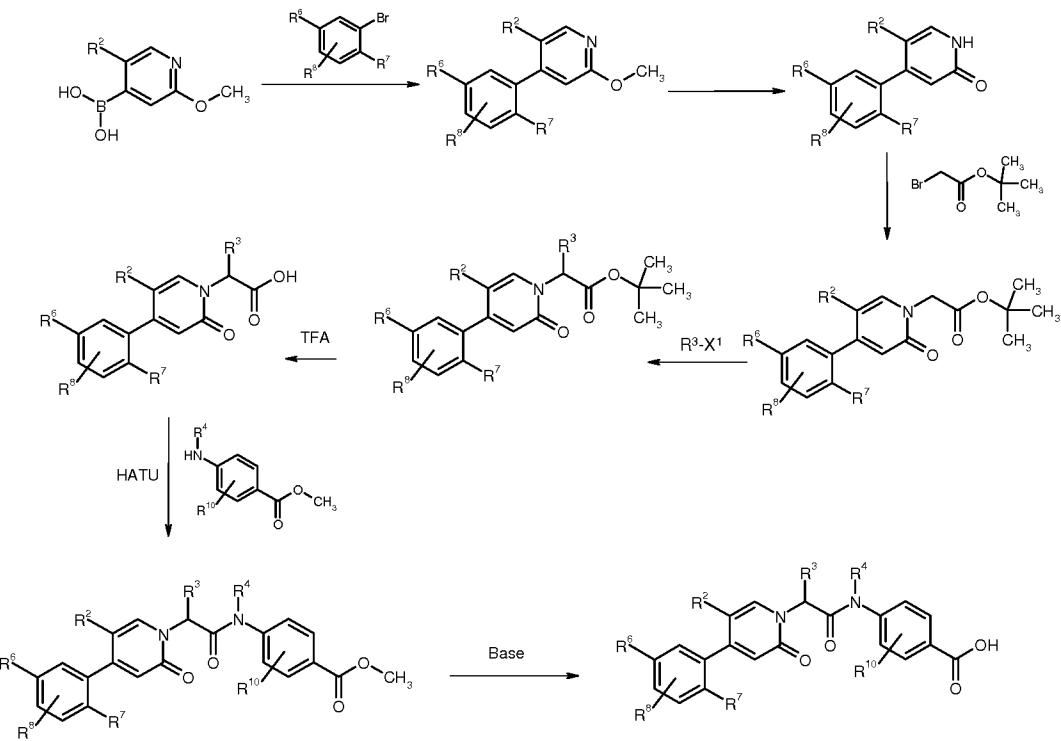
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-20 Methylpyrrolidon oder Acetonitril, oder Gemische der Lösungsmittel mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol und/oder Wasser, bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dioxan oder Acetonitril.

Die Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen und der Verbindungen der Formel (I) kann durch das
25 folgende Syntheseschema verdeutlicht werden.

- 22 -

Schema 1:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und ein gutes pharmakokinetisches Verhalten. Es handelt sich dabei um

- 5 Verbindungen, die die proteolytische Aktivität der Serinprotease Faktor XIa (FXIa) und/oder der Serinprotease Plasmakallikrein (PK) beeinflussen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die von FXIa und/oder PK katalysierte enzymatische Spaltung von Substraten, die wesentliche Rollen in der Aktivierung der Blutgerinnung, in der Aggregation von Blutplättchen via Reduktion des für die PAR-1-Aktivierung der Plättchen notwendigen Thrombins, und in inflammatorischen
10 Prozessen einnehmen, die insbesondere eine Steigerung der Gefäßpermeabilität miteinschließen.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere von Herz-
15 Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Komplikationen, und/oder ophthalmologischen Erkrankungen, insbesondere von diabetischer Retinopathie beziehungsweise des Makulaödems, und/oder entzündlichen Erkrankungen, insbesondere diejenigen, die mit übermäßiger Plasmakallikrein-Aktivität in Zusammenhang stehen, wie z.B. das

- 23 -

hereditäre Angioödem (HAE) oder chronisch-entzündliche Erkrankungen, insbesondere des Darms, wie z. B. Morbus Crohn.

Faktor XIa (FXIa) ist ein wichtiges Enzym im Rahmen der Koagulation, das sowohl durch Thrombin als auch Faktor XIIa (FXIIa) aktiviert werden kann und somit in zwei wesentlichen Prozessen der Koagulation involviert ist: Es ist ein zentraler Bestandteil des Übergangs von der Initiation zur Amplifikation und Propagation der Koagulation: Thrombin aktiviert in positiven Rückkopplungsschleifen neben Faktor V und Faktor VIII auch Faktor XI zu Faktor XIa, der Faktor IX zu Faktor IXa umsetzt und über den so generierten Faktor IXa/ Faktor VIIIa-Komplex die Faktor X-Aktivierung und damit wiederum die Thrombinbildung stark stimuliert, was zu starkem Thrombuswachstum führt und den Thrombus stabilisiert.

Darüber hinaus ist Faktor XIa wichtiger Bestandteil der intrinsischen Initiation der Gerinnung: Neben der Stimulation über Gewebefaktor (tissue factor, TF) kann die Aktivierung des Gerinnungssystems auch auf insbesondere negativ geladenen Oberflächen erfolgen, zu denen neben Oberflächenstrukturen körperfremder Zellen (z.B. Bakterien) auch artifizielle Oberflächen wie Gefäßprothesen, Stents und extrakorporale Kreisläufe gehören. Auf der Oberfläche findet zunächst die Aktivierung von Faktor XII (FXII) zu Faktor XIIa (FXIIa) statt, der im Folgenden an Zelloberflächen gebundenen FXI zu FXIa aktiviert. Dieser führt wie zuvor beschrieben zur weiteren Aktivierung der Gerinnungskaskade.

Dagegen bleibt die Thrombingenerierung in der Initiationsphase über TF/Faktor VIIa und Faktor X-Aktivierung und letztlich Thrombinbildung, die physiologische Reaktion auf Gefäßverletzungen, unbeeinflußt. Dies könnte erklären, warum keine Verlängerungen der Blutungszeiten in FXIa-Knock-out-Mäusen, wie auch in Kaninchen und anderen Spezies unter FXIa-Inhibitor-Gabe gefunden wurde. Diese niedrige durch die Substanz hervorgerufene Blutungsneigung ist für die Anwendung am Menschen insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko von großem Vorteil.

Daneben aktiviert Faktor XIIa im Rahmen der intrinsischen Aktivierung ebenfalls Plasmaprokallikrein zu Plasmakallikrein (PK), das unter anderem zu weiterer Faktor XII-Aktivierung im Rahmen einer Potentierungsschleife führt, was insgesamt eine Verstärkung der Initiation der Gerinnungskaskade an Oberflächen zur Folge hat. Eine PK-hemmende Aktivität einer erfindungsgemäßen Verbindung wird also die Gerinnung via Oberflächenaktivierung reduzieren und somit antikoagulatorisch wirken. Ein Vorteil könnte in der Kombination von Faktor XIa- und PK-inhibitorischer Aktivität liegen, die eine balancierte antithrombotische Wirkung zuläßt.

- 24 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Komplikationen, die durch Gerinnungsbildung entstehen können.

Zu den „thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen Erkrankungen, die sowohl im arteriellen als auch im venösen

- 5 Gefäßbett auftreten und mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, insbesondere Erkrankungen in den Koronararterien des Herzens, wie das akute Koronarsyndrom (ACS), Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie, Stentimplantation oder aortokoronarem Bypass, aber
- 10 auch thrombotische beziehungsweise thromboembolische Erkrankungen in weiteren Gefäßen, die zu peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, venösen Thromboembolien, venösen Thrombosen, insbesondere in tiefen Beinvenen und Nierenvenen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer Hirnschlag und thromboembolischer Hirnschlag führen.
- 15 Die Stimulation des Gerinnungssystems kann durch verschiedene Ursachen beziehungsweise Begleiterkrankungen erfolgen. Unter anderem kann im Rahmen von chirurgischen Eingriffen, Immobilität, Bettlägerigkeit, Infektionen, Inflammation oder einer Krebserkrankung beziehungsweise Krebstherapie das Gerinnungssystem stark angeregt sein und es zu thrombotischen Komplikationen, insbesondere venösen Thrombosen, kommen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Thromboseprophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen bei Patienten, die eine Krebserkrankung haben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch zur Thromboseprophylaxe in Patienten mit aktiviertem Gerinnungssystem, beispielsweise unter den beschriebenen Stimulationssituationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von

- 25 kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen.

- 30 Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prävention einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet, die unter anderem im Rahmen einer Sepsis, aber auch infolge von Operationen, Tumorerkrankungen, Verbrennungen oder anderen Verletzungen auftreten und durch Mikrothrombosierungen zu schweren Organschäden führen kann.

- 25 -

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien und durch Kontakt des Blutes mit körperfremden Oberflächen im Rahmen von extrakorporalen Blutkreisläufen, wie zum Beispiel Hämodialyse, ECMO (“extracorporeal membrane oxygenation”), LVAD (“left ventricular assist device”) und ähnlichen Verfahren, AV-Fisteln, Gefäß- sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen in Betracht, bei denen Mikrogerinnselfbildung beziehungsweise Fibrinablagerungen in Gehirngefäßen auftreten, die zu Demenzerkrankungen, wie beispielsweise vaskulärer Demenz oder Morbus Alzheimer führen können. Hierbei kann das Gerinnself sowohl über Okklusionen als auch über die Bindung weiterer krankheitsrelevanter Faktoren zur Erkrankung beitragen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen in Betracht, bei denen neben der prokoagulanten auch die proinflammatorische Komponente eine wesentliche Rolle spielt. Insbesondere die gegenseitige Verstärkung von Koagulation und Inflammation kann durch die erfindungsgemäßen Verbindungen unterbunden und daher die Wahrscheinlichkeit für eine thrombotische Komplikation entscheidend gesenkt werden. Dabei können sowohl die Faktor XIa-inhibitorische Komponente (über Hemmung der Thrombinproduktion) als auch die PK-inhibitorische Komponente zur antikoagulanten und antiinflammatorischen Wirkung (z.B. via Bradykinin) beitragen. Daher kommen unter anderem die Behandlung und/oder Prophylaxe im Rahmen von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, Entzündungen im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, entzündlichen Erkrankungen der Lunge, wie beispielsweise Lungenfibrosen, entzündliche Erkrankungen der Niere, wie beispielsweise Glomerulonephritiden, entzündliche Erkrankungen des Darms, wie beispielsweise Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, oder Erkrankungen, die im Rahmen einer diabetischen Grunderkrankung vorliegen können, wie beispielsweise diabetische Retinopathie beziehungsweise Nephropathie in Betracht.

Bei der Progression von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben unter anderem mittels Plasmakallikrein generierten Kinine eine tragende Rolle. Deren pro-inflammatoryische Wirkung über Aktivierung von Bradykinin-Rezeptoren induziert und potenziert den Krankheitsverlauf. Studien an Morbus Crohn-Patienten zeigen eine Korrelation zwischen der Kallikrein-Konzentration im Darmepithel und dem Grad der Darmentzündung. Eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems wurde ebenfalls in tierexperimentellen Studien beobachtet. Eine Hemmung der Bradykinin-Synthese durch Kallikrein-Inhibitoren könnte demnach auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden.

- 26 -

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie 5 unterziehen, eingesetzt werden.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von pulmonaler Hypertonie in Betracht.

Der Begriff „pulmonale Hypertonie“ umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung die pulmonale arterielle Hypertonie, die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens, 10 die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie und die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH).

Die „pulmonale arterielle Hypertonie“ beinhaltet die Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH, früher auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), die Familiär bedingte Pulmonale Arterielle Hypertonie (FPAH) und die Assoziierte Pulmonal-Arterielle 15 Hypertonie (APAH), die assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und Medikamente, mit anderen Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären 20 Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, sowie die persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen.

Die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens beinhaltet die Erkrankung des linken Vorhofes oder Ventrikels und Mitral- oder Aortenklappenfehler.

Die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie beinhaltet chronisch 25 obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, alveolärer Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit und anlagebedingte Fehlbildungen.

Die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH) beinhaltet den thrombembolischen Verschluss proximaler Lungenarterien, den thrombembolischen Verschluss distaler Lungenarterien und nicht-thrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, 30 Fremdkörper).

- 27 -

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler Hypertonie bei Sarkoidose, Histiocytose X und Lymphangiomatosis.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Behandlung von pulmonalen und 5 hepatischen Fibrosen in Betracht.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Behandlung und/oder Prophylaxe einer Disseminierten intravasalen Koagulation im Rahmen einer Infektionserkrankung und/oder von Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septischer Organdysfunktion, septischem Organversagen und Multiorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute 10 Lung Injury (ALI), Septischer Schock und/oder des septischen Organversagens in Betracht.

Im Verlauf einer Infektion kann es zur generalisierten Aktivierung des Gerinnungssystems kommen ("Disseminated Intravascular coagulation", oder "Verbrauchskoagulopathie", nachfolgend als "DIC" bezeichnet) mit Mikrothrombosierung in verschiedenen Organen und sekundärer Blutungskomplikationen. Außerdem kann es zur endothelialen Schädigung mit 15 Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Austritt von Flüssigkeit und Proteinen in den Extravasalraum kommen. Im weiteren Verlauf kann ein Versagen eines Organs (z.B. Nierenversagen, Leberversagen, Atemversagen, zentralnervöse Defizite und Herz-/Kreislaufversagen) oder zum Multiorganversagen kommen.

Bei der DIC kommt es an der Oberfläche von geschädigten Endothelzellen, 20 Fremdkörperoberflächen oder vernetztem extravaskulärem Gewebe zur massiven Aktivierung des Gerinnungssystems. Als Folge kommt es zur Gerinnung in kleinen Gefäßen verschiedener Organe mit Hypoxie und anschließender Organdysfunktion. Sekundär kommt es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor X, Prothrombin und Fibrinogen) und Plättchen, wodurch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt wird und schwere Blutungen auftreten können.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen, die Plasmakallikrein alleine oder in Kombination mit Faktor XIa hemmen, kommen zusätzlich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen in Betracht, in deren Verlauf Plasmakallikrein involviert ist. Zusätzlich zur antikoagulanten Aktivität stellt Plasmakallikrein eine wichtige Bradykinin-freisetzende Protease dar, die somit unter anderem zum Anstieg der endothelialen Permeabilität führt. Die Verbindungen können somit zur 30 Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen eingesetzt werden, die mit Ödembildungen einhergehen, wie zum Beispiel ophthalmologische Erkrankungen, insbesondere die diabetische Retinopathie oder das Makulaödem, oder das hereditäre Angioödem.

- 28 -

Zu den „ophthalmologischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem (diabetic macular edema, DME), Makulaödem, Makulaödem assoziiert mit retinalem Venenverschluss, altersbedingte Makula-Degeneration (AMD), choroidale Neovaskularisierung (CNV), choroidale neovaskuläre Membranen (CNVM), zystoides Makulaödem (cystoid macula edema, CME), epiretinale Membranen (ERM) und Makula-Perforationen, Myopie-assozierte choroidale Neovaskularisierung, angioide beziehungsweise vaskuläre Streifen (angioid streaks, vascular streaks), Retina-Ablösung, atrophische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, hypertrophische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, retinaler Venenverschluss, choroidal retinaler Venenverschluss, Retinitis pigmentosa, Stargardt'sche Erkrankung, Frühgeborenen-Retinopathie, Glaukom, entzündliche Erkrankungen des Auges wie z.B. Uveitis, Skleritis oder Endophthalmitis, Katarakt, Refraktionsanomalien wie z.B. Myopie, Hyperopie oder Astigmatismus und Keratokonus, Erkrankungen des vorderen Auges wie z.B. korneale Angiogenese als Folge von z.B. Keratitis, Hornhaut-Transplantation oder Keratoplastie, korneale Angiogenese als Folge von Hypoxie (z.B. durch zu langes Tragen von Kontaktlinsen), Pterygium conjunctivae, subkorneales Ödem und intrakorneales Ödem.

Weiterhin kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Primärprophylaxe thrombotischer oder thromboembolischer Erkrankungen und/oder inflammatorischer Erkrankungen und/oder Erkrankungen mit erhöhter Gefäßpermeabilität in Patienten in Frage, in denen Genmutationen zu verstärkter Aktivität der Enzyme oder erhöhten Spiegeln der Zymogene führen und diese durch entsprechende Tests/Messungen der Enzymaktivität bzw. Zymogenkonzentrationen festgestellt werden.

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

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen,

- 29 -

insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zum Schutz von zu transplantierenden Organen vor durch Gerinnselfbildung verursachten Organschäden und zum Schutz des Organ-Empfängers vor Thromboemboli aus dem transplantierten Organ, zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen
- 10 Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor XIa oder Plasmakallikrein enthalten könnten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor XIa oder Plasmakallikrein oder beide Enzyme enthalten könnten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Lovastatin (Mevacor), Simvastatin (Zocor), Pravastatin (Pravachol), Fluvastatin (Lescol) und Atorvastatin (Lipitor);
- Koronartherapeutika/Vasodilatatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril und Perindopril, oder AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan, Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan und Temisarta, oder β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol und Timolol, oder alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin und Terazosin, oder Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid

- 30 -

und Dihydralazin, oder Calciumkanal-Blocker wie beispielsweise Verapamil und Diltiazem, oder Dihydropyridin-Derivate wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) und Nitrendipin (Bayotensin), oder Nitropräparate wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat und Glyceroltrinitrat, oder Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie beispielsweise Riociguat;

- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA, beispielsweise Actilyse®), Streptokinase, Reteplase und Urokinase oder Plasminogen-modulierende Substanzen, die zu verstärkter Plasmin-Bildung führen;
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien) wie beispielsweise Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin, Danaparoid, Semuloparin (AVE 5026), Adomiparin (M118) und EP-42675/ORG42675;
- direkte Thrombin Inhibitoren (DTI) wie beispielsweise Pradaxa (Dabigatran), Atecegatran (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, Argatroban, Bivalirudin und Tanogitran (BIBT-986 und prodrug BIBT-1011), Hirudin;
- direkte Faktor Xa-Inhibitoren wie beispielsweise Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (DU-176b), Betrixaban (PRT-54021), R-1663, Darexaban (YM-150), Otamixaban (FXV-673/RPR-130673), Letaxaban (TAK-442), Razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, Tanogitran (BIBT-986, prodrug: BIBT-1011), Idraparinix und Fondaparinix,
- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozyten-aggregationshemmer) wie beispielsweise Acetylsalicylsäure (wie beispielsweise Aspirin), P2Y12-Antagonisten wie beispielsweise Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix), Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor, Elinogrel, PAR-1-Antagonisten wie beispielsweise Vorapaxar, PAR-4 Antagonisten, EP3-Antagonisten wie beispielsweise DG041;
- Plättchenadhäsionshemmern wie GPVI- und/oder GPIb-Antagonisten wie beispielsweise Revacept oder Caplacizumab;
- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban und Fradafiban;

- 31 -

- rekombinantes humanes aktiviertes Protein C wie beispielsweise Xigris oder rekombinantes Thrombomodulin;
- sowie Antiarrhythmika;
- Inhibitoren der VEGF- und/oder PDGF Signalwege wie beispielsweise Aflibercept, Ranibizumab, Bevacizumab, KH-902, Pegaptanib, Ramucirumab, Squalamin oder Bevasiranib, Apatinib, Axitinib, Brivanib, Cediranib, Dovitinib, Lenvatinib, Linifanib, Motesanib, Pazopanib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib, Vandetanib, Vatalanib, Vargatef und E-10030;
- Hemmer der Angiopoietin-Tie Signalwege wie beispielsweise AMG386;
- 10 • Inhibitoren der Tie2 Rezeptortyrosinkinase;
- Hemmer der Integrin-Signalwege wie beispielsweise Volociximab, Cilengitid und ALG1001;
- Hemmer der PI3K-Akt-mTor Signalwege wie beispielsweise XL-147, Perifosin, MK2206, Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus;
- 15 • Corticosteroid wie beispielsweise Anecortave, Betamethason, Dexamethason, Triamcinolon, Fluocinolon und Fluocinolonacetonid;
- Inhibitoren des ALK1-Smad1/5 Signalweges wie beispielsweise ACE041;
- Cyclooxygenaseinhibitoren wie beispielsweise Bromfenac und Nepafenac;
- Hemmer des Kallikrein-Kinin-Systems wie beispielsweise Safotibant und Ecallantid;
- Inhibitoren der Sphingosin-1-phosphat-Signalwege wie beispielsweise Sonepcizumab;
- 20 • Inhibitoren des Komplement-C5a Rezeptors wie beispielsweise Eculizumab;
- Inhibitoren des 5HT1a Rezeptors wie beispielsweise Tandospiron;
- Hemmer des Ras-Raf-Mek-Erk Signalwegs; Hemmer der MAPK Signalwege; Hemmer der FGF-Signalwege; Hemmer der Endothelzellproliferation; Apoptose-induzierende Wirkstoffe;
- 25 • Photodynamische Therapie, bestehend aus einem Wirkstoff und der Einwirkung von Licht, wobei der Wirkstoff beispielsweise Verteporfin ist.

- 32 -

Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen) und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit 5 eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

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 10 Implantat beziehungsweise Stent.

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die 15 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit 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/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder 20 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

Für die extraoculare (topische) Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert beziehungsweise kontrolliert den Wirkstoff 30 abgebende Applikationsformen, die den Wirkstoff in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Augentropfen, Sprays und Lotionen (z.B. Lösungen, Suspensionen, vesikuläre/kolloidale Systeme, Emulsionen, Aerosole), Pulver für Augentropfen, Sprays und Lotionen (z.B. gemahlener Wirkstoff, Mischungen, Lyophilisate, gefällter Wirkstoff),

- 33 -

halbfeste Augenzubereitungen (z.B. Hydrogele, in-situ Hydrogele, Cremes und Salben), Augeninserte (feste und halbfeste Zubereitungen, z.B. Bioadhesives, Filme/Wafer, Tabletten, Kontaktlinsen).

- Die intraoculare Applikation umfasst z.B. die intravitreale subretinale, subsclerale, intrachoroidale, 5 subconjunctivale, retrobulbare und subtenone Applikation. Für die intraoculare Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert beziehungsweise kontrolliert den Wirkstoff abgebende Applikationsformen, die den Wirkstoff in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Injektionen und Konzentrate für Injektionen (z.B. Lösungen, Suspensionen, vesikuläre/kolloidale Systeme, Emulsionen, Pulver 10 für Injektionen (z.B. gemahlener Wirkstoff, Mischungen, Lyophilisate, gefällter Wirkstoff), Gele für Injektionen (halbfeste Zubereitungen, z.B. Hydrogele, in-situ Hydrogele) und Implantate (feste Zubereitungen, z.B. bioabbaubare und nicht-bioabbaubare Implantate, implantierbare Pumpen).

Bevorzugt ist die orale Applikation beziehungsweise bei ophthalmologischen Erkrankungen die extraokulare und die intraokulare Applikation.

- 15 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhaltoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -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 (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, 20 Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natrium-dodecylsulfat, Polyoxyxorbitanoleat), 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.

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

- 34 -

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 500 mg je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und 5 zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt beziehungsweise Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse 10 und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) **Beispiele****Abkürzungen:**

Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
ca.	circa
d	Tag(e), Dublett (bei NMR)
DC	Dünnsschicht-Chromatographie
DCM	Dichlormethan
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Doppeltes Dublett (bei NMR)
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HV	Hochvakuum
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	Multiplett (bei NMR)
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Oxima	Hydroxyiminocyanooessigsaeureethylester
q	Quartett oder Quadruplett (bei NMR)
quant.	quantitativ
quin	Quintett (bei NMR)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
sxt	Sextett (bei NMR)
SFC	superkritische Flüssigkeitschromatographie (mit überkritischem

- 36 -

	Kohlendioxid als mobile Phase)
t	Triplet (bei NMR)
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid

HPLC-, LC/MS- und GC-Methoden:

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

Methode 2: Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l 10 Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210–400 nm.

Methode 3: Instrument: Micromass Quattro Premier 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 15 Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15 Methode 4: Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: YMC-Triart C18 3 μ 50 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 100% A → 2.75 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

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

25 Methode 6: Instrument MS: Waters (Micromass) ZQ; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 mm x 50 mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2 min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 37 -

Methode 7: Instrument: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 1.20 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min → 300°C (3.33 min halten).

Methode 8: Instrument: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 205–305 nm.

Methode 9: Instrument: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Säule: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 1.20 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min → 300°C (3.33 min halten).

Methode 10: Gerätetyp MS: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Säule: Waters, HSST3, 2.1 mm x 75 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.90 ml/min; UV-Detektion: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm.

Mikrowelle: Als Mikrowellenreaktor wurde ein “single mode” Gerät vom Typ Emrys™ Optimizer verwendet.

20

Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den oben beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoracetat, Formiat oder Ammonium-Salz anfallen, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausreichend basische beziehungsweise saure Funktionalität enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte Methoden in die entsprechende freie Base beziehungsweise Säure überführt werden.

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base beziehungsweise Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten

wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

- 5 Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

10

Ausgangsverbindungen

Allgemeine Methode 1A: Darstellung einer Boronsäure

- Eine Lösung des entsprechenden Pyridinderivates in Tetrahydrofuran (ca. 3 ml/mmol) wurde bei -78°C mit Lithiumdiisopropylamid (2M in Tetrahydrofuran/Heptan/Ethylbenzol) versetzt, 2 bis 4 h 15 gerührt und anschließend zügig mit Triisopropylborat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 2 bis 3 h bei -78°C gehalten und anschließend langsam über Nacht auf RT aufgetaut. Nach Zugabe von Wasser wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit wässriger Salzsäure (2M) angesäuert, wobei in der Regel ein Niederschlag ausfiel, der filtriert, mit Wasser gewaschen 20 und getrocknet wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natrium- oder Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt.

Allgemeine Methode 2A: Suzuki-Kupplung

- In einem ausgeheizten, mit Argon gespülten Kolben wurden 1.0 eq. der entsprechenden 25 Boronsäuren, 1.0 eq. des Arylbromides oder Aryliodides, 3.0 eq. Kaliumcarbonat und 0.1 eq. [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) vorgelegt. Der Kolben wurde anschließend dreimal evakuiert und immer wieder mit Argon belüftet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dioxan (ca. 6 ml/mmol) versetzt und für mehrere Stunden bis zur weitgehend vollständigen Umsetzung bei 30 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Celite filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von

- 39 -

Essigsäureethylester und Phasentrennung wurde die organische Phase einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natrium- oder Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Methode 3A: Methoxypyridin Spaltung

Eine Lösung des entsprechenden Methoxypyridins in Dimethylformamid (10-12.5 ml/mmol) wurde mit 20 eq. Pyridinium-Hydrochlorid oder Pyridinium-Hydrobromid versetzt und bei 100°C für mehrere Stunden bis Tage gerührt, eventuell mit weiterem Pyridinium-Hydrochlorid oder Pyridinium-Hydrobromid versetzt, bis zur weitgehend vollständigen Umsetzung. Anschließend wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der anfallende Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Allgemeine Methode 4A: N-Alkylierung von 2-Pyridinon-Derivaten mit den entsprechenden 2-Brom- oder 2-Chlorpropansäureesterderivaten in Gegenwart von Kaliumcarbonat

Eine Lösung von 1.0 eq. des entsprechenden 2-Pyridinon-Derivates in Dimethylformamid (5-10 ml/mmol) wurde unter Argon bei RT mit 1.2 eq. des entsprechenden 2-Brom- oder 2-Chlorpropansäureesterderivates und 1.5 eq. Kaliumcarbonat versetzt und bei 100°C gerührt. Nach Entfernen des Dimethylformamids und Zugabe von Wasser/Essigsäureethylester und Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natrium- oder Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Methode 5A: Amid-Kupplung mit T3P/Pyridin

Eine Lösung der entsprechenden Carbonsäure (1 eq.) und des entsprechenden Amins (1.1-1.5 eq.) in Pyridin (ca. 0.1M) wurde auf 60 bis 80°C erwärmt und tropfenweise mit T3P (50%ig in Essigsäureethylester, 4 eq.) versetzt. Alternativ wurde T3P bei RT hinzugefügt und danach bei RT gerührt oder auf 60 bis 90°C erhitzt. Nach 1-20 h wurde das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt und mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Puffer-Lösung (pH=5), mit

- 40 -

gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde gegebenenfalls anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Eluent: Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) 5 oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Methode 5B: Amid-Kupplung mit HATU/DIEA

Eine Lösung der entsprechenden Carbonsäure (1.0 eq.) in Dimethylformamid (7-15 ml/mmol) wurde unter Argon bei RT mit dem Amin (1.1eq.), mit *N,N*-Diisopropylethylamin (2.2 eq.) und 10 einer Lösung von HATU (1.2 eq.) in etwas DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Essigsäureethylester und Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel-60, Eluent: Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische 15 oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer HPLC (Reprosil C18, Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Methode 6A: Verseifung eines *tert*.-Butylesters oder eines Boc-geschützten Amins mittels TFA

Eine Lösung von 1.0 eq. des entsprechenden *tert*.-Butylesterderivates in Dichlormethan (ca. 20 5-10 ml/mmol) wurde bei RT mit 20 eq. TFA versetzt und bei RT für 1 bis 8 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan und Toluol koevaporiert und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde gegebenenfalls anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) 25 aufgereinigt.

Allgemeine Methode 6B: Verseifung eines Methyl-/Ethyl- oder Benzylesters mit Lithiumhydroxid

Eine Lösung von 1.0 eq. des entsprechenden Methyl- oder Ethylesters in Tetrahydrofuran/Wasser (3:1, ca. 7-15 ml/mmol) wurde bei RT mit Lithiumhydroxid (2-4 eq.) versetzt. Das 30 Reaktionsgemisch wurde bei RT bis 60°C gerührt und anschließend mit wässriger Salzsäure (1N) auf pH 1 gestellt. Nach Zugabe von Wasser/Essigsäureethylester und Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen

- 41 -

wurden getrocknet (Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

5 Allgemeine Methode 6C: Verseifung eines *tert*.-Butylesters mit Lithiumhydroxid

Eine Lösung von 1.0 eq. des entsprechenden *tert*.-Butylesters in Tetrahydrofuran/Ethanol (1:2, 15-50 ml/mmol) wurde bei RT mit Lithiumhydroxid (2-5 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT bis 60°C gerührt, anschließend mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit wässriger Salzsäure (1N) auf pH 1 gestellt. Nach Zugabe von
10 Wasser/Essigsäureethylester und Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-
15 Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.

Allgemeine Methode 7A: Darstellung von Triflaten

Eine Lösung des entsprechenden Alkohols (1 eq.) wurde in Dichlormethan (0.1-1M) vorgelegt und bei -20°C bis 0°C nacheinander mit Lutidin (1.1-1.5 eq.) oder Triethylamin (1.1-1.5 eq.) oder N,N-Diisopropylethylamin (1.1-1.5 eq.) und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.05-1.5 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei -20°C bis 0°C nachgerührt und anschließend mit der dreifachen Menge (bezogen aufs Reaktionsvolumen) Methyl-*tert*.-butylether verdünnt. Die organische Phase wurde dreimal mit einer 3:1-Mischung aus gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung/1N Salzsäure und abschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet (Natrium- oder Magnesiumsulfat), filtriert und das Lösungsmittel
20 unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.
25

Allgemeine Methode 8A: Alkylierung von Essigsäureestern mit Triflaten

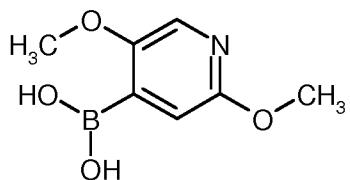
Eine Lösung des entsprechenden Essigsäureesters (1 eq.) in Tetrahydrofuran (0.1-0.2M) wurde unter Argon bei -78°C tropfenweise mit Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (1.0M in THF, 1.1-
30 1.3 eq.) versetzt und 15 min gerührt. Anschließend wurde das entsprechende Alkyltriflat (1.5-2.0 eq.) als Reinsubstanz oder Lösung in THF hinzugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde 15 min bei -78°C und 1 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter,

- 42 -

- wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat), filtriert und unter reduziertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient oder Wasser-Methanol-Gradient) aufgereinigt.
- 5

Beispiel 1.1A

2,5-Dimethoxypyridin-4-ylboronsäure

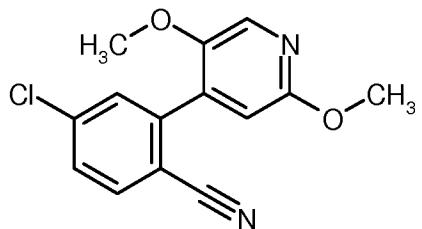


- 10 Nach der allgemeinen Methode 1A wurden 11.53 g (82.9 mmol) 2,5-Dimethoxypyridin umgesetzt. Nach Ansäuern der wässrigen Phase fiel das gewünschte Produkt als Niederschlag aus. Ausbeute: 9.53 g (61% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 184$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 1.1B

- 15 4-Chlor-2-(2,5-dimethoxypyridin-4-yl)benzonitril



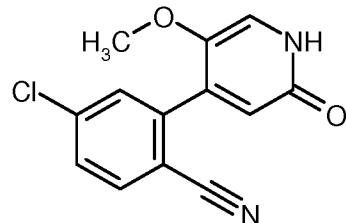
- Nach der allgemeinen Methode 2A wurden 7.87 g (95% Reinheit, 40.86 mmol) 2,5-Dimethoxypyridin-4-ylboronsäure mit 8.85 g (40.86 mmol) 2-Brom-4-chlorbenzonitril in Gegenwart von [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-dichlormethan-20 Monoaddukt umgesetzt. Ausbeute: 6.23 g (92% Reinheit, 51% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺.

- 43 -

Beispiel 1.1C

4-Chlor-2-(5-methoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzonitril



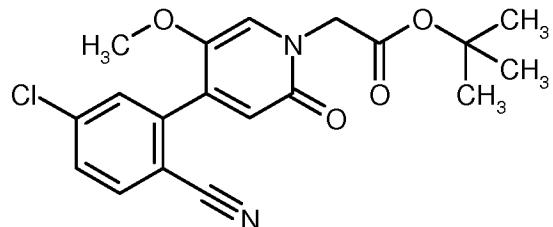
Nach der allgemeinen Methode 3A wurden 7.23 g (92% Reinheit, 24.21 mmol) 4-Chlor-2-(2,5-dimethoxypyridin-4-yl)benzonitril mit Pyridinium-Hydrochlorid umgesetzt. Ausbeute: 6.66 g (91% Reinheit, 96% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 261$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.45 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.29 (br. s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.64 (s, 3H).

10 **Beispiel 1.1D**

[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]essigsäure-*tert.*-butylester



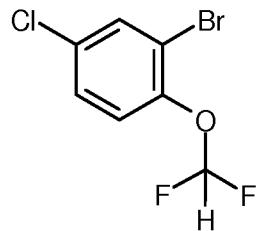
Nach der allgemeinen Methode 4A wurden 516 mg (91% Reinheit, 1.8 mmol) 4-Chlor-2-(5-methoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzonitril mit 1.2 eq. Bromessigsäure-*tert.*-butylester bei 100°C umgesetzt. Ausbeute: 464 mg (68% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 1.2A

2-Brom-4-chlorphenyl-difluormethylether

- 44 -



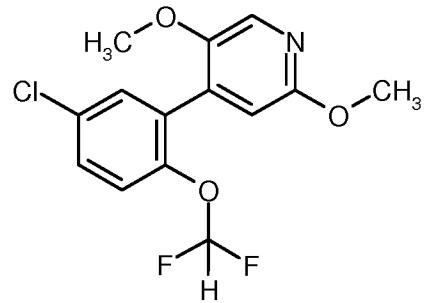
- Eine Lösung von 3.5 g (16.9 mmol) 2-Brom-4-chlorphenol in 36 ml Acetonitril wurde mit 36 ml wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (6M) versetzt, im Eisbad gekühlt und unter starkem Rühren tropfenweise mit 6.5 ml (26.9 mmol, 1.6 eq.) Difluormethyltrifluormethansulfonat [Angew. Chem. 5 Int. Ed. 2013, 52, 1-5; Journal of Fluorine Chemistry 2009, 130, 667-670] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min gerührt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert, im Vakuum eingeengt und getrocknet. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (10 Natriumsulfat), filtriert, im Vakuum eingeengt und getrocknet. Ausbeute beider vereinigter Rückstände: 3.4 g (80% d.Th.)

LC/MS [Methode 9]: R_t = 3.51 min; MS (ESIpos): m/z = 256 (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.91 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (t, 1H).

Beispiel 1.2B

- 15 4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-2,5-dimethoxypyridin



- Nach der allgemeinen Methode 2A wurden 417 mg (2.19 mmol, 1.2 eq.) 2,5-Dimethoxypyridin-4-ylboronsäure mit 494 mg (1.82 mmol) 2-Brom-4-chlorphenyl-difluormethylether in Gegenwart von [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Dichlormethan-Monoaddukt 20 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (KP-SIL, Petrolether/Essigsäureethylester 15-20%) aufgereinigt. Ausbeute: 170 mg (90% Reinheit, 27% d. Th.)

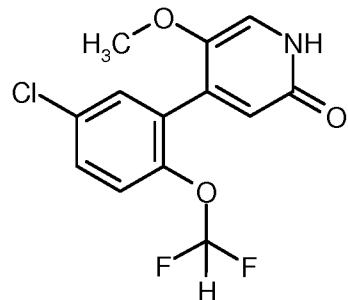
- 45 -

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 316$ ($M+H$) $^+$,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.96 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

Beispiel 1.2C

- 5 4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxypyridin-2(1H)-on

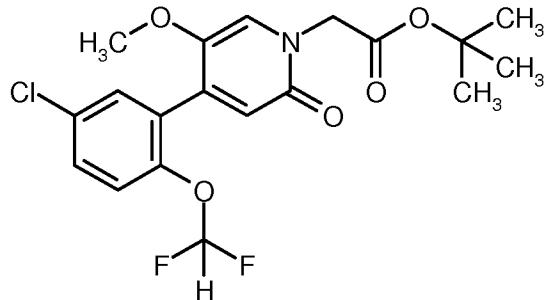


Nach der allgemeinen Methode 3A wurden 170 mg (90% Reinheit, 0.49 mmol) 4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-2,5-dimethoxypyridin mit Pyridinium-Hydrobromid umgesetzt. Ausbeute: 127 mg (87% d. Th.)

- 10 LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 302$ ($M+H$) $^+$.

Beispiel 1.2D

{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}essigsäure-*tert.*-butylester



- 15 Nach der allgemeinen Methode 4A wurden 5.43 g (80% Reinheit, 14.4 mmol) 4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxypyridin-2(1H)-on mit 1.2 eq. Bromessigsäure-*tert.*-butylester in Gegenwart von 1.5 eq. Kaliumcarbonat bei 100°C umgesetzt. Ausbeute: 3.64 g (61% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 416$ ($M+H$) $^+$,

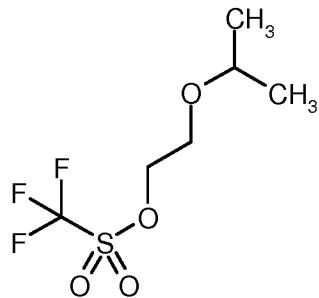
- 46 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Beispiel 2.1A

2-Isopropoxyethyl-trifluormethansulfonat

5

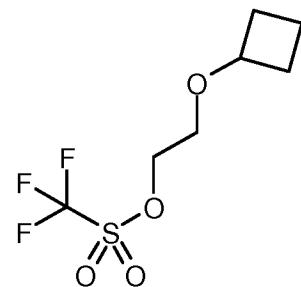


Nach der allgemeinen Methode 7A wurden 500 mg (4.8 mmol) 2-Isopropoxyethanol bei 0°C mit 1.2 ml (7.2 mmol, 1.5 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 0.84 ml (7.2 mmol, 1.5 eq.) 2,6-Dimethylpyridin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.60 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 1.18 (d, 6H).

Beispiel 2.2A

2-(Cyclobutoxy)ethyl-trifluormethansulfonat



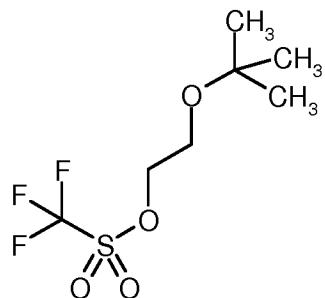
Nach der allgemeinen Methode 7A wurden 500 mg (4.3 mmol) 2-(Cyclobutoxy)ethanol bei 0°C mit 1.1 ml (6.5 mmol, 1.5 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 1.1 ml (6.5 mmol, 1.5 eq.) N,N-Diisopropylethylamin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.60 (t, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H).

- 47 -

Beispiel 2.3A

2-*tert.*-Butoxyethyl-trifluormethansulfonat

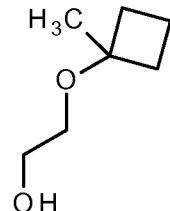


Nach der allgemeinen Methode 7A wurden 500 mg (4.2 mmol) 2-*tert.*-Butoxyethanol bei 0°C mit
 5 1.1 ml (6.3 mmol, 1.5 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 0.74 ml
 (6.3 mmol, 1.5 eq.) 2,6-Dimethylpyridin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere
 Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.58 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 1.21 (s, 9H).

Beispiel 2.4A

10 2-[(1-Methylcyclobutyl)oxy]ethanol

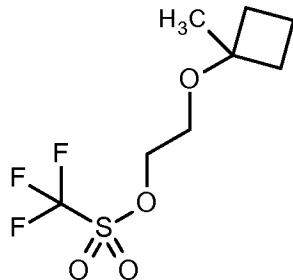


Eine Lösung von 500 mg (3.47 mmol) [(1-Methylcyclobutyl)oxy]essigsäure in 20 ml Tetrahydrofuran wurde unter Argon und Eiskühlung mit 10.4 ml (10.4 mmol, 3 eq.) Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und 45 min bei RT gerührt.
 15 Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.4 ml Wasser, 0.4 ml 20%iger, wässriger Natronlauge und dreimal mit 0.4 ml Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite® filtriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 411 mg (91% d. Th.).
 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.50 (t, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).

- 48 -

Beispiel 2.4B

2-[(1-Methylcyclobutyl)oxy]ethyl-trifluormethansulfonat

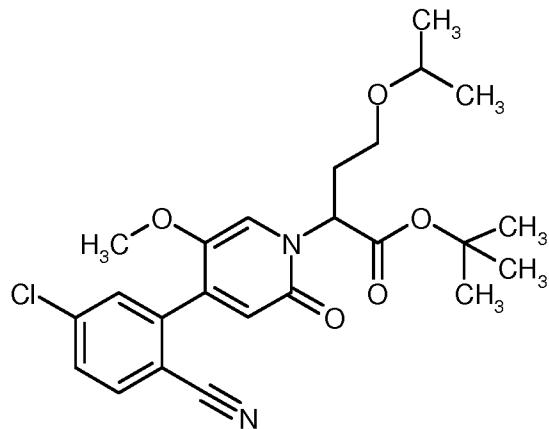


Nach der allgemeinen Methode 7A wurden 411 mg (3.16 mmol) 2-[(1-Methylcyclobutyl)oxy]-
5 ethanol bei -78°C mit 0.59 ml (3.47 mmol, 1.1 eq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in
Gegenwart von 0.48 ml (3.47 mmol, 1.1 eq.) Triethylamin umgesetzt. Ausbeute: 711 mg, das
Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.45-4.37 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 2.16-2.04 (m,
2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

10 **Beispiel 3.1A**

2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxybutansäure-*tert*.-
butylester (Racemat)



Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 1.00 g (2.67 mmol) [4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-
15 methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]essigsäure-*tert*.-butylester, 1.13 g (4.80 mmol, 1.8 eq.) 2-
Isopropoxyethyl-trifluormethansulfonat und 3.47 ml (3.47 mmol, 1.3 eq.) Bis(trimethylsilyl)-
lithiumamid (1M in THF) in 27 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung

- 49 -

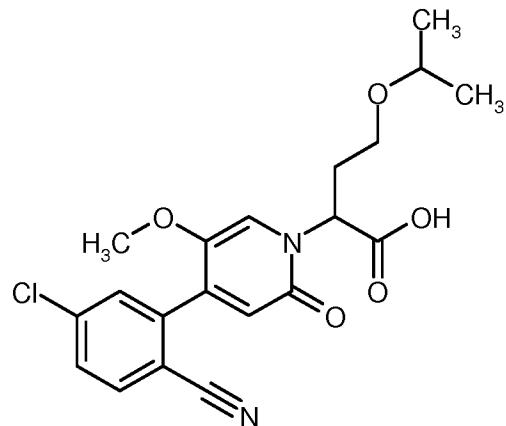
wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (50 g Silica Kartusche, Fluss: 50 ml/min, Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 784 mg (64% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.13 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.05 (d, 3H), 1.03 (d, 3H).

Beispiel 3.1B

2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxybutansäure
(Racemat)



10

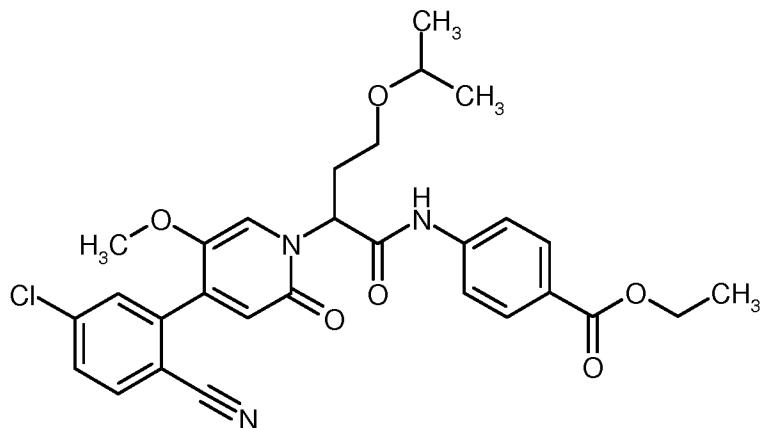
Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 784 mg (1.70 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxybutansäure-*tert.*-butylester (Racemat) in 50 ml Ethanol und 25 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 204 mg (8.50 mmol, 5.0 eq.) Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 681 mg (99% der Th.)

15 LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 3.1C

4-({2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxybutanoyl}-amino)benzoësäureethylester (Racemat)

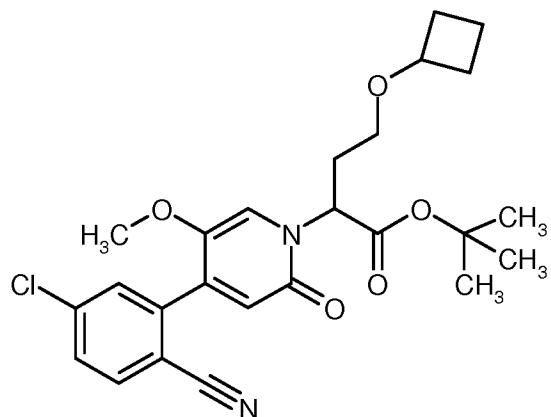
- 50 -



- Gemäß allgemeiner Methode 5A wurden 250 mg (0.62 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxypybutansäure (Racemat) und 153 mg (0.93 mmol, 1.5 eq.) 4-Aminobenzoesäureethylester in 7 ml Pyridin bei 80°C mit 1.44 ml (2.47 mmol, 4.0 eq.)
- 5 Propylphosphonsäureanhydrid (T3P, 50%ig in Essigsäureethylester) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.1% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 278 mg (82% d. Th.)
- LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 552 (M+H)⁺,
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.78 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.02 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

Beispiel 4.1A

- 15 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butansäure-
tert.-butylester (Racemat)



- 51 -

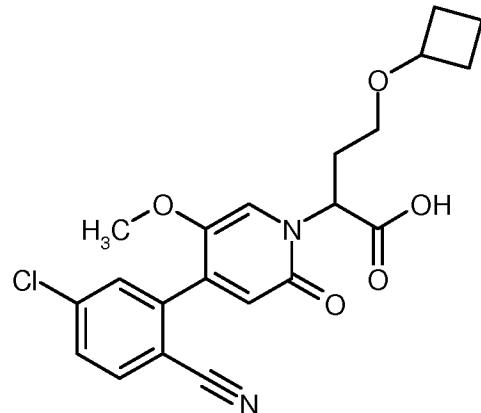
Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 500 mg (1.33 mmol) [4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]essigsäure-*tert.*-butylester, 405 mg (90% Reinheit, 1.47 mmol, 1.1 eq.) 2-(Cyclobutyloxy)ethyl-trifluormethansulfonat und 1.60 ml (1.60 mmol, 1.2 eq.) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid (1M in THF) in 25 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (50 g Silica Kartusche, Fluss: 50 ml/min, Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 493 mg (77% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H, neben DMSO), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.48-1.4 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Beispiel 4.1B

15 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butansäure (Racemat)



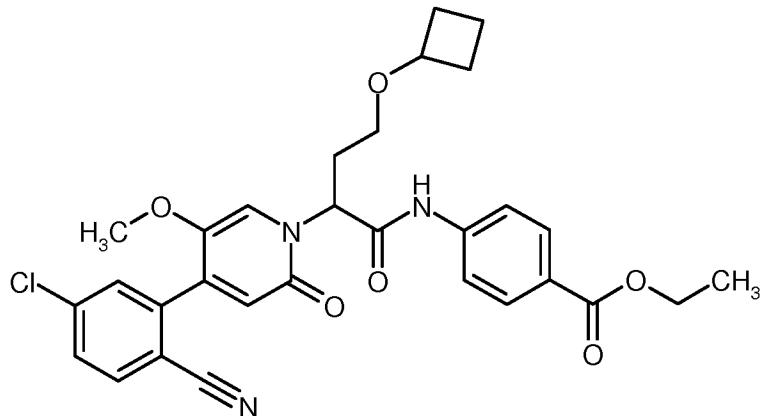
Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 491 mg (1.04 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butansäure-*tert.*-butylester (Racemat) in 28 ml Ethanol und 14 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 124 mg (5.19 mmol, 5.0 eq.) Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 510 mg (quantitativ)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 417$ ($M+H$)⁺.

- 52 -

Beispiel 4.1C

4-({2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butanoyl}-amino)benzoësäureethylester (Racemat)

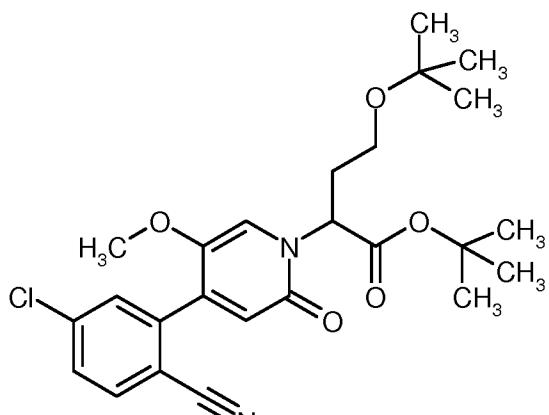


- 5 Gemäß allgemeiner Methode 5A wurden 387 mg (0.93 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butansäure (Racemat) und 230 mg (1.39 mmol, 1.5 eq.) 4-Aminobenzoësäureethylester in 14 ml Pyridin bei 80°C mit 2.17 ml (3.71 mmol, 4.0 eq.) Propylphosphonsäureanhydrid (T3P, 50%ig in Essigsäureethylester) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (50 g Silica Kartusche, Fluss: 50 ml/min, Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 403 mg (77% d. Th.)
- 10

LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 564 (M+H)⁺.

Beispiel 5.1A

4-*tert*.-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butansäure-*tert*.-butylester (Racemat)



- 53 -

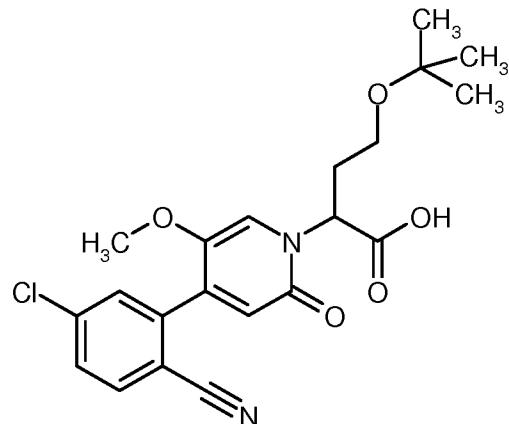
- Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 953 mg (2.54 mmol) [4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]essigsäure-*tert.*-butylester, 1.06 g (4.22 mmol, 1.7 eq.) 2-*tert.*-Butoxyethyl-trifluormethansulfonat und 3.31 ml (3.31 mmol, 1.3 eq.) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (1M in THF) in 25 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung
- 5 wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (50 g Silica Kartusche, Fluss: 50 ml/min, Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 900 mg (75% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)⁺,

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.98 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.31-10 2.20 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

Beispiel 5.1B

4-*tert.*-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butansäure (Racemat)



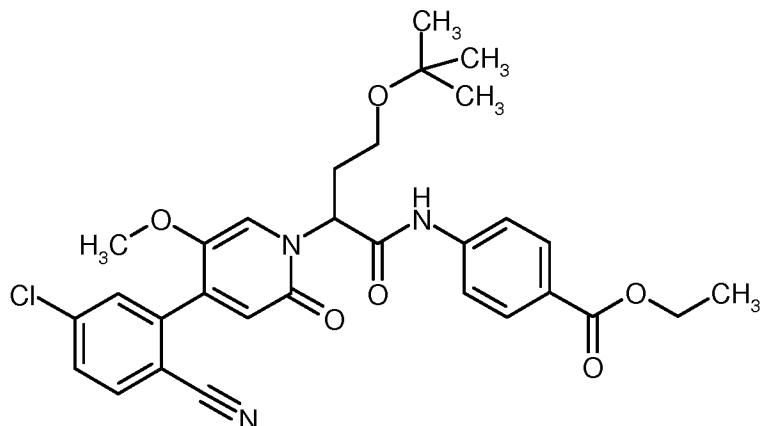
- 15 Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 900 mg (1.90 mmol) 4-*tert.*-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butansäure-*tert.*-butylester (Racemat) in 50 ml Ethanol und 25 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 227 mg (9.47 mmol, 5.0 eq.) Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 609 mg (74% der Th.)

LC/MS [Methode 1]: R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H)⁺.

- 20 Beispiel 5.1C

4-({4-*tert.*-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)benzoësäureethylester (Racemat)

- 54 -



- Gemäß allgemeiner Methode 5A wurden 210 mg (0.49 mmol) 4-*tert*.-Butoxy-2-[4-(5-chloro-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]butansäure (Racemat) und 120 mg (0.73 mmol, 1.5 eq.) 4-Aminobenzoesäureethylester in 10 ml Pyridin bei 80°C mit 1.13 ml (1.95 mmol, 4.0 eq.)
- 5 Propylphosphonsäureanhydrid (T3P, 50%ig in Essigsäureethylester) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.1% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 215 mg (78% d. Th.)

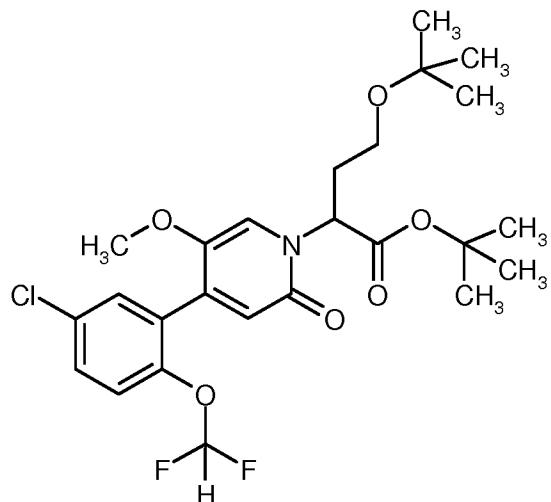
LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 566 (M+H)⁺,

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.77 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.3-3.24 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 6.1A

- 15 4-*tert*.-Butoxy-2-{4-[5-chloro-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butansäure-*tert*.-butylester (Racemat)

- 55 -



Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 500 mg (1.20 mmol) {4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)-phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}essigsäure-*tert*.-butylester, 1.05 g (4.21 mmol, 3.5 eq.) 2-*tert*.-Butoxyethyl-trifluormethansulfonat und 3.31 ml (3.31 mmol, 1.3 eq.) Bis-(trimethylsilyl)-5 lithiumamid (1M in THF) in 20 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (50 g Silica Kartusche, Fluss: 50 ml/min, Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 309 mg (50% d. Th.)

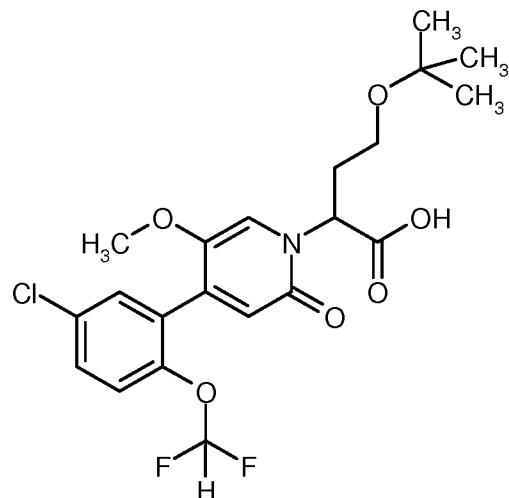
LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.57 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.12 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

Beispiel 6.1B

4-*tert*.-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butansäure (Racemat)

- 56 -



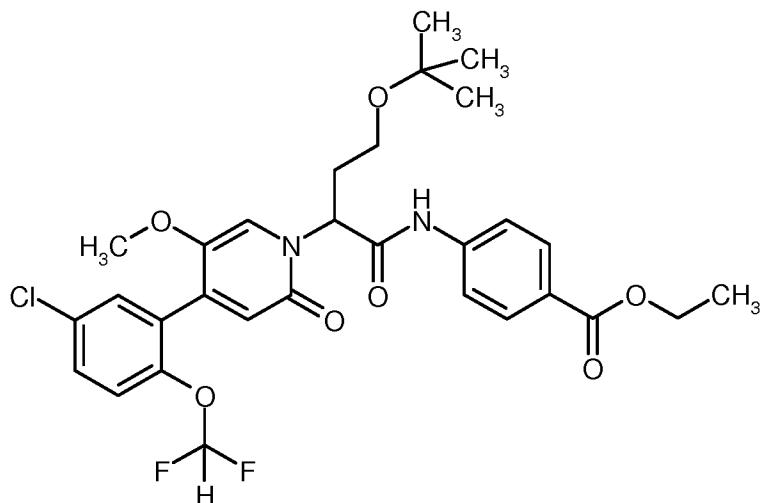
Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 307 mg (0.60 mmol) 4-*tert.*-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butansäure-*tert.*-butylester (Racemat) in 7 ml Ethanol und 3.5 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 71 mg (2.98 mmol, 5.0 eq.)

- 5 Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 227 mg (83% der Th.)

LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 460 (M+H)⁺.

Beispiel 6.1C

4-[(4-*tert.*-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoësäureethylester (Racemat)



10

Gemäß allgemeiner Methode 5A wurden 126 mg (0.27 mmol) 4-*tert.*-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butansäure (Racemat) und 68 mg (0.41 mmol, 1.5 eq.) 4-Aminobenzoësäureethylester in 3 ml Pyridin bei 80°C mit 0.64 ml

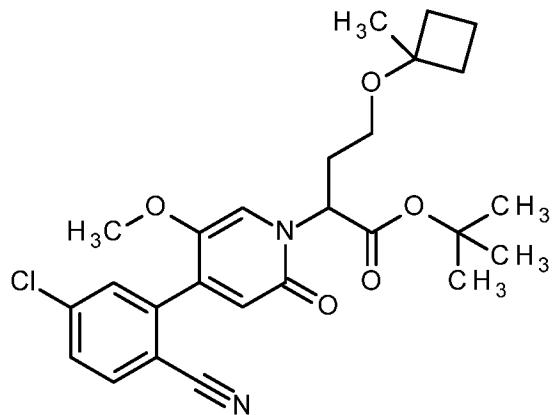
- 57 -

(1.10 mmol, 4.0 eq.) Propylphosphonsäureanhydrid (T3P, 50%ig in Essigsäureethylester) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.1% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 132 mg (79% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 607$ ($M+H$)⁺,
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.75 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.76 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.03 (s, 9H).

10 Beispiel 7.1A

2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butansäure-*tert.*-butylester (Racemat)



Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 759 mg (2.03 mmol) [4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]essigsäure-*tert.*-butylester, 664 mg (2.53 mmol, 1.25 eq.) 2-[(1-Methylcyclobutyl)oxy]ethyl-trifluormethansulfonat und 2.43 ml (2.43 mmol, 1.2 eq.) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid (1M in THF) in 10 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 743 mg (75% d. Th.)

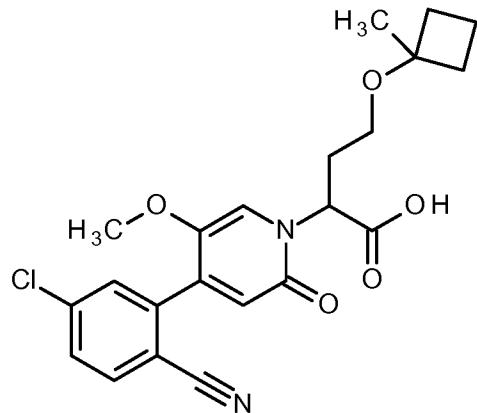
20 LC/MS [Methode 10]: $R_t = 2.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 487$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36-3.3 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 2H), 2.03 (q, 1H), 1.94 (q, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (s, 3H).

- 58 -

Beispiel 7.1B

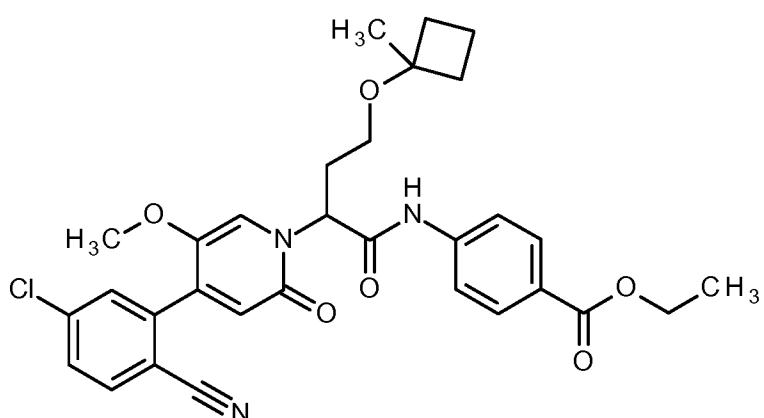
2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butansäure (Racemat)



- 5 Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 690 mg (1.42 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butansäure-*tert.*-butylester (Racemat) in 28 ml Ethanol und 14 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 170 mg (7.08 mmol, 5.0 eq.) Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 744 mg, das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.
- 10 LC/MS [Methode 10]: R_t = 1.78 min; MS (ESIpos): m/z = 431 (M+H)⁺.

Beispiel 7.1C

4-({2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butanoyl}amino)benzoësäureethylester (Racemat)



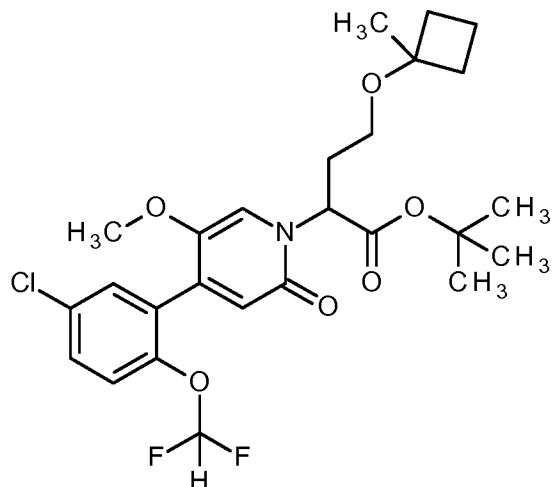
- 59 -

- Gemäß allgemeiner Methode 5B wurden 795 mg (80% Reinheit angenommen entsprechend 100% Ausbeute d. Th. in der Vorstufe, 1.48 mmol) 2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butansäure (Racemat) und 268 mg (1.62 mmol, 1.1 eq.) 4-Aminobenzoesäureethylester umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das
 5 Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 449 mg (51% d. Th.)

LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): m/z = 578 ($M+H$)⁺.

Beispiel 8.1A

- 10 2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butansäure-*tert.*-butylester (Racemat)



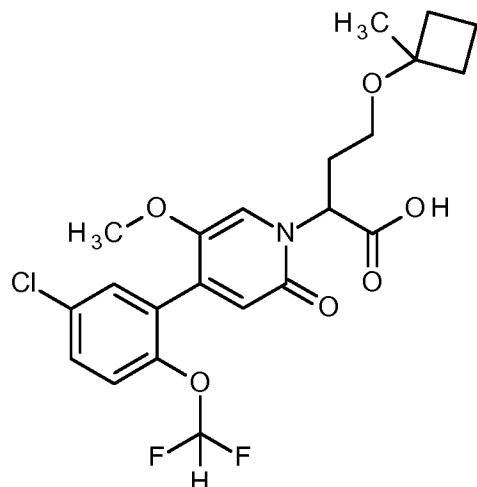
- Gemäß allgemeiner Methode 8A wurden 700 mg (1.68 mmol) {4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}essigsäure-*tert.*-butylester, 618 mg (2.36 mmol, 1.4 eq.) 2-[(1-Methylcyclobutyl)oxy]ethyl-trifluormethansulfonat und 2.02 ml (2.02 mmol, 1.2 eq.) Bis-
 15 (trimethylsilyl)-lithiumamid (1M in THF) in 10 ml THF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 753 mg (83% d. Th.)

LC/MS [Methode 10]: $R_t = 2.39$ min; MS (ESIpos): m/z = 528 ($M+H$)⁺.

Beispiel 8.1B

- 20 2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butansäure (Racemat)

- 60 -

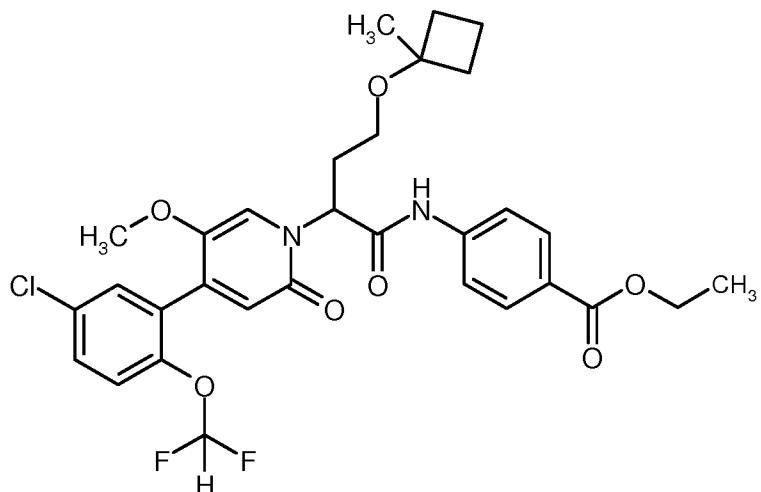


Gemäß allgemeiner Methode 6C wurden 753 mg (1.40 mmol) 2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]-butansäure-*tert*.-butylester (Racemat) in 27 ml Ethanol und 13.5 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 167 mg (6.99 mmol, 5.0 eq.) Lithiumhydroxid umgesetzt. Ausbeute: 643 mg (93% der Th.)

LC/MS [Methode 10]: $R_t = 1.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 472$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Beispiel 8.1C

4-[{(2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butanoyl)amino]benzoësäureethylester (Racemat)



10

Gemäß allgemeiner Methode 5B wurden 643 mg (1.29 mmol) 2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]-butansäure (Racemat) und 235 mg (1.42 mmol, 1.1 eq.) 4-Aminobenzoësäureethylester umgesetzt.

- 61 -

Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 679 mg (94% Reinheit, 80% d. Th.)

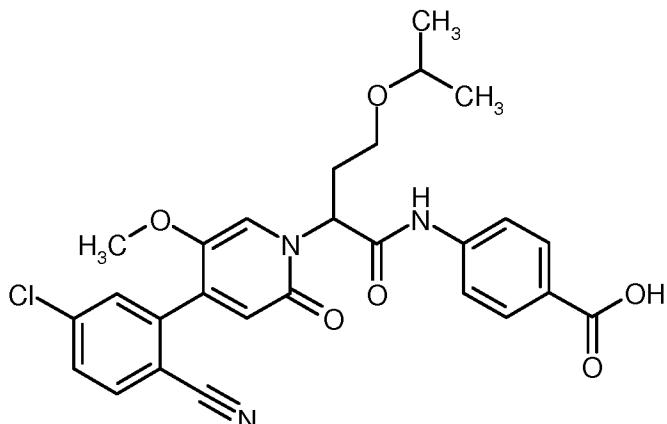
LC/MS [Methode 10]: $R_t = 2.40$ min; MS (ESIpos): $m/z = 619$ ($M+H$)⁺.

- 62 -

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

4-(*{*2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-4-isopropoxybutanoyl}*}*-amino)benzoësäure (Racemat)



5

- Eine Lösung von 278 mg (0.50 mmol) 4-(*{*2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-4-isopropoxybutanoyl}*}*-amino)benzoësäureethylester (Racemat) in 10 ml Methanol und 2.5 ml Wasser wurde mit 328 mg (1.01 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 10 ml
 10 Wasser verdünnt, mit wässriger Salzsäure-Lösung (1N) auf pH 3 eingestellt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.05% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90%
 15 Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 154 mg (58% d. Th.)

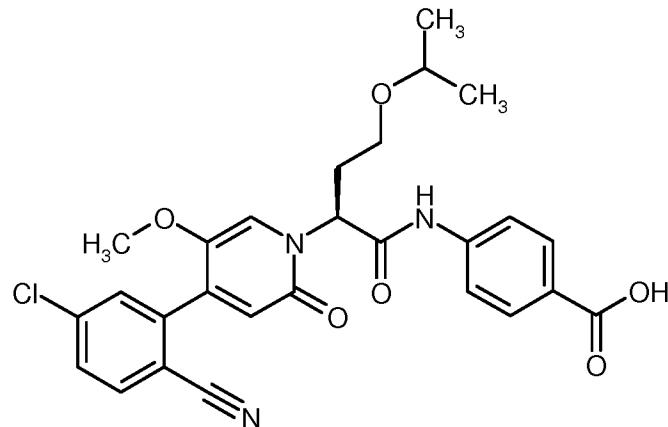
LC/MS [Methode 1]: R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 524 (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.02 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

- 63 -

Beispiel 2

4-((2S)-2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-isopropoxybutanoyl)-amino)benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 125 mg des Racemates aus Beispiel 1 ergab neben 55 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: $R_t = 2.70$ min; 99% ee) 51 mg der Titelverbindung Beispiel 2 (Enantiomer 2): Chirale HPLC: $R_t = 3.29$ min; 99% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: AZ-H 250 mm x 30 mm; Eluent: 75% Kohlendioxid/25% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 80 ml/min; Druck: 100 bar; UV-Detektion: 210 nm.

- 10 Analytik (SFC): Säule: AZ-3 250 mm x 4.6 mm; Eluent: Kohlendioxid/Ethanol im Gradient 5% → 60%; Temperatur: 40°C; Fluss: 3 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Weitere Aufreinigung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.05% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] ergab 32 mg der Titelverbindung Beispiel 3.

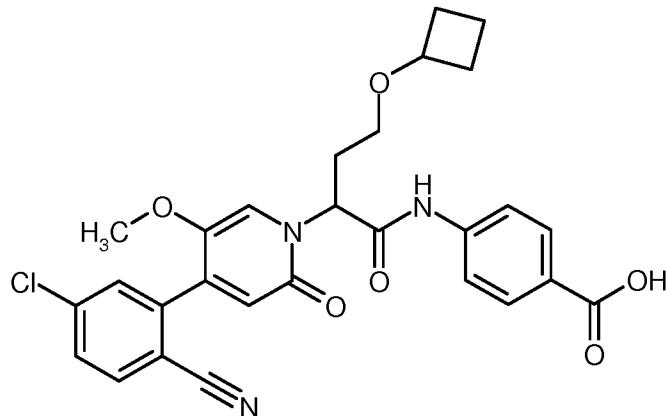
- 15 LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 524$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.02 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

- 64 -

Beispiel 3

4-(2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butanoyl}amino)benzoësäure (Racemat)



- 5 Eine Lösung von 402 mg (0.71 mmol) 4-(2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)butanoyl}amino)benzoësäureethylester (Racemat) in 14 ml Methanol und 3.5 ml Wasser wurde mit 464 mg (1.43 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, mit wässriger Salzsäure-Lösung (1N) auf pH 3 eingestellt und dreimal mit
- 10 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.1% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 258 mg (67% d. Th.)

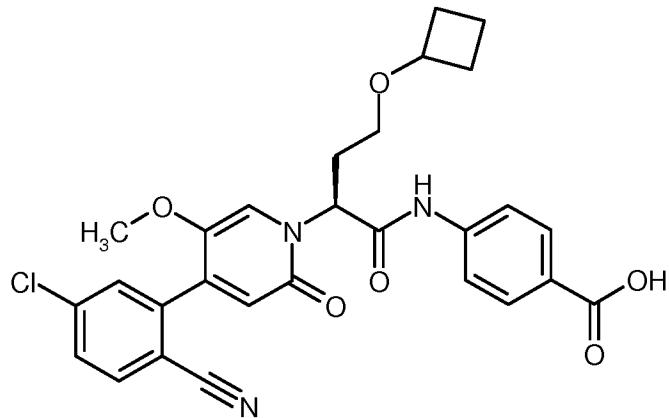
- 15 LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.3 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H).

- 65 -

Beispiel 4

4-{{(2S)-2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-(cyclobutyloxy)-butanoyl]amino}benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 250 mg des Racemates aus Beispiel 3 ergab neben 109 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: $R_t = 4.88$ min; 99% ee) 112 mg der Titelverbindung Beispiel 4 (Enantiomer 2): Chirale HPLC: $R_t = 9.71$ min; 99% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: AZ-H 250 mm x 20 mm; Eluent: 70% Kohlendioxid/30% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 100 ml/min; Druck: 100 bar; UV-Detektion: 210 nm.

- 10 Analytik (SFC): Säule: AZ-3 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 70% Kohlendioxid/30% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 3 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

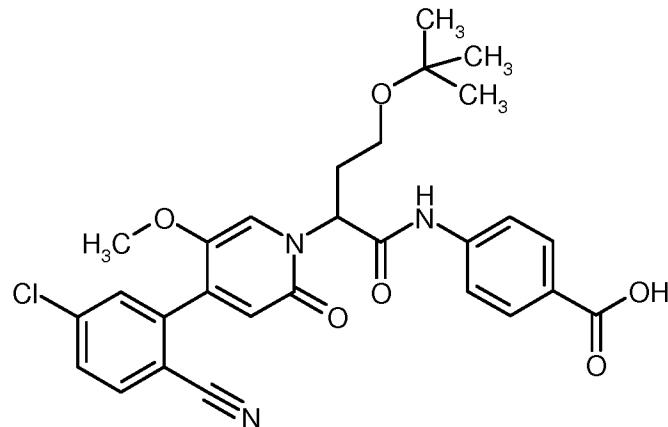
LC/MS [Methode 1]: $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 536$ ($M+H$)⁺,

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.3 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H).

- 66 -

Beispiel 5

4-(*{4-tert.-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]butanoyl}*)-amino)benzoësäure (Racemat)



- 5 Eine Lösung von 215 mg (0.38 mmol) 4-(*{4-tert.-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]butanoyl}*)-amino)benzoësäureethylester (Racemat) in 10 ml Methanol und 2.5 ml Wasser wurde mit 248 mg (0.76 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, mit wässriger Salzsäure-Lösung (1N) auf pH 3 eingestellt und dreimal 10 mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.05% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 141 mg (68% d. Th.)

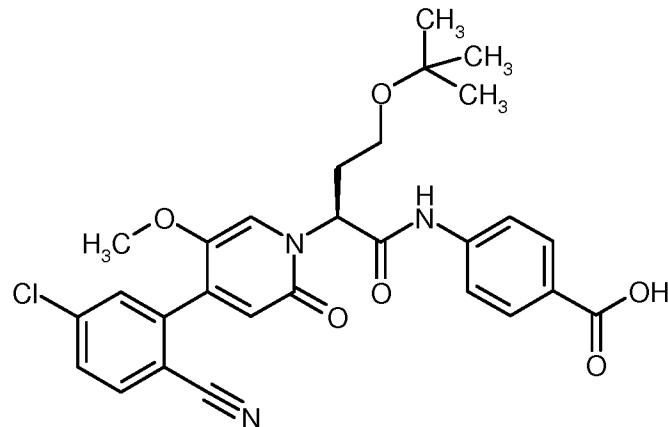
- 15 LC/MS [Methode 1]: R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 538 (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).

- 67 -

Beispiel 6

4-({(2*S*)-4-*tert*-Butoxy-2-[4-(5-chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(*H*)-yl]-butanoyl}amino)benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 110 mg des Racemates aus Beispiel 5 ergab neben 40 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: $R_t = 2.64$ min; 99% ee) 49 mg der Titelverbindung Beispiel 6 (Enantiomer 2): Chirale HPLC: $R_t = 3.35$ min; 99% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: AZ-H 250 mm x 20 mm; Eluent: 75% Kohlendioxid/25% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 80 ml/min; Druck: 100 bar; UV-Detektion: 210 nm.

- 10 Analytik (SFC): Säule: AZ-3 250 mm x 4.6 mm; Eluent: Kohlendioxid/Ethanol im Gradient 5% → 60%; Temperatur: 40°C; Fluss: 3 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Weitere Aufreinigung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.05% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] ergab 33 mg der Titelverbindung Beispiel 9.

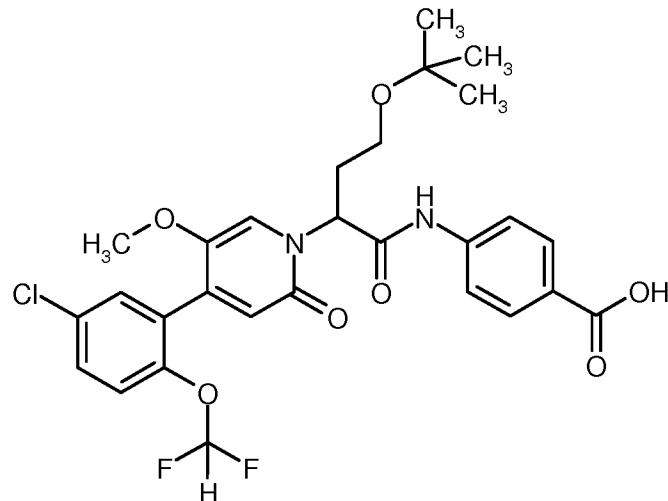
- 15 LC/MS [Methode 2]: $R_t = 3.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 538$ ($M+H$)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.3 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).

- 68 -

Beispiel 7

4-[(4-*tert*.-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoësäure (Racemat)

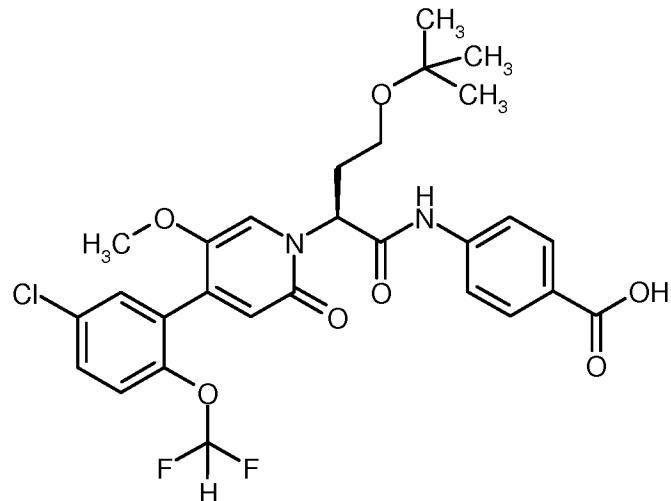


- 5 Eine Lösung von 132 mg (0.22 mmol) 4-[(4-*tert*.-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl)amino]benzoësäureethylester (Racemat) in 4 ml Methanol und 1 ml Wasser wurde mit 142 mg (0.44 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, mit wässriger Salzsäure-Lösung (1N) auf pH 3 eingestellt und dreimal 10 mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, Eluent: Wasser/0.1% Ameisensäure-Gradient (0 bis 3 min 10% Acetonitril, bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] aufgereinigt. Ausbeute: 34 mg (27% d. Th.)
- 15 LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 579 (M+H)⁺,
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.77 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

- 69 -

Beispiel 8

4-{{(2S)-4-*tert*.-Butoxy-2-{4-[5-chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl}butanoyl]amino}benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 30 mg des Racemates aus Beispiel 7 ergab neben 13 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: $R_t = 3.89$ min) 12 mg der Titelverbindung Beispiel 8 (Enantiomer 2): Chirale HPLC: $R_t = 6.25$ min; 99% ee.

Trennmethode: Säule: Chiralpak IA 5 μm , 250 mm x 20 mm; Eluent: 60% iso-Hexan/40% Ethanol plus 0.2% Trifluoressigsäure; Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

- 10 Analytik: Säule: Chiralpak IA 5 μm , 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 60% iso-Hexan/40% Ethanol plus 0.2% Trifluoressigsäure und 1% Wasser; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

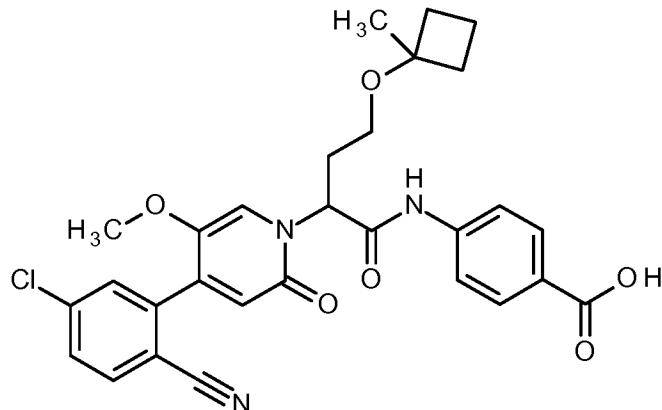
LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 579$ ($M+\text{H}$)⁺,

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.77 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

- 70 -

Beispiel 9

4-(2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butanoyl}amino)benzoësäure (Racemat)



- 5 Eine Lösung von 449 mg (0.75 mmol) 4-(2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)-oxy]butanoyl}amino)benzoësäureethylester (Racemat) in 10 ml Methanol und 2.5 ml Wasser wurde in Gegenwart von 491 mg (1.51 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat 3 h bei 80°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 30 ml Wasser verdünnt, mit wässriger Salzsäure-Lösung (1N) auf pH 2-3 eingestellt und zweimal 10 mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 298 mg (72% d. Th.)

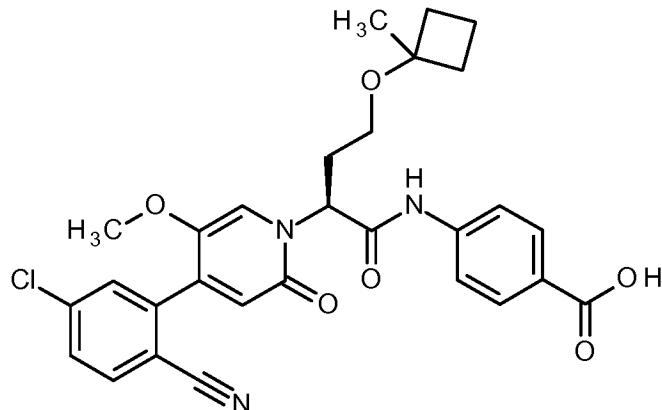
LC/MS [Methode 1]: $R_t = 1.03 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 550 (\text{M}+\text{H})^+$,

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.73 (br. s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.82 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.3 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

- 71 -

Beispiel 10

4-((2S)-2-[4-(5-Chlor-2-cyanophenyl)-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butanoyl}amino)benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 298 mg des Racemates aus Beispiel 9 ergab neben 114 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: R_t = 1.01 min) 112 mg der Titelverbindung Beispiel 10 (Enantiomer 2): chirale HPLC: R_t = 2.08 min; 99% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent: 70% Kohlendioxid/30% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 100 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

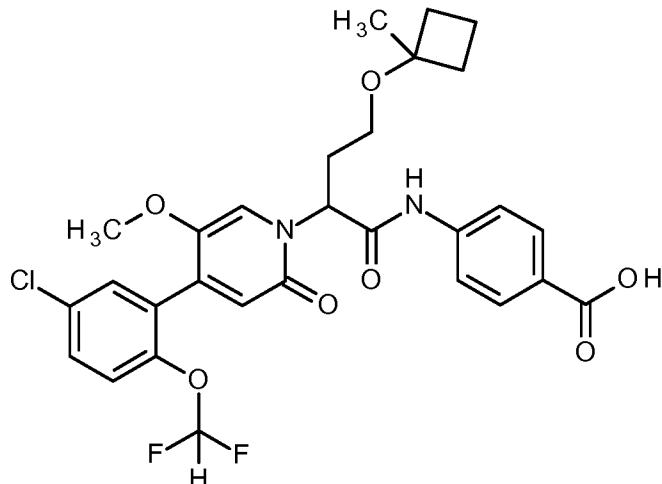
- 10 Analytik (SFC): Säule: Chiralpak AZ-H 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 60% Kohlendioxid/40% Ethanol; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.82 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38-3.3 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

- 72 -

Beispiel 11

4-[(2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butanoyl)amino]benzoësäure (Racemat)



- 5 Eine Lösung von 679 mg (94% Reinheit, 1.03 mmol) 4-[(2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)-phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butanoyl)amino]benzoësäureethylester (Racemat) in 10 ml Methanol und 3 ml Wasser wurde in Gegenwart von 672 mg (2.06 mmol, 2 eq.) Cäsiumcarbonat 3 h bei 80°C gerührt. Methanol wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und mit wässriger Salzsäure-Lösung
- 10 (1N) auf pH 2-3 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum getrocknet. Die vereinigten Filtrate wurden zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Niederschlag und der Rückstand aus den Filtraten wurden zusammen mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisch) aufgereinigt. Ausbeute: 485 mg
- 15 (78% d. Th.)

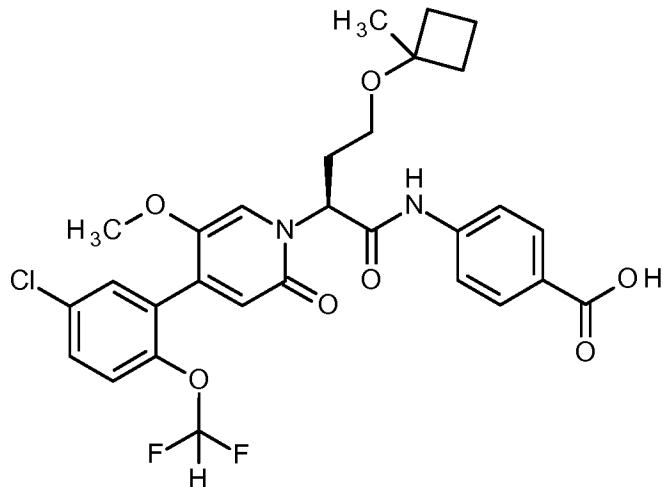
LC/MS [Methode 1]: R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 591 (M+H)⁺,

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.72 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37-3.3 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.72-1.61
20 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

- 73 -

Beispiel 12

4-((2S)-2-{4-[5-Chlor-2-(difluormethoxy)phenyl]-5-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-4-[(1-methylcyclobutyl)oxy]butanoyl}amino)benzoësäure (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 485 mg des Racemates aus Beispiel 11 ergab neben 216 mg Enantiomer 1 (chirale HPLC: $R_t = 0.96$ min) 195 mg der Titelverbindung Beispiel 12 (Enantiomer 2); chirale HPLC: $R_t = 2.34$ min; 96% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: Daicel Chiralpak AZ-H 5 μm , 250 mm x 20 mm; Eluent: 0-2.99 min: 65% Kohlendioxid/35% Ethanol \rightarrow 3-4.99 min: 60% Kohlendioxid/40% Ethanol \rightarrow 5-6 min: 65%
10 Kohlendioxid/35% Ethanol; Temperatur: 30°C; Fluss: 80 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Analytik (SFC): Säule: Chiralpak AZ-H 5 μm , 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 60% Kohlendioxid/40% Ethanol; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.73 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80 (t, 1H),
15 3.63 (s, 3H), 3.37-3.3 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

a) Testbeschreibungen (*in vitro*)

5 **a.1) Messung der FXIa-Hemmung**

Zur Bestimmung der Faktor XIa-Hemmung der erfindungsgemäßen Substanzen wird ein biochemisches Testsystem verwendet, in dem die Umsetzung eines peptidischen Faktor XIa-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Faktor XIa benutzt wird. Dabei spaltet Faktor XIa von dem peptischen Faktor XIa-Substrat das C-terminale 10 Aminomethylcoumarin (AMC) ab, dessen Fluoreszenz gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Prüfsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und seriell in Dimethylsulfoxid verdünnt (3000 µM bis 0.0078 µM; resultierende Endkonzentrationen im Test: 50 µM bis 0.00013 µM). Jeweils 1 µl der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von weißen 15 Mikrotiterplatten der Firma Greiner (384 Vertiefungen) vorgelegt. Anschließend werden nacheinander 20 µl Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.4; 100 mM Natriumchlorid; 5 mM Calciumchlorid; 0,1% bovines Serumalbumin) und 20 µl Faktor XIa der Firma Kordia (0.45 nM in Assaypuffer) hinzugefügt. Nach 15 min Inkubation wird die Enzymreaktion durch Zugabe von 20 µl des in Assaypuffer gelösten Faktor XIa Substrates Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (10 µM in Assaypuffer) der Firma Bachem gestartet, für 30 min bei Raumtemperatur (22°C) inkubiert und anschließend eine Fluoreszenzmessung durchgeführt (Anregung: 360 nM, Emission: 460 nM). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit denen von Kontrollansätzen 20 ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet. Wirkdaten 25 aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle A aufgeführt:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]	Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	1.2	2	0.9
3	0.6	4	0.4
5	0.7	6	0.3

- 75 -

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]	Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
7	2.9	8	1.5
9	1.0	10	0.4
11	2.2	12	1.5

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich FXIa-Hemmung werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Faktor Xa, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Faktor Xa (1.3 nmol/l von Kordia), Trypsin (83 mU/ml von Sigma) und Plasmin (0.1 µg/ml von Kordia) werden diese Enzyme gelöst (50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], 5 mmol/l Calciumchlorid, pH 7.4) und für 15 min mit Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid sowie mit Dimethylsulfoxid ohne Prüfsubstanz inkubiert. Anschließend wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe der entsprechenden Substrate gestartet (5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Faktor Xa und Trypsin, 50 µmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC von Bachem für Plasmin). Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 22°C wird die Fluoreszenz gemessen (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Thrombin Generation Assay (Thrombogram)

Die Wirkung der Prüfsubstanzen auf das Thrombogram (Thrombin Generation Assay nach Hemker) wird in vitro in Humanplasma (Octaplas® von der Firma Octapharma) bestimmt.

Im Thrombin Generation Assay nach Hemker wird die Aktivität von Thrombin in gerinnendem Plasma durch die Messung der fluoreszenten Spaltprodukte des Substrats I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem) bestimmt. Die Reaktionen werden in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt. Um die Reaktion zu starten werden Reagenzien der Firma Thrombinoscope verwendet (30 pM or 0.1 pM recombinant tissue factor, 24 µM phospholipids in HEPES). Außerdem wird ein Thrombin Calibrator der Firma Thrombinoscope verwendet, dessen amidolytische Aktivität zur Berechnung der Thrombinaktivität in einer Probe mit unbekannter Menge an Thrombin benötigt wird. Die Testdurchführung erfolgt

- 76 -

- nach Herstellerangaben (Thrombionscope BV): 4 µl der Prüfsubstanz oder des Lösungsmittels, 76 µl Plasma und 20 µl PPP-Reagenz oder Thrombin Calibrator werden 5 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 20 µl 2.5 mM Thrombinsubstrat in 20 mM Hepes, 60 mg/ml BSA, 102 mM Calciumchlorid wird die Thrombin Generierung 120 min alle 20 s gemessen. Die Messung wird
5 mit einem Fluorometer (Fluoroskan Ascent) der Firma Thermo Electron durchgeführt, der mit einem 390/460 nm Filterpaar und einem Dispenser ausgestattet ist.

Durch die Verwendung der „thrombinoscope software“ wird das Thrombogramm berechnet und graphisch dargestellt. Die folgenden Parameter werden berechnet: lag time, time to Peak, Peak, ETP (endogenous thrombin potential) und start tail.

10 a.4) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human- und Rattenplasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 15 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert. Der Überstand wird
15 abpipettiert.

20 Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance® RecombiPlastin von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

25 Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (PTT Reagent von der Firma Roche) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma und dem PTT Reagenz (Cephalin, Kaolin) inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von 25 mM Calciumchlorid die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt,
30 die eine 50%ige Verlängerung beziehungsweise ein Verdoppelung der APTT bewirkt.

a.5) Bestimmung der Plasma-Kallikrein Aktivität

Zur Bestimmung der Plasma Kallikrein-Hemmung der erfindungsgemäßen Substanzen wird ein

- 77 -

biochemisches Testsystem verwendet, in dem die Umsetzung eines peptidischen Plasma Kallikrein-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Plasma Kallikrein benutzt wird. Dabei spaltet Plasma Kallikrein von dem peptischen Plasma Kallikrein-Substrat das C-terminale Aminomethylcoumarin (AMC) ab, dessen Fluoreszenz gemessen wird. Die
5 Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Prüfsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und seriell in Dimethylsulfoxid verdünnt (3000 µM bis 0.0078 µM; resultierende Endkonzentrationen im Test: 50 µM bis 0.00013 µM). Jeweils 1 µl der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von weißen Mikrotiterplatten der Firma Greiner (384 Vertiefungen) vorgelegt. Anschließend werden
10 nacheinander 20 µl Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7,4; 100 mM Natriumchlorid-Lösung; 5 mM Calciumchlorid-Lösung; 0.1% bovines Serumalbumin) und 20 µl Plasma-Kallikrein der Firma Kordia (0.6 nM in Assaypuffer) hinzugefügt. Nach 15 min Inkubation wird die Enzymreaktion durch Zugabe von 20 µl des in Assaypuffer gelösten Substrates H-Pro-Phe-Arg-AMC (10 µM in Assaypuffer) der Firma Bachem gestartet, für 30 min bei Raumtemperatur (22°C) inkubiert und
15 anschließend eine Fluoreszenzmessung durchgeführt (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit denen von Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet. Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle B aufgeführt:

20 **Tabelle B**

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]	Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	5.6	2	4.8
3	2.6	4	1.4
5	3.9	6	2.2
7	38	8	29
9	6.5	10	2.4
11	45	12	27

a.6) Bestimmung der Endothel Integrität

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden mittels eines in-vitro Permeabilitäts-Assays auf „human umbilical venous cells“ (HUVEC) charakterisiert. Mittels des EOS Apparatus

- 78 -

- (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY) können Unterschiede des transendothelialen elektrischen Widerstandes (TEER) über einer endothelialen Zell-Monoschicht, die über Gold-Elektroden plattiert wurde, kontinuierlich gemessen werden. HUVECs werden auf einer 96-well sensor Elektrodenplatte (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried)
- 5 ausgesäht. Eine Hyperpermeabilität der entstandenen konfluenten Zell-Monoschicht wird mittels Stimulation mit Kininogen, Prekallikrein und Faktor XII (je 100 nM) induziert. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vor der Zugabe der oben angegebenen Substanzen zugegeben. Die üblichen Konzentrationen der Verbindungen sind 1×10^{-10} bis 1×10^{-6} M.

a.7) Bestimmung der in-vitro Permeabilität von Endothelzellen

- 10 In einem weiteren Hyperpermeabilitäts-Modell wird die Aktivität der Substanzen auf die Modulation der makromolekularen Permeabilität bestimmt. HUVECs werden auf einer Fibronectin-überzogenen Transwell Filter Membran (24-well plates, 6.5 mm-Einsatz mit 0.4 µM Polykarbonat Membran; Costar #3413) ausgesäht. Die Filtermembran trennt den oberen von dem unteren Zellkulturräum mit der konfluenten Endothellschicht auf dem Boden des oberen
- 15 Zellkulturräumes. Dem Medium des oberen Raumes wird 250 g/ml 40 kDa FITC-Dextan (Invitrogen, D1844) zugesetzt. Die Hyperpermeabilität der Monolayer-Schicht wird mittels Stimulation mit Kininogen, Prekallikrein und Faktor XII (je 100 nM) induziert. Medium Proben werden alle 30 min aus der unteren Kammer entnommen und die relative Fluoreszenz, als Parameter für die Veränderungen der makromolekularen Permeabilität in Abhängigkeit von der
- 20 Zeit, mit einem Fluorimeter bestimmt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vor der Zugabe der oben angegebenen Substanzen zugegeben. Die üblichen Konzentrationen der Verbindungen sind 1×10^{-10} bis 1×10^{-6} M.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (*in vivo*)

- b.1) Arterielles Thrombose-Modell (Eisen(II)chlorid-induzierte Thrombose) in Kombination mit
- 25 Ohrblutungszeit im Kaninchen

Die antithrombotische Aktivität der FXIa-Inhibitoren wird in einem arteriellen Thrombose-Modell getestet. Dabei wird die Thrombusbildung durch chemische Beschädigung eines Bereichs der Arteria carotis im Kaninchen ausgelöst. Simultan wird die Ohrblutungszeit bestimmt.

- 30 Männliche Kaninchen (Crl:KBL (NZW)BR, Charles River) unter normaler Diät mit einem Gewicht von 2.2 – 2.5 kg Körpergewicht werden durch intramuskuläre Applikation von Xylazin und Ketamin (Rompun, Bayer, 5 mg/kg und Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg

- 79 -

Körpergewicht) anästhesiert. Die Anästhesie wird weiterhin durch intravenöse Gabe derselben Präparate (bolus: Dauerinfusion) über die rechte Ohrvene unterstützt.

- Nach Freipräparation der rechten Arteria carotis wird der Gefäßschaden dadurch erzeugt, dass ein Stück Filterpapier (10 mm x 10 mm) auf einem Streifen Parafilm® (25 mm x 12 mm) um die A. carotis gewickelt wird, ohne den Blutfluß dadurch zu beeinträchtigen. Das Filterpapier enthält 100 µL einer 13%igen Lösung von Eisen(II)chlorid (Sigma) in Wasser. Nach 5 min wird das Filterpapier entfernt und das Gefäß zweimal mit wässriger 0.9%iger Natriumchlorid-Lösung gespült. 30 min nach der Verletzung wird die Arteria carotis im Bereich der Schädigung herauspräpariert und eventuell vorhandenes thrombotisches Material entnommen und gewogen.
- 10 Die Prüfsubstanzen werden entweder intravenös über die Vena femoralis den anästhetisierten oder oral mittels Schlundsonde den wachen Tieren jeweils 5 min beziehungsweise 2 h vor Schädigung verabreicht.

- Die Ohrblutungszeit wird 2 min nach der Schädigung der Arteria carotis bestimmt. Hierzu wird das linke Ohr rasiert und ein definierter Schnitt von 3 mm Länge (Klinge Art.Nummer 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Germany) parallel zur Ohrlängsachse gesetzt. Dabei wird darauf geachtet, kein sichtbares Gefäß zu verletzen. Eventuell austretendes Blut wird in 15 Sekunden-Intervallen mit genau gewogenen Filterpapierstücken aufgenommen, ohne die Wunde direkt zu berühren. Die Blutungszeit wird berechnet als die Zeitspanne vom Setzen des Schnitts bis zu dem Zeitpunkt, an dem am Filterpapier kein Blut mehr nachweisbar ist. Das ausgetretene Blutvolumen wird nach 20 Wiegen der Filterpapierstücke berechnet.

c) Bestimmung der Wirkung auf die Extravasation/Ödembildung und/oder Neovaskularisierung im Auge (*in vivo*)

- c.1) Testung der Wirksamkeit von Substanzen im Laser-induzierten choroidalen Neovaskularisierungs-Modell
- 25 Diese Studie dient dem Zweck, die Wirksamkeit einer Testsubstanz auf die Reduktion der Extravasation/Ödembildung und/oder der choroidalen Neovaskularisierung im Rattenmodell der Laser-induzierten choroidalen Neovaskularisierung zu untersuchen.

Dafür werden pigmentierte Ratten vom Stamm Brown-Norway, die keine Anzeichen ophthalmologischer Erkrankungen aufweisen, ausgewählt und nach dem Zufallsprinzip 30 Behandlungsgruppen zugeordnet. Am Tag 0 werden die Tiere mittels intraperitonealer Injektion narkotisiert (15 mg/kg Xylazin und 80 mg/kg Ketamin). Nach Instillation eines Tropfens einer 0.5%igen Tropicamid-Lösung zur Weitstellung der Pupillen wird die choroidale

- 80 -

- Neovaskularisierung mittels eines 532 nm Argon Laser Photokoagulators an sechs definierten Stellen um den Nervus opticus herum ausgelöst (50-75 µm Durchmesser, 150 mW Intensität, 100 ms Dauer). Die Testsubstanz und das entsprechende Vehikel (z.B. PBS, isotone Kochsalzlösung) werden entweder systemisch oral beziehungsweise intraperitoneal appliziert oder lokal am Auge
- 5 durch mehrfache Gabe als Augentropfen beziehungsweise intravitreale Injektion verabreicht. Das Körpergewicht aller Tiere wird vor Beginn der Studie, und anschließend täglich während der Studie bestimmt.

- An Tag 21 wird eine Angiographie mittels einer Fluoreszenz-Funduskammer (z.B. Kowe, HRA) durchgeführt. In Narkose und nach erneuter Pupillenerweiterung wird ein 10%iger Natrium-Fluorescein-Farbstoff subkutan (s.c.) injiziert. 2-10 min später werden Bilder des Augenhintergrundes aufgenommen. Die Stärke der Extravasation/des Ödems, dargestellt durch die Leckage von Fluorescein, wird von zwei bis drei verblindeten Beobachtern beurteilt und in Schweregrade von 0 (keine Extravasation) bis 3 (starke Einfärbung über die eigentliche Läsion hinaus) eingeteilt.
- 10 15 Nach Abtöten der Tiere an Tag 23 werden die Augen entnommen und in 4%iger Paraformaldehyd-Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur fixiert. Nach einem Waschdurchgang wird die Retina vorsichtig herausgeschält, und der Sklera-Choroidea-Komplex wird mit einem FITC-Isolektin B4 Antikörper angefärbt und anschließend flach auf einen Objeträger aufgebracht. Die so erhaltenen Präparate werden mittels eines Fluoreszenz-Mikroskops (Apotom, Zeiss) bei einer Anregungs-20 Wellenlänge von 488 nm ausgewertet. Die Fläche beziehungsweise das Volumen der choroidalen Neovaskularisierung (in µm² bzw. µm³) wird durch morphometrische Analyse mittels Axiovision 4.6 Software berechnet.

c.2) Testung der Wirksamkeit von Substanzen im Sauerstoff-induzierten Retinopathie Modell

- Es wurde gezeigt, dass eine durch Sauerstoff induzierte Retinopathie ein wertvolles Tiermodell für die Untersuchung der pathologischen retinalen Angiogenese darstellt. Dieses Modell basiert auf der Beobachtung, dass eine Hyperoxie während der frühen postnatalen Entwicklung in der Retina zum Anhalten oder zur Verlangsamung des Wachstums von normalen retinalen Blutgefäßen führt. Sobald die Tiere nach einer 7-tägigen Hyperoxiephase zur normoxischen Raumluft zurückkehren, ist dieses gleichbedeutend einer relativen Hypoxie, da in der Retina die normalen Gefäße fehlen, welche erforderlich sind, um eine ausreichende Versorgung des neuralen Gewebes unter normoxischen Bedingungen zu gewährleisten. Die dadurch erzeugte ischämische Situation führt zur abnormen Neovaskularisation, die einige Ähnlichkeiten mit der pathophysiologischen Neovaskularisation in Augenerkrankungen wie der feuchten AMD aufzeigt. Darüber hinaus ist die hervorgerufene Neovaskularisierung sehr reproduzierbar, quantifizierbar und ein wichtiger

- 81 -

Parameter für die Untersuchung der Krankheitsmechanismen und möglichen Behandlungen für verschiedene Formen von Netzhauterkrankungen.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit von täglich systemisch verabreichten Dosen der Testverbindung auf das Wachstum der retinalen Gefäße im Sauerstoff-induzierten Retinopathie-

- 5 Modell zu untersuchen. Neugeborene von C57Bl / 6 Mäusen und ihre Mütter werden am postnatalen Tag 7 (PD7) einer Hyperoxie (70% Sauerstoff) für 5 Tage ausgesetzt. Ab PD12, werden die Mäuse unter normoxischen Bedingungen (Raumluft, 21% Sauerstoff) bis zum PD17 gehalten. Von Tag 12 bis Tag 17 werden die Mäuse täglich mit der Testsubstanz oder dem entsprechenden Vehikel behandelt. Am Tag 17 werden alle Mäuse mit Isofluran narkotisiert und
10 anschließend durch Genickbruch abgetötet. Die Augen werden entnommen und in 4% Formalin fixiert. Nach dem Waschen in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung wird die Netzhaut präpariert, ein Flachpräparat davon erzeugt und dieses mit Isolectin B4 Antikörper gefärbt. Die Quantifizierung der neugewachsenen Gefäße wird unter Verwendung eines Zeiss ApoTome durchgeführt.

15 **d) Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser Gabe**

Zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften einer Testsubstanz werden Tieren die jeweiligen Testsubstanzen als Bolus (bei Ratten) oder Infusion (bei Hunden oder Affen) injiziert.

Die bevorzugte Formulierung der Testsubstanzen ist bei Ratten Plasma/Dimethylsulfoxid im Verhältnis 99:1. Die Infusionslösung der Testsubstanz bei Hunden und Affen besteht aus

- 20 Polyethylenglykol/Ethanol/Wasser im Verhältnis 50/10/40. Das Applikationsvolumen bei Ratten beträgt 2-10 ml/kg, 0.5-2 ml/kg bei Hunden und Affen.

Den Testtieren werden an folgenden Zeitpunkten Blutproben in Natrium-EDTA-haltigen Röhrchen abgenommen: bei Bolusgabe 0.033, 0.083, 0.167, 0.25, 0.283, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz und bei Infusionen 0.083, 0.167, 0.25, 0.283, 0.333,

- 25 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz.

Die Blutproben werden nach Abnahme 10 Minuten bei 1280 g zentrifugiert. Der Überstand (Plasma) wird abgenommen und entweder direkt weiter aufbereitet oder zur späteren Probenaufbereitung eingefroren. Zur Probenaufbereitung werden 50 µl Plasma mit 250 µl

Acetonitril (das Füllungsreagens Acetonitril enthält auch den internen Standard ISTD für die spätere analytische Bestimmung) gemischt und dann 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird die Mischung für 3 Minuten bei 16000 g zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen und mit 500 µl eines auf das Laufmittel abgestimmten Puffers versetzt. Die Proben werden anschließend per LC-MS/MS Analytik (z.B. Flüssigchromatographie mit einer Gemini

- 30

- 82 -

5 μM C18 110A 50 mm x 3 mm (oder 150 mm x 3 mm) Säule von Phenomenex; Massenspektrometrie mit einem API 5500 oder API 6500; SCIEX, Kanada) zur Bestimmung der Konzentration der Testsubstanz in den einzelnen Proben untersucht.

- Außer den Plasmakonzentrationen wird auch das Konzentrationsverhältnis Vollblut zu Plasma für eine jeweilige Testsubstanz bestimmt. Dazu wird die Testsubstanz mit einer bestimmten Konzentration für 20 Minuten in Vollblut inkubiert. Anschließend erfolgt die Aufbereitung der Proben wie oben beschrieben zur Bestimmung der Konzentration der Testsubstanz im Plasma. Die eingestellte Konzentration geteilt durch die gemessene Konzentration im Plasma ergibt den Parameter C_b/C_p .
- 5 Die pharmakokinetischen Parameter werden durch nichtkompartimentelle Analyse (NCA) berechnet. Die Algorithmen zur Berechnung der Parameter sind in einer internen Prozessbeschreibung definiert und basieren auf Regeln, die in allgemeinen Lehrbüchern der Pharmakokinetik publiziert sind.
- 10 Die primären pharmakokinetischen Parameter Clearance (CL) und Verteilungsvolumen (V_{ss}) werden folgendermaßen berechnet:

Parameter	Formel
CLplasma (Plasma clearance)	$CL_{plasma} = \text{Dosis} / AUC$ (AUC = Area under the curve)
CLblood (Blut clearance)	$CL_{blood} = CL_{plasma} / (C_b/C_p)$
V_{ss}	$V_{ss} = CL_{plasma} * MRT_{iv}$
MRT _{iv}	$MRT_{iv} = AUMC/AUC$
AUMC	$AUMC = AUMC(0-t_{last}) + t_{last} * C_{last,calculated}/\lambda_z + C_{last,calculated}/\lambda_z^2$
λ_z	Ratenkonstante für die terminale Phase; berechnet sich aus der logarithmisch-linearen Regression ungewichteter Daten aus der terminalen Phase mit Datenpunkten oberhalb der Nachweisgrenze

- 83 -

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

5 Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

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

Herstellung:

- 10 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, 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 für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

15 Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

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

20 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Lösung oder Suspension zur topischen Anwendung am Auge (Augentropfen):

- 25 Eine sterile pharmazeutische Zubereitung zur topischen Anwendung am Auge kann durch Rekonstitution eines Lyophilisats der erfindungsgemäßen Verbindung in steriler Kochsalz-Lösung hergestellt werden. Als Konservierungsmittel für eine solche Lösung oder Suspension ist

- 84 -

beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Thiomersal oder Phenylquecksilbernitrat in einem Konzentrationsbereich von 0.001 bis 1 Gewichtsprozent geeignet.

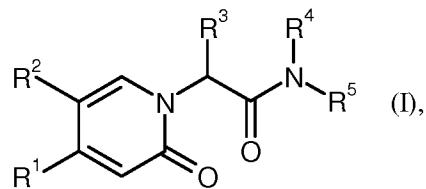
Lösung oder Suspension zur topischen Anwendung am Auge (Augentropfen):

- Eine sterile pharmazeutische Zubereitung zur topischen Anwendung am Auge kann durch
- 5 Rekonstitution eines Lyophilisats der erfundungsgemäßen Verbindung in steriler Kochsalz-Lösung hergestellt werden. Als Konservierungsmittel für eine solche Lösung oder Suspension ist beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Thiomersal oder Phenylquecksilbernitrat in einem Konzentrationsbereich von 0.001 bis 1 Gewichtsprozent geeignet.

- 85 -

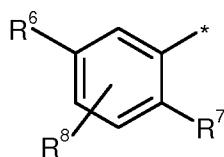
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

R⁶ für Chlor steht,

10 R⁷ für Cyano, Difluormethyl oder Difluormethoxy steht,

R⁸ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R² für Chlor oder Methoxy steht,

R³ für Ethyl steht,

15 wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus tert-Butoxy, iso-Propoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy und 4- bis 6-gliedriges Oxo- Heterocyclxy,

worin tert-Butoxy und iso-Propoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Fluor,

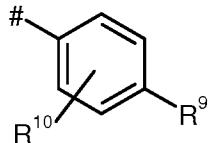
und

- 86 -

worin Cycloalkyloxy und Oxo-Heterocyclyloxy substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R⁴ für Wasserstoff steht,

5 R⁵ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

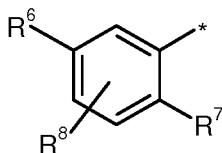
R⁹ für Hydroxycarbonyl steht,

10 R¹⁰ für Wasserstoff oder Fluor steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für eine Gruppe der Formel



15 steht,

wobei * die Anknüpfstelle an den Oxopyridinring ist,

R⁶ für Chlor steht,

R⁷ für Cyano oder Difluormethoxy steht,

R⁸ für Wasserstoff steht,

20 R² für Methoxy steht,

- 87 -

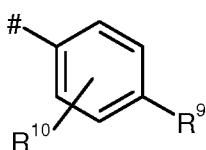
R³ für Ethyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus tert-Butoxy, iso-Propoxy und Cyclobutyloxy,

5 worin Cyclobutyloxy substituiert sein kann mit einem Substituenten Methyl,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für eine Gruppe der Formel



steht,

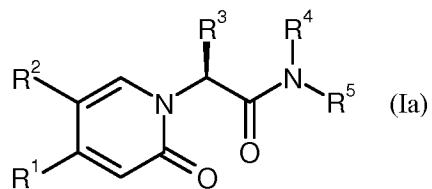
10 wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁹ für Hydroxycarbonyl steht,

R¹⁰ für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie die
15 Formel



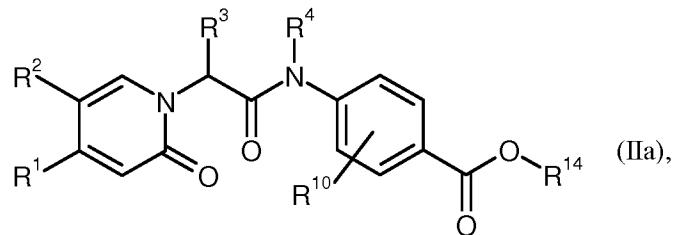
aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze, ihrer
20 Solvate oder der Solvate ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass entweder

- 88 -

[A] eine Verbindung der Formel

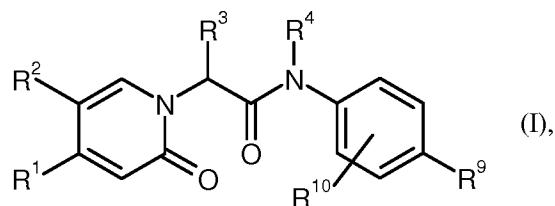


in welcher

R¹, R², R³, R⁴ und R¹⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

5 R¹⁴ für tert-Butyl steht,

mit einer Säure zu einer Verbindung der Formel



in welcher

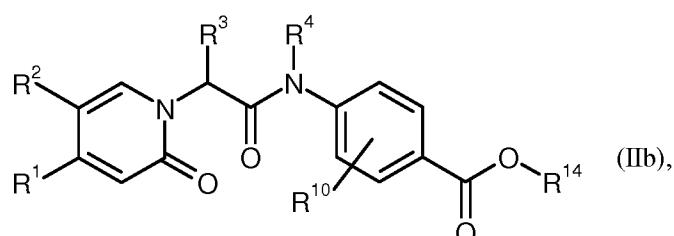
R¹, R², R³, R⁴ und R¹⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

10 R⁹ für Hydroxycarbonyl steht,

umgesetzt wird,

oder

[B] eine Verbindung der Formel



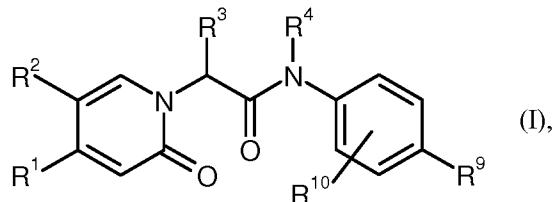
15 in welcher

- 89 -

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

R^{14} für Methyl oder Ethyl steht,

mit einer Base zu einer Verbindung der Formel



5 in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

R^9 für Hydroxycarbonyl steht,

umgesetzt wird.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
10 Krankheiten.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise thromboembo-
lischen Erkrankungen.
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines
15 Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise
thromboembolischen Erkrankungen.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines
20 Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ophthalmologischen
Erkrankungen.
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von hereditärem Angioödem oder
entzündlichen Erkrankungen des Darms, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

- 90 -

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen.
- 5 13. Arzneimittel nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ophthalmologischen Erkrankungen.
14. Arzneimittel nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von hereditärem Angioödem oder entzündlichen Erkrankungen des Darms, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.
- 10 15. Verfahren zur Bekämpfung von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen oder ophthalmologischen Erkrankungen oder hereditärem Angioödem oder entzündlichen Erkrankungen des Darms, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Arzneimittels nach Anspruch 11 oder eines nach Anspruch 7, 8, 9 oder 10 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/055496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D213/69 A61K31/4418 A61P7/00 A61P9/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/154794 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 2 October 2014 (2014-10-02) cited in the application claims; examples 76-78, 136-138, 171, 173-176, 205-213 -----	1-15
A	WO 2014/160592 A2 (MERCK SHARP & DOHME [US]; OGAWA ANTHONY [US]; EDMONDSON SCOTT [US]; ER) 2 October 2014 (2014-10-02) cited in the application claims; tables 1b, 2 -----	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 April 2016	11/05/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2016/055496
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2014154794	A1	02-10-2014	AU 2014242971 A1 CA 2908085 A1 CN 105164122 A CR 20150476 A DO P2015000246 A EP 2978756 A1 KR 20150137095 A PE 17582015 A1 PH 12015502249 A1 SG 11201506879R A US 2016052884 A1 UY 35508 A WO 2014154794 A1	15-10-2015 02-10-2014 16-12-2015 05-02-2016 15-11-2015 03-02-2016 08-12-2015 04-12-2015 01-02-2016 29-10-2015 25-02-2016 31-10-2014 02-10-2014
WO 2014160592	A2	02-10-2014	EP 2978425 A2 US 2016046581 A1 WO 2014160592 A2	03-02-2016 18-02-2016 02-10-2014

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/055496

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D213/69 A61K31/4418 A61P7/00 A61P9/00
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2014/154794 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 2. Oktober 2014 (2014-10-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 76-78, 136-138, 171, 173-176, 205-213 -----	1-15
A	WO 2014/160592 A2 (MERCK SHARP & DOHME [US]; OGAWA ANTHONY [US]; EDMONDSON SCOTT [US]; ER) 2. Oktober 2014 (2014-10-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Tabellen 1b, 2 -----	1-15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. April 2016	11/05/2016

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, Thomas

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/055496

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2014154794 A1	02-10-2014	AU 2014242971 A1 CA 2908085 A1 CN 105164122 A CR 20150476 A DO P2015000246 A EP 2978756 A1 KR 20150137095 A PE 17582015 A1 PH 12015502249 A1 SG 11201506879R A US 2016052884 A1 UY 35508 A WO 2014154794 A1	15-10-2015 02-10-2014 16-12-2015 05-02-2016 15-11-2015 03-02-2016 08-12-2015 04-12-2015 01-02-2016 29-10-2015 25-02-2016 31-10-2014 02-10-2014
WO 2014160592 A2	02-10-2014	EP 2978425 A2 US 2016046581 A1 WO 2014160592 A2	03-02-2016 18-02-2016 02-10-2014