

(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  
14. September 2017 (14.09.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2017/153231 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*C07D 217/26* (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/472* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/054866

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. März 2017 (02.03.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
16159493.2 9. März 2016 (09.03.2016) EP

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

(72) Erfinder: **BECK, Hartmut**; Ursula-von-Reibnitz-Straße  
69, 42287 Wuppertal (DE). **THALER, Tobias**; Adalbert-  
Stifter-Weg 54, 42109 Wuppertal (DE). **KAST, Raimund**;  
Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE).  
**MEININGHAUS, Mark**; Malerstraße 20, 42105  
Wuppertal (DE). **TERJUNG, Carsten**; Am Knüpp 64,  
44799 Bochum (DE). **MIYATAKE ONDOZABAL,**  
**Hideki**; Vereinstr. 13, 42119 Wuppertal (DE).

(74) **Anwalt: BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789  
Monheim am Rhein NRW (DE).

(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, DJ, 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, KH,  
KN, KP, KR, KW, 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.

(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)



WO 2017/153231 A1

(54) **Title:** SUBSTITUTED N-CYCLO-2-ARYL-ISOQUINOLINONE-4-CARBOXAMIDES AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung :** SUBSTITUIERTE N-CYCLO-2-ARYLISOCHINOLINON-4-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to new substituted N-cyclo-2-aryl-isoquinolinone-4-carboxamide derivatives, to methods for the production thereof, to the use thereof either alone or in combination for treating and/or preventing diseases and to their use for producing drugs for treating and/or preventing diseases, particularly for the treatment and/or prevention of fibrotic and inflammatory diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte N-Cyclo-2-arylisochinolinon-4-carbox- amid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen.

## SUBSTITUIERTE N-CYCLO-2-ARYLISOCHINOLINON-4-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte *N*-Cyclo-2-arylisoquinolinon-4-carboxamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen.

Prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α) gehört zur Familie der bioaktiven Prostaglandine, die Derivate der Arachidonsäure darstellen. Nach Freisetzung aus Membranphospholipiden durch A<sub>2</sub>-Phospholipasen wird die Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen zu dem Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) oxidiert, welches durch die PGF-Synthase weiter zu PGF<sub>2</sub>α umgewandelt wird. Zu einem wesentlich geringeren Anteil kann PGF<sub>2</sub>α auch aus anderen Prostaglandinen wie PGE<sub>2</sub> oder PGD<sub>2</sub> enzymatisch gebildet werden [Watanabe *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260,7035-7041]. PGF<sub>2</sub>α wird nicht gespeichert, sondern nach der Synthese sofort freigesetzt, wodurch es lokal seine Wirkungen entfaltet. PGF<sub>2</sub>α ist ein instabiles Molekül ( $t_{1/2} < 1$  Minute), welches schnell enzymatisch in Lunge, Leber und Niere zu einem inaktiven Metaboliten, 15-Ketodihydro-PGF<sub>2</sub>α, umgelagert wird [Basu *et al.*, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 108-110]. 15-Ketodihydro-PGF<sub>2</sub>α ist in größeren Mengen im Plasma und später auch im Urin sowohl unter physiologischen als auch pathophysiologischen Bedingungen detektierbar.

Die biologischen Effekte von PGF<sub>2</sub>α kommen durch die Bindung und Aktivierung eines membranständigen Rezeptors, des PGF<sub>2</sub>α-Rezeptors oder auch so genannten FP-Rezeptors, zustande. Der FP-Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch sieben Transmembrandomänen charakterisiert sind. Neben dem humanen FP-Rezeptor konnten auch die FP-Rezeptoren von Maus und Ratte kloniert werden [Abramovitz *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2632-2636; Sugimoto *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 1356-1360; Kitanaka *et al.*, *Prostaglandins* **1994**, 48, 31-41]. Im Menschen existieren zwei Isoformen des FP-Rezeptors, FPA und FPB. Von den Prostanoid-Rezeptoren ist der FP-Rezeptor am wenigsten selektiv, da an ihn neben PGF<sub>2</sub>α noch PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> mit nanomolaren Affinitäten binden [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538]. Stimulation des FP-Rezeptors führt primär zur G<sub>q</sub>-abhängigen Aktivierung der Phospholipase C, was in Freisetzung von Calcium und einer Aktivierung der Diacylglycerol-abhängigen Proteinkinase C (PKC) resultiert. Der erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel führt zur Calmodulin-vermittelten Stimulation der Myosin-leichte Ketten-Kinase (MLCK). Neben der Kopplung an das G-Protein G<sub>q</sub> kann der FP-Rezeptor über G<sub>12</sub>/G<sub>13</sub> auch die Rho/Rhokinase-Signaltransduktionskaskade aktivieren sowie über Gi-Kopplung alternativ den Raf/MEK/MAP-Signalweg stimulieren [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538].

PGF2 $\alpha$  ist an der Regulation zahlreicher physiologischer Funktionen, wie z.B. Ovarialfunktionen, Embryonalentwicklung, Veränderungen in der Gebärmutter Schleimhaut, Gebärmutterkontraktion, Luteolyse und in der Induktion von Geburtswehen und der Entbindung, beteiligt. PGF2 $\alpha$  wird auch im Endometrium in Epithelialzellen synthetisiert, wo es die zelluläre Proliferation stimuliert [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 471-538]. Außerdem ist PGF2 $\alpha$  ein potenter Stimulator der Glattmuskel-, Gefäß- und Bronchokonstriktion und ist in akuten und chronischen inflammatorischen Prozessen involviert [Basu, *Mol. Cells* **2010**, *30*, 383-391]. So konnte gezeigt werden, dass 15-keto-dihydro-PGF2 $\alpha$ , ein stabiler Metabolit von PGF2 $\alpha$ , systemisch in Patienten mit rheumathoider Arthrose, psoriatischer Arthrose und Osteoarthritis, detektiert werden konnte. In der Niere ist PGF2 $\alpha$  an der Wasserabsorption, Natriurese und Diurese beteiligt. In den Augen reguliert PGF2 $\alpha$  den intraokularen Druck. PGF2 $\alpha$  spielt auch eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus: Das Prostaglandin stimuliert den Natrium-abhängigen Transport von anorganischem Phosphat in Osteoblasten und es steigert die Freisetzung von Interleukin-6 und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in Osteoblasten; außerdem ist PGF2 $\alpha$  ein starkes Mitogen und ein Überlebensfaktor für Osteoblasten [Agas *et al.*, *J. Cell Physiol.* **2013**, *228*, 25-29].

Erhöhte PGF2 $\alpha$  / FP Rezeptor Aktivität führte auch zur Hochregulation von tumorigenen und angiogenen Genen wie COX-2 (Sales *et al.*, **2007**, *Endocrinology* 148:3635–44), FGF-2 und VEGF (Sales *et al.*, **2010** *Am J Pathol* 176:431) was darauf hinweist, daß der FP Rezeptor endometriales Tumorwachstum durch Regulation von vaskulären Funktionen stimuliert. Darüber hinaus ist der FP Rezeptor an der Regulation der Proliferation endometrialer Epithelialzellen beteiligt und kann deren Adhäsion an die extrazelluläre Matrix und Motilität beeinflussen. Die Befunde deuten darauf hin, daß PGF2 $\alpha$  / FP Receptor eine multifaktorielle Rolle in endometrialen Adenokarzinomen spielt (Yang *et al.*, **2013** *J Recept Signal Transduct*, 33(1): 14–27).

Erhöhte Expression des FP Rezeptors in Vorläuferzellen von Oligodendrozyten (OPCs) könnte ein Marker für Schädigung von Oligodendrozyten und aktivem Myelin sein (Soldan *et al.*, *Neurology* **2015**, 84). Nach Autopsie konnte in Geweben von Patienten mit multipler Sklerose (MS) die Expression des FP Rezeptors auf OPCs in der Nähe der Ränder von MS Plaques beobachtet werden. Keine FP Rezeptorexpression wurde in Kontrollproben weißer Gehirnsubstanz gefunden. Dies deutet darauf hin, daß der FP Rezeptor eine Rolle in der Entstehung von multipler Sklerose spielt (Carlson *et al.*, **2015**, *Mult. Sclerosis*. 23 (11) 467-468).

Verletzungen des Gehirns führen zur Hochregulation von Prostaglandinen, vor allem des proinflammatorischen PGF2 $\alpha$  und zur Überaktivierung des FP Rezeptors. So konnte mit FP Rezeptor defizienten Mäusen und Behandlung mit dem FP-Antagonisten AI-8810 signifikante neuroprotektive Effekte nach Okklusion der Zerebralarterie gezeigt werden (Kim *et al.*, **2012**, *Neurobiol Disease* 48, 58-65).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die PGF2 $\alpha$ -FP-Rezeptoraktivierung in verschiedenen kardiovaskulären Dysfunktionen, wie z.B. Myokardialer Fibrose, Myokardinfarkt und Hypertension, involviert ist [Zhang *et al.*, *Frontiers in Pharmacol.* **2010**, *1*, 1-7; Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **2012**, *44*, 1031-1039; Ding *et al.*, *J. Mol. Med.*, **2014**, *6*, 629-640].

5 So ist der Hauptmetabolit von PGF2 $\alpha$ , 15-keto-dihydro-PGF2 $\alpha$  bei Menschen mit Lebensbedingungen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, wie z.B. bei Rauchern (Helmersson *et al.*, **2005** *Atherosclerosis* 181, 201–207), Fettleibigkeit (Sinaiko *et al.*, **2005** *Circulation* 111, 1985–1991), Diabetes Typ I (Basu *et al.*, **2005**) und Diabetes Typ II (Helmersson *et al.*, **2004**, *Circulation* 109, 1729–1734) erhöht. (Zhang *et al.*, *Frontiers in Pharmacol* **2010**, 1:1-7). Auch konnte  
10 gezeigt werden, daß ein genetischer Polymorphismus in einer chinesischen Subpopulation zu erhöhter Transkription des FP Genes und erhöhter Vasokontraktibilität führt (Xiao *et al.*, **2015**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35:1687-1695).

Außerdem ist der PGF2 $\alpha$ -Rezeptor (FP) bei Gelenksentzündungen und der Regulation der Signalkaskade des des knochenmorphogenetischen Proteins (BMP) beteiligt und fördert die Differenzierung von Chondrozyten [Kim *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, *1853*, 500-512]. Stabile-  
15 re Analoga von PGF2 $\alpha$  wurden zur Östrussynchronisierung und zur Beeinflussung humaner Reproduktionsfunktionen entwickelt sowie zur Reduktion des intraokularen Drucks für die Behandlung des Glaukoms eingesetzt [Basu, *Mol. Cells* **2010**, *30*, 383-391]. Bei letzterer Anwendung wurde als Nebenwirkung die Stimulation von Haarwachstum, zB das von Wimpern, durch die  
20 chemisch stabileren PGF2 $\alpha$  Analoga wie zB Latanoprost beobachtet. (Johnston *et al.*, *Am J Ophthalmol* **1997**, 124-544-547). Auch werden die Gene des FP Rezeptors in menschlichen Haarfollikeln der Kopfhaut exprimiert (Khidhir *et al.*, *J Invest Dermatol*, **2009**, Abstr 607). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß der FP Rezeptor an der Regulation des Haarwachstums beteiligt ist und auch bei Erkrankungen wie z.B. Hirsutismus beteiligt sein kann.

25 In Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) konnte gezeigt werden, dass der stabile PGF2 $\alpha$ -Metabolit 15-Ketodihydro-PGF2 $\alpha$  im Plasma signifikant erhöht ist und dass die Spiegel von 15-Ketodihydro-PGF2 $\alpha$  mit funktionalen Parametern, wie z.B. der forcierten Vitalkapazität (FVC), der Diffusionsstrecke von Kohlenmonoxid in der Lunge (DLCO) und dem 6-Minuten-Gehtest, korrelieren. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-15-  
30 Ketodihydro-PGF2 $\alpha$  und der Mortalität der Patienten festgestellt werden [Aihara *et al.*, *PLoS One* **2013**, *8*, 1-6]. In Übereinstimmung damit wurde auch gezeigt, dass die Stimulation von humanen Lungenfibroblasten mit natürlich vorkommenden Silikastäuben, die im Menschen bei chronischer Inhalation zu Silikose und als Folge Lungenfibrose führen können, eine starke Hochregulation der PGF2 $\alpha$ -Synthese bewirkt [O'Reilly *et al.*, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*  
35 **2005**, *288*, L1010–L1016]. In der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose in Mäusen führte das Ausschalten des FP-Rezeptors durch Knock-down (FP $^{-/-}$ ) zu deutlich reduzierter pulmonaler Fib-

rose im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. In FP-/- Mäusen war nach Bleomycin-Gabe eine signifikante Reduktion des Hydroxyprolinegehalts sowie eine verminderte Induktion von profibrotischen Genen im Lungengewebe zu sehen. Außerdem war die Funktion der Lunge in FP-/- Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen deutlich verbessert. In humanen Lungenfibroblasten stimuliert PGF2 $\alpha$  die Proliferation und die Kollagenproduktion über den FP-Rezeptor. Da dies unabhängig von dem profibrotischen Mediator TGF $\beta$  erfolgt, stellt die PGF2 $\alpha$ /FP-Rezeptor-Signalkaskade einen eigenständigen Weg bei der Entstehung der Lungenfibrose dar [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. Diese Befunde zeigen, dass der FP-Rezeptor ein therapeutisches Zielprotein zur Behandlung von IPF ist [Olman, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1360-1361]. Die Beteiligung von PGF2 $\alpha$  bei der Induktion von fibrotischen Veränderungen konnte auch an kardialen Maus-Fibroblasten [Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2012**, *44*, 1031-1039], in einem Tiermodell der Sklerodermie [Kanno *et al.*, *Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 492-502] sowie an Synoviozyten aus Patienten mit Kniegelenksarthrose [Bastiaansen *et al. Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 2070-2080] gezeigt werden.

Es wird daher angenommen, dass der FP-Rezeptor bei vielen Erkrankungen, Verletzungen und pathologischen Veränderungen, deren Entstehung und/oder Progression mit einem entzündlichen Geschehen und/oder einem proliferativen und fibroproliferativen Gewebe- und Gefäßumbau in Zusammenhang steht, eine wichtige Rolle spielt. Dies können insbesondere Erkrankungen und/oder Schädigungen der Lunge, des Herz-Kreislauf-Systems oder der Niere sein, oder es kann sich hierbei um eine Erkrankung des Blutes, eine Krebs-Erkrankung oder um andere entzündliche Erkrankungen handeln.

In diesem Zusammenhang zu nennende inflammatorische und fibrotische Erkrankungen und Schädigungen der Lunge sind insbesondere die idiopathische Lungenfibrose, die pulmonale Hypertonie, das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma und zystische Fibrose. Erkrankungen und Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems, in denen der FP-Rezeptor involviert ist, sind zum Beispiel Gewebeveränderungen nach einem Myokardinfarkt und bei der Herzinsuffizienz. Erkrankungen der Niere sind zum Beispiel Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Eine Erkrankung des Blutes ist zum Beispiel die Sichelzellanämie. Beispiele für einen Gewebeab- und -umbau bei Krebsprozessen sind das Einwandern von Krebszellen in das gesunde Gewebe (Metastasenbildung) und die Neuausbildung von versorgenden Blutgefäßen (Neo-Angiogenese). Andere entzündliche Krankheiten, bei denen der FP-Rezeptor eine Rolle spielt, sind zum Beispiel Arthrose und Multiple Sklerose.

Die idiopathische Lungenfibrose oder idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.5 bis 3.5 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist älter als 60 Jahre, und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Der

Krankheitsbeginn der IPF ist schleichend und durch eine zunehmende Atemnot und trockenen Reizhusten gekennzeichnet. IPF gehört zur Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), einer heterogenen Gruppe von Lungenerkrankungen, die durch Fibrose und Inflammation unterschiedlichen Grades charakterisiert sind und die mit Hilfe klinischer, bildgebender und feingeweblicher Kriterien unterschieden werden. Innerhalb dieser Gruppe hat die idiopathische pulmonale Fibrose aufgrund ihrer Häufigkeit und des aggressiven Verlaufs eine besondere Bedeutung [Ley *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *183*, 431-440]. Die IPF kann entweder sporadisch oder familiär gehäuft auftreten. Die Ursachen sind derzeit nicht geklärt. In den letzten Jahren wurden jedoch zahlreiche Hinweise dafür gefunden, dass eine chronische Schädigung des Alveolarepithels zur Freisetzung von profibrotischen Zytokinen/Mediatoren führt, gefolgt von einer gesteigerten Fibroblastenproliferation und einer vermehrten Kollagenfaserbildung, wodurch es zu einer fleckenförmigen Fibrose und der typischen honigwabentypigen Struktur der Lunge kommt [Strieter *et al.*, *Chest* **2009**, *136*, 1364-1370]. Die klinischen Folgen der Fibrosierung sind eine Abnahme der Elastizität des Lungengewebes, eine Verminderung der Diffusionskapazität sowie die Entwicklung einer schweren Hypoxie. Lungenfunktionell kann entsprechend eine Verschlechterung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität (DLCO) festgestellt werden. Wesentliche und prognostisch bedeutende Komorbiditäten der IPF sind die akute Exazerbation und die pulmonale Hypertonie [von der Beck *et al.*, *Der Pneumologe* **2013**, *10(2)*, 105-111]. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen liegt bei 10-40% [Lettieri *et al.*, *Chest* **2006**, *129*, 746-752; Behr *et al.*, *Eur. Respir. J.* **2008**, *31*, 1357-1367]. Es gibt gegenwärtig keine kurative Behandlung für die IPF – mit Ausnahme der Lungentransplantation.

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.8 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode führt. Definitionsgemäß liegt bei einer chronischen pulmonalen Hypertonie ein pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung vor (Normalwert < 20 mmHg). Die Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie ist gekennzeichnet durch Vasokonstriktion und ein Remodeling der Pulmonalgefäße. Bei der chronischen PH kommt es zu einer Neomuskularisierung primär nicht muskularisierter Lungengefäße, und die Gefäßmuskulatur der bereits muskularisierten Gefäße nimmt an Umfang zu. Durch diese zunehmende Obliteration der Lungenstrombahn kommt es zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens, die zu einer verminderten Auswurfleistung des rechten Herzens führt und letztlich in einem Rechtsherzversagen endet [M. Humbert *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 13S-24S]. Wenn auch die idiopathische (oder primäre) pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH) eine sehr seltene Erkrankung ist, so ist die sekundäre pulmonale Hypertonie (non-PAH PH, NPAHPH) weit verbreitet, und es wird zur Zeit angenommen, dass PH die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheitsgruppe nach koronarer Herzkrankheit und systemischem Bluthochdruck ist [Naeije,

in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3<sup>rd</sup> edition, Hodder Arnold Publ., **2011**, 3]. Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie in verschiedene Gruppen gemäß der jeweiligen Ätiologie erfolgt seit 2008 nach der Dana Point-Klassifikation [D. Montana und G. Simonneau, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3<sup>rd</sup> edition, Hodder Arnold Publ., **2011**, 197-206].

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der PH gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Auf dem Markt befindliche Therapien (z.B. Prostacyclin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren) sind in der Lage, die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten zu verbessern.

Hierbei handelt es sich um systemisch applizierte, primär hämodynamisch wirkende Therapieprinzipien, die den Gefäßtonus beeinflussen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist durch die z. T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Der Zeitraum, über den unter einer spezifischen Monotherapie die klinische Situation der Patienten stabilisiert oder verbessert werden kann, ist begrenzt (z.B. aufgrund einer Toleranzentwicklung). Es erfolgt schließlich eine Therapieeskalation und somit eine Kombinationstherapie, bei der mehrere Medikamente gleichzeitig gegeben werden müssen. Zur Zeit sind diese Standardtherapeutika nur zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen. Bei sekundären Formen der PH, wie z.B. PH-COPD, scheiterten diese Therapieprinzipien (z.B. Sildenafil, Bosentan) in klinischen Studien, da sie infolge einer unselektiven Vasodilatation zu einer Absenkung (Entsättigung) des arteriellen Sauerstoffgehalts bei den Patienten führten. Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine ungünstige Beeinflussung der Ventilations-Perfusions-Anpassung innerhalb der Lunge bei heterogenen Lungenerkrankungen aufgrund der systemischen Gabe unselektiver Vasodilatoren [I. Blanco *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *181*, 270-278; D. Stolz *et al.*, *Eur. Respir. J.* **2008**, *32*, 619-628].

Neue Kombinationstherapien sind eine der aussichtsreichsten zukünftigen Therapieoptionen zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. In diesem Zusammenhang ist die Erkundung neuer pharmakologischer Mechanismen zur Behandlung der PH von besonderem Interesse [Ghofrani *et al.*, *Herz* **2005**, *30*, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* **2006**, *11*, 609-619; T. Ito *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 719-733]. Vor allem solche neuen Therapieansätze, die mit den bereits auf dem Markt befindlichen Therapiekonzepten kombinierbar sind, könnten Grundlage einer effizienteren Behandlung sein und somit einen großen Vorteil für die Patienten bringen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff pulmonale Hypertonie sowohl primäre als auch sekundäre Unterformen (NPAHPH) ein, wie sie nach der Dana Point-Klassifikation gemäß ihrer jeweiligen Ätiologie definiert worden sind [D. Montana und G. Simonneau, in: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3<sup>rd</sup> edition, Hodder Arnold Publ., 2011, 197-206; Hooper *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **2009**, *54* (1), Suppl. S, S85-

S96]. Hierzu gehört insbesondere in Gruppe 1 die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), zu der unter anderem die idiopathischen und die familiären Formen zählen (IPAH bzw. FPAH). Des weiteren umfasst PAH auch die persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen sowie die assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie (APAH), welche assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und Medikamente (z.B. von Appetitzüglern), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, oder mit anderen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditärer Teleangi-  
5 ktasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferativen Erkrankungen und Splenektomie. In Gruppe 2 der Dana Point-Klassifikation werden PH-Patienten mit einer ursächlichen Linksherzerkrankung, wie ventrikulären, atrialen oder valvulären Erkrankungen, zusammengefasst. Gruppe 3 umfasst Formen der pulmonalen Hypertonie, die mit einer Lungenerkrankung, wie z.B. chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), interstitieller Lungenerkrankung (ILD), Lungenfibrose (IPF), und/oder einer Hypoxämie (z.B. Schlafapnoe-Syndrom, alveoläre Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit, anlagebedingte Fehlbildungen) assoziiert sind. Zur Gruppe 4 zählen PH-Patienten mit chronisch-thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen, z.B. bei thrombo-  
10 embolischer Obstruktion von proximalen und distalen Lungenarterien (CTEPH) oder bei nicht-thrombotischen Embolisierungen (z.B. infolge von Tumorerkrankungen, Parasiten, Fremdkörpern). Seltenerer Formen der pulmonalen Hypertonie, wie z.B. bei Patienten mit Sarkoidose, Histiozytose X oder Lymphangiomatose, sind in der Gruppe 5 zusammengefasst.

Beim Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS) handelt es sich um eine chronische Abstoßungsreaktion nach erfolgter Lungentransplantation. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Lungentransplantation sind ca. 50-60% aller Patienten, innerhalb der ersten neun Jahre über 90% der  
25 Patienten betroffen [Estenne *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 166, 440-444]. Die Ursache der Erkrankung ist nicht geklärt. Trotz vieler Fortschritte bei der Behandlung von Transplantationspatienten haben sich die BOS-Fallzahlen in den vergangenen Jahren kaum verändert. Das BOS ist die wichtigste langfristige Komplikation bei Lungentransplantationen und gilt als Hauptgrund dafür, dass die Überlebensraten nach wie vor deutlich unter denen anderer Organtransplantationen liegen. Beim BOS handelt es sich um ein entzündliches Ge-  
30 schehen, das mit Veränderungen des Lungengewebes einhergeht, die vor allem die kleinen Atemwege betreffen. Die Schädigung und entzündlichen Veränderungen der Epithelzellen sowie der subepithelialen Strukturen der kleineren Atemwege führen aufgrund einer nicht effektiven Regeneration des Epithels und einer aberrierenden Gewebereparation zu einer exzessiven Fibroproliferation. Es kommt zur Vernarbung und schließlich Zerstörung der Bronchiolen  
35 sowie zu Pfröpfen von Granulationsgewebe in den kleinen Atemwegen und Alveolen, gelegentlich auch mit vaskulärer Beteiligung. Die Diagnose wird aufgrund der Lungenfunktion ge-

stellt. Beim BOS kommt es zu einer Verschlechterung des FEV1 im Vergleich zum Durchschnitt der zwei besten postoperativ gemessenen Werte. Gegenwärtig gibt es keine kurative Behandlung für BOS. Ein Teil der Patienten verbessert sich unter intensivierter Immunsuppression, bei den nicht darauf ansprechenden Patienten kommt es zu einer anhaltenden Verschlechterung, so dass eine erneute Transplantation (Retransplantation) indiziert ist.

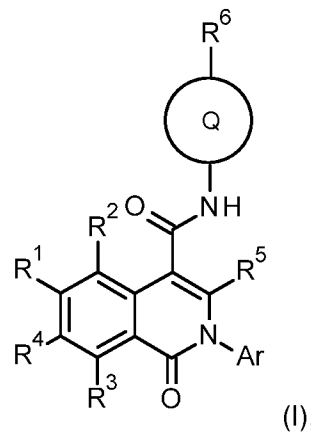
Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine langsam fortschreitende Lungenerkrankung, die durch eine Behinderung der Atemströmung charakterisiert ist, welche durch ein Lungenemphysem und/oder eine chronische Bronchitis hervorgerufen wird. Die ersten Symptome der Erkrankung zeigen sich in der Regel ab dem vierten bis fünften Lebensjahrzehnt. In den darauffolgenden Lebensjahren verschlimmert sich häufig die Kurzatmigkeit und es manifestiert sich Husten, verbunden mit einem ausgiebigen und stellenweise eitrigen Auswurf und einer Stenose-Atmung bis hin zu einer Atemnot (Dyspnoe). COPD ist in erster Linie eine Krankheit von Rauchern: Rauchen ist verantwortlich für 90% aller COPD-Fälle und 80-90% aller COPD-Todesfälle. COPD ist ein großes medizinisches Problem und stellt weltweit die sechsthäufigste Todesursache dar. Von den über 45-jährigen Menschen sind ca. 4-6% betroffen. Obwohl die Behinderung der Atemströmung nur partiell und zeitlich befristet sein kann, ist COPD nicht heilbar. Behandlungsziel ist folglich eine Verbesserung der Lebensqualität, die Linderung der Symptome, die Verhinderung akuter Verschlechterungen und die Verlangsamung der fortschreitenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Bestehende Pharmakotherapien, die sich seit den letzten zwei bis drei Jahrzehnten kaum geändert haben, sind das Verwenden von Bronchodilatoren, um blockierte Atemwege zu öffnen, und in bestimmten Situationen Kortikosteroide, um die Entzündung der Lunge einzudämmen [P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 269-280]. Die chronische Entzündung der Lunge, hervorgerufen durch Zigarettenrauch oder andere Reizstoffe, ist die treibende Kraft der Krankheitsentwicklung. Der zugrunde liegende Mechanismus beinhaltet Immunzellen, die im Zuge der inflammatorischen Reaktion der Lunge Proteasen und verschiedene Zytokine ausschütten, die zu einem Lungenemphysem und Remodeling der Bronchien führen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Identifizierung und Bereitstellung neuer Substanzen, die potente, chemisch und metabolisch stabile, nicht-prostanoide Antagonisten des FP-Rezeptors darstellen und sich als solche zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen eignen.

Unter anderem aus WO 95/32948-A1, WO 96/02509-A1, WO 97/19926-A1 und WO 2000/031038-A1 sind 2-Arylchinolin-4-carboxamide als NK<sub>3</sub>- oder duale NK<sub>2</sub>/NK<sub>3</sub>-Antagonisten bekannt, welche sich zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge und des Zentralnervensystems eignen. WO 2016/004035 offenbart 2-Arylchinolin-4-carboxamide als TSH-Rezeptor-Agonisten, welche zur Behandlung von Funktionsstörungen und malignen Veränderungen der Schilddrüse dienen können. In WO 2000/064877 werden Chinolin-4-carboxamid-Derivate bean-

spricht, welche als NK<sub>3</sub>-Antagonisten zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen, u.a. der Lunge und des Zentralnervensystems, eingesetzt werden können. In WO 2006/094237-A2 werden Chinolin-Derivate als Sirtuin-Modulatoren offenbart, die zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen eingesetzt werden können. In WO 2011/153553-A2 werden verschiedene bicyclische Heteroaryl-Verbindungen als Kinase-Inhibitoren für die Behandlung insbesondere von Krebserkrankungen beansprucht. In WO 2013/074059-A2 werden verschiedene Chinolin-4-carboxamid-Derivate aufgeführt, die als Inhibitoren von Cytosin-Deaminasen zur Verstärkung einer DNA-Transfektion von Zellen dienen können. In WO 2013/164326-A1 werden N,3-Diphenylnaphthalin-1-carboxamide als Agonisten des EP2-Prostaglandin-Rezeptors zur Behandlung von Atemwegserkrankungen offenbart. In WO 2014/117090-A1 werden verschiedene 2-Arylchinolin-Derivate als Inhibitoren von Metalloenzymen beschrieben. In WO 2012/122370-A2 sind Chinolin-4-carboxamid-Derivate offenbart, die zur Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen eingesetzt werden können.

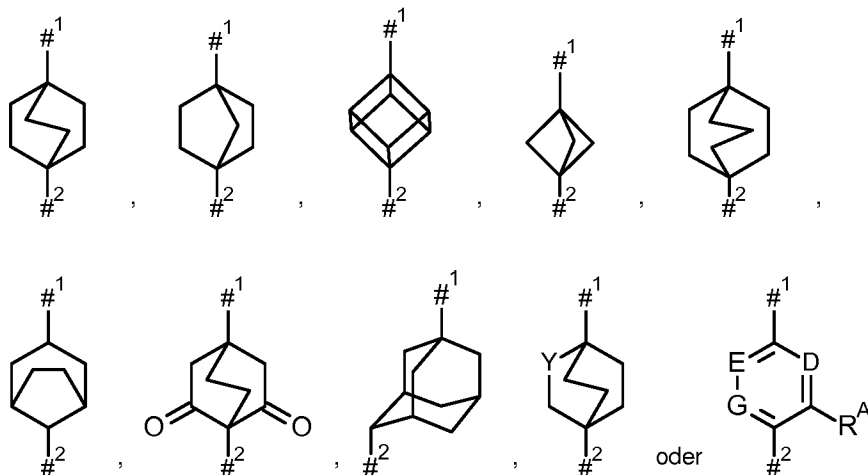
Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



15

in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



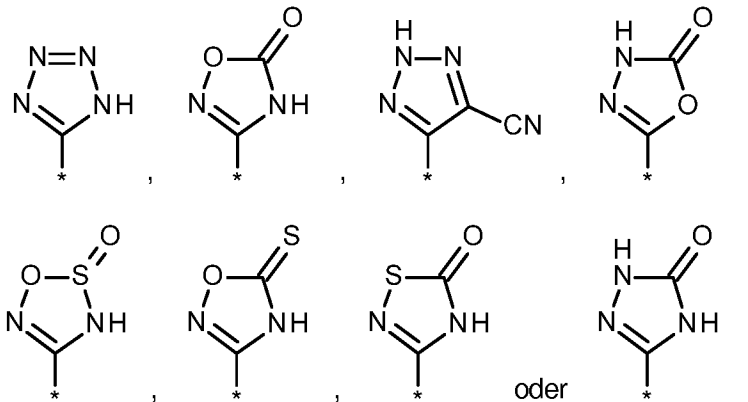
steht, wobei

- #<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,
- #<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
- Y für eine Gruppe der Formel -O-, -CF<sub>2</sub>-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht
- 5 R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-NH-R<sup>7</sup> oder -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht,
- wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,
- 10 und worin
- R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,
- R<sup>8</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet
- 15 und
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- D für C-R<sup>D</sup> oder N steht,
- E für C-R<sup>E</sup> oder N steht,
- G für C-R<sup>G</sup> oder N steht,
- 20 wobei maximal zwei der Ringglieder D, E und G zugleich für N stehen,
- und worin
- R<sup>D</sup> und R<sup>E</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten
- und
- 25 R<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,
- R<sup>1</sup> für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,
- wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,
- 30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methyl stehen,

R<sup>5</sup> für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

5 R<sup>6</sup> für -C(=O)OH, -C(=O)NH-R<sup>9</sup>, oder -C(=O)NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -C(=O)NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11A</sup>R<sup>11B</sup> oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

10 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R<sup>10</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

15 R<sup>11A</sup> und R<sup>11B</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

und

Ar für Phenyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methyl und bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methoxy substituiert sein kann, oder für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder  
20 einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für Thiazolyl oder Pyridyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I)  
25

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

5 Erfindungsgemäße Verbindungen sind ebenso *N*-Oxide der Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen insbesondere die von üblichen Basen abgeleiteten Salze, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze), Zinksalze sowie Ammoniumsalze abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis  
15 Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Cholin (2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium), Procain, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, Arginin, Lysin und 1,2-Ethylendiamin.

Darüber hinaus umfassen physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen auch Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B.  
20 Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure,  
25 Benzoessäure und Embonsäure.

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. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.  
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die  
35 Enantiomere und Diastereomere sowie ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Be-

standteile in bekannter Weise isolieren. Vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren angewandt, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiralen bzw. chiralen Trennphasen. Im Falle von Carbonsäuren als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ auch eine Trennung über diastereomere Salze mit Hilfe chiraler Amin-Basen erfolgen.

- 5 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende 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 <sup>2</sup>H (Deuterium), <sup>3</sup>H (Tritium), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I und <sup>131</sup>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 <sup>3</sup>H- oder <sup>14</sup>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 zu einer Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder zu einer 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 allgemein gebräuchlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem hierbei entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper auf beispielsweise metabolischem oder hydrolytischem Wege zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden.

- 35 Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung als Prodrugs hydrolysierbare Ester-Derivate der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der Formel (I) [mit Z = OH]. Hierunter werden Ester

verstanden, die in physiologischen Medien, unter den Bedingungen der im weiteren beschriebenen biologischen Tests und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren, als den biologisch hauptsächlich aktiven Verbindungen, hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylester, in welchen die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Methyl-, Ethyl- oder *tert.*-Butylester.

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

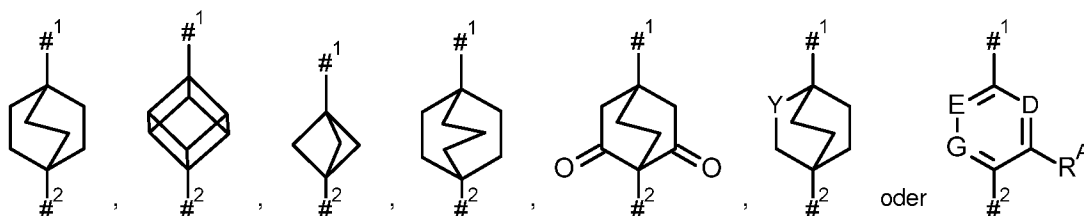
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec.*-Butyl und *tert.*-Butyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt können die Folgenden erwähnt werden: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy, Isobutoxy, *sek.*-Butoxy und *tert.*-Butoxy.

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

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

Y für eine Gruppe der Formel -C(H)(OH)- oder -CHF- steht,

R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht, worin

-15-

R<sup>8</sup> Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-R<sup>D</sup> oder N steht, worin

5 R<sup>D</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

E für C-H steht,

G für C-R<sup>G</sup> oder N steht, worin

R<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

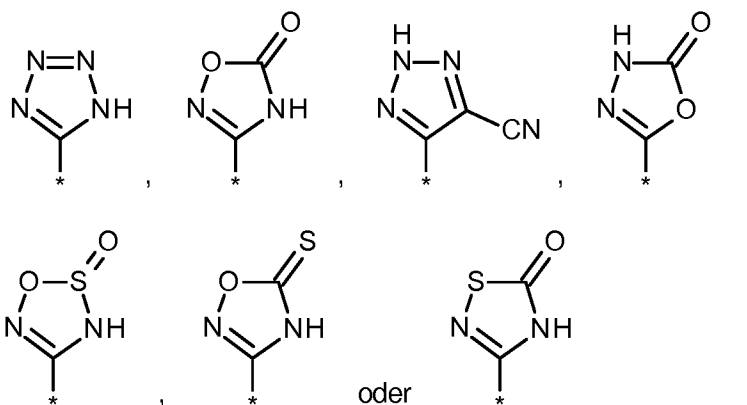
10 R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

15 R<sup>5</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



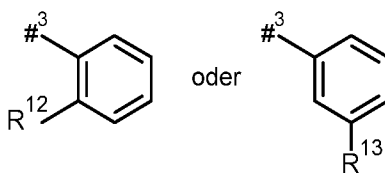
steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

20 und

Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach mit Fluor substituiert sein kann, für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für eine Gruppe der Formel

-16-

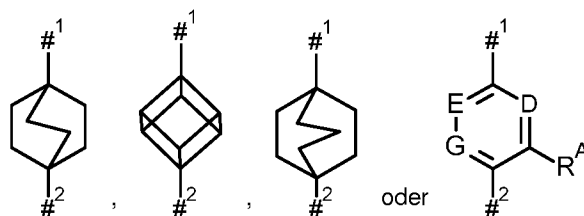


steht, wobei

#<sup>3</sup> für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,R<sup>12</sup> Chlor oder Methyl bedeutet, und5 R<sup>13</sup> Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



10 steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,R<sup>A</sup> für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht, worin15 R<sup>8</sup> Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

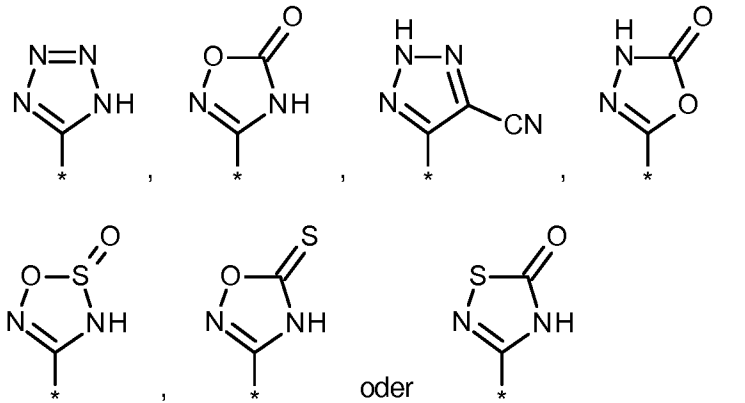
20 G für C-R<sup>G</sup> oder N steht, worinR<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

-17-

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,  
wobei wenigstens einer der Reste  $R^3$  und  $R^4$  jeweils für Wasserstoff steht,

$R^5$  für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Hydroxy, Methylsulfonyl oder Cyclopropyl steht,

5  $R^6$  für  $-C(=O)OH$  oder eine Gruppe der Formel



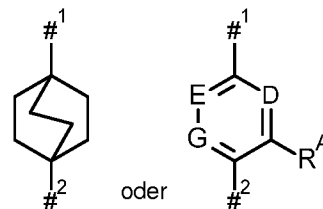
steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

10 Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,  
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



15 steht, wobei

#1 für die Anknüpfstelle an  $R^6$  steht,

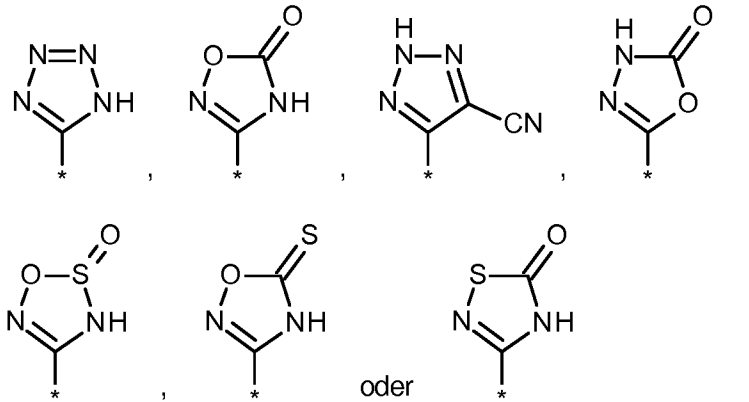
#2 für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

$R^A$  für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel  $-S(=O)_2CH_3$  steht,

D für C-H steht,

20 E für C-H steht,

- G für C-H steht,
- R<sup>1</sup> für Brom steht,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,
- R<sup>5</sup> für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,
- 5 R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

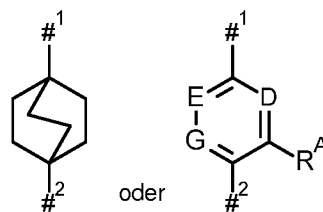
\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

- 10 Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



- 15 steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

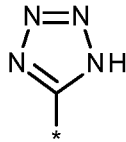
#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht,

D für C-H steht,

-19-

- E für C-H steht,  
 G für C-H steht,  
 R<sup>1</sup> für Brom steht,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,  
 5 R<sup>5</sup> für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,  
 R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

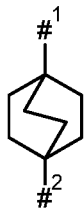
\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

10 und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel

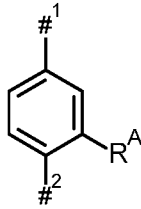


15

steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht, und#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

20 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht, und

5 R<sup>A</sup> für Fluor steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für Brom steht, und

10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils für Wasserstoff stehen,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>5</sup> für Methyl steht,

15 sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel –C(=O)OH steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

20 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel –C(=O)NH<sub>2</sub> steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

25

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel –C(=O)NH-CH<sub>3</sub> steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

-21-

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-C(=O)NH-SO_2-N(CH_3)_2$  steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

- 5 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

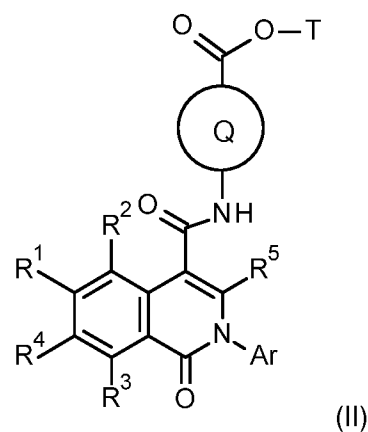
- Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen  
10 Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

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

- 15 Die als bevorzugt, besonders bevorzugt und ganz besonders bevorzugt genannten Restedefinitionen gelten sowohl für die Verbindungen der Formel (I) als auch in entsprechender Weise für alle Zwischenprodukte.

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

- 20 [A] eine Verbindung der Formel (II)

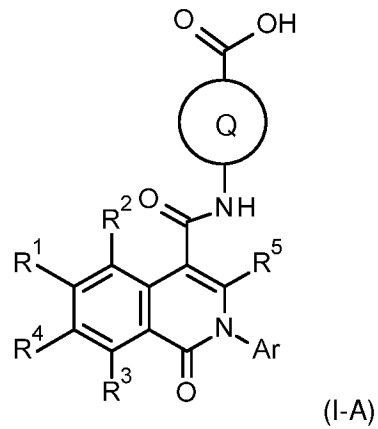


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

- 25  $T$  für eine Ester-Schutzgruppe, insbesondere  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Benzyl oder 4-Methylphenylsulfonylethyl, steht,

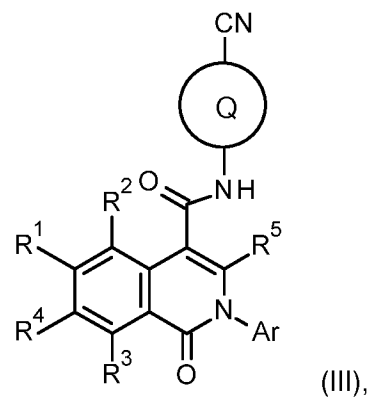
-22-

durch Esterspaltung zu einer Verbindung der Formel (I-A)

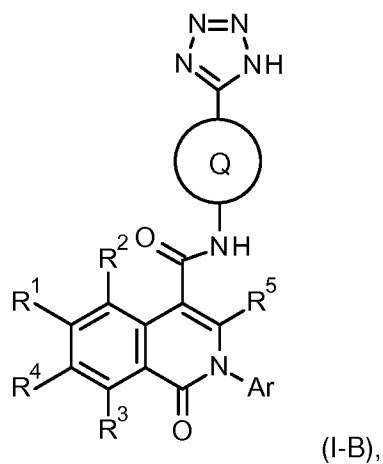


in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

5 [B] eine Verbindung der Formel (III)



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten Azidverbindung zu einer Verbindung der Formel (I-B)

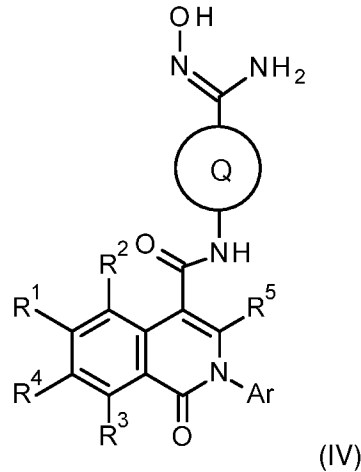


-23-

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

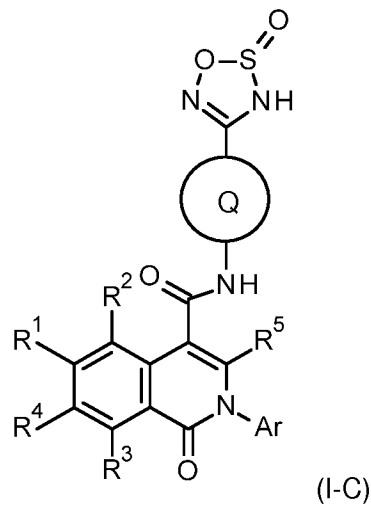
[C] eine Verbindung der Formel (IV)



5

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder

[C-1] mit Thionylchlorid zu einer Verbindung der Formel (I-C)



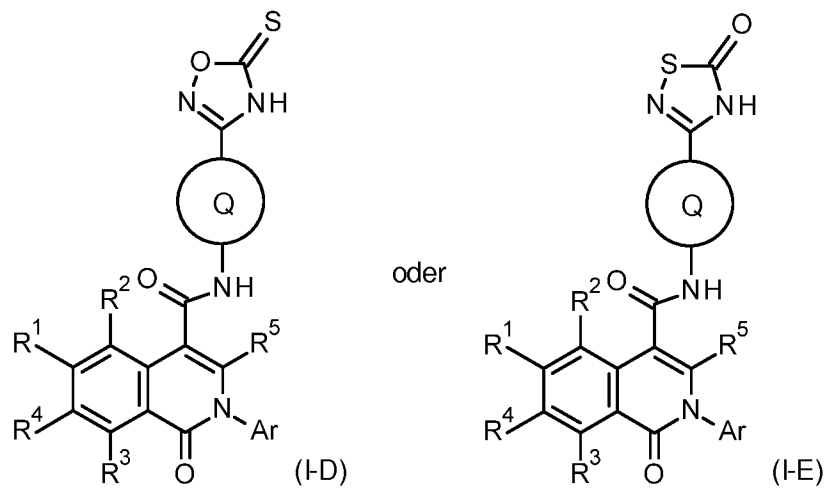
10

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[C-2] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und einem jeweils geeigneten Additiv zu einer Verbindung der Formel (I-D) oder (I-E)

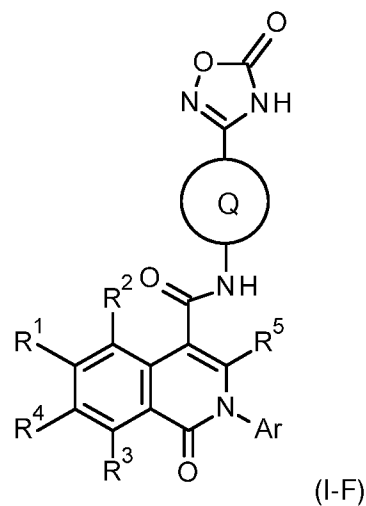
-24-



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

- 5 [C-3] mit  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-F)

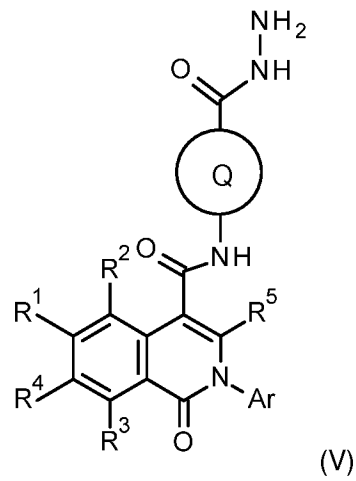


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

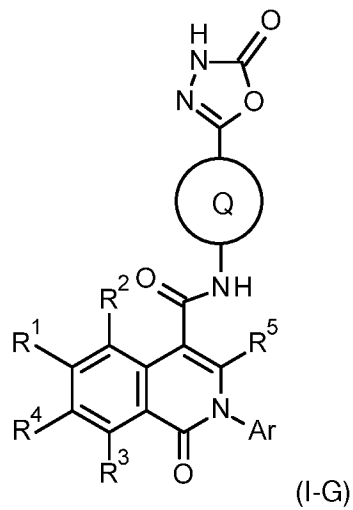
10 oder

- [D] eine Verbindung der Formel (V)

-25-



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-G)



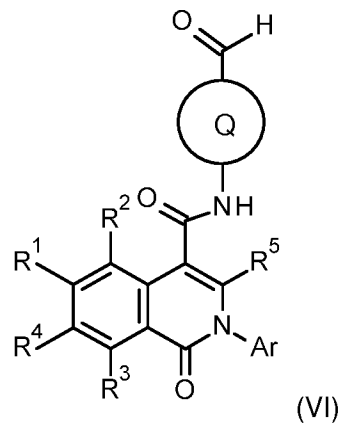
5

in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

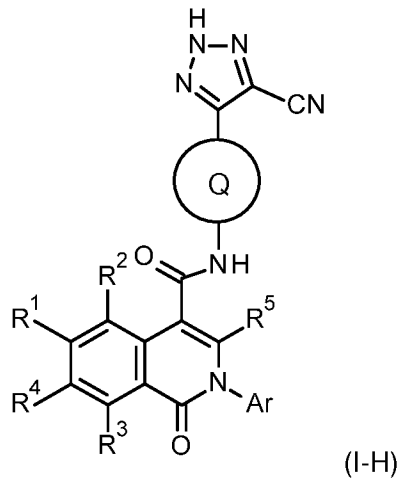
oder

[E] eine Verbindung der Formel (VI)

-26-



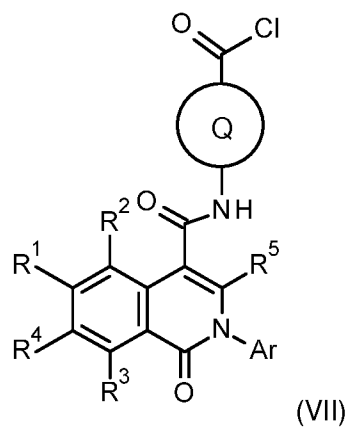
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-H)



5 in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

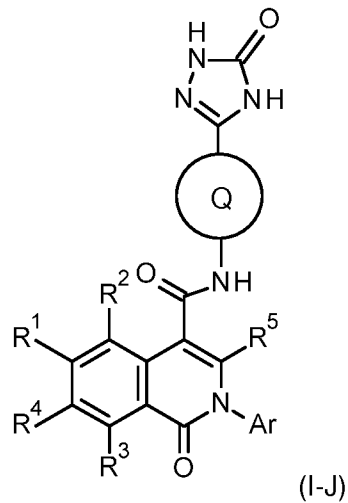
[F] eine Verbindung der Formel (VII)



-27-

in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder

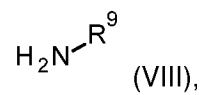
[F-1] mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-J)



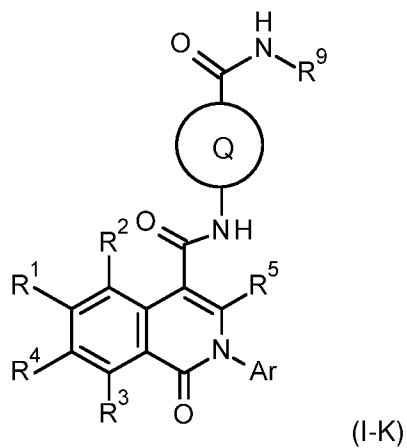
5 in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[F-2] mit einer Verbindung der Formel (VIII)



10 in welcher  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel (I-K)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

und die so erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-J) und (I-K) bilden zusammen die Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (III) → (I-B), (IV) → (I-C), (IV) → (I-D), (IV) → (I-E), (IV) → (I-F), (V) → (I-G), (VI) → (I-H) und (VII) → (I-J) sind – je nach eingesetztem Verfahren – beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, Trichlorethylen, Chlorbenzol oder Chlortoluol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Dimethylformamid oder Toluol in Abhängigkeit von der Azidverbindung für die Verfahrensschritte (III) → (I-B) und (VI) → (I-H), Tetrahydrofuran für die Verfahrensschritte (IV) → (I-C), (IV) → (I-D), (IV) → (I-E), (IV) → (I-F) und (V) → (I-G) und Dichlormethan für den Verfahrensschritt (VII) → (I-J) oder Gemische dieser Lösungsmittel verwendet.

Als Basen für die Verfahrensschritte (IV) → (I-C), (IV) → (I-D) und (IV) → (I-F) eignen sich – je nach eingesetztem Verfahren – übliche anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO<sup>®</sup>) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Für den Verfahrensschritt (VII) → (I-J) eignen sich organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO<sup>®</sup>) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt werden Pyridin für den Verfahrensschritt (IV) → (I-C), DBU für die Verfahrensschritte (IV) → (I-D) und (IV) → (I-F) und Triethylamin für den Verfahrensschritt (VII) → (I-J) verwendet.

Die genannten Umsetzungen werden im Allgemeinen, je nach Reaktivität der beteiligten Reaktionspartner, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +140°C durchgeführt. Die Verfahrensschritte (III) → (I-B) und (VI) → (I-H) werden bevorzugt in einem Temperaturbereich von 80°C

bis 140°C durchgeführt. Die Verfahrensschritte (IV) → (I-C), (IV) → (I-D), (IV) → (I-E), (IV) → (I-F), (V) → (I-G) und (VII) → (I-J) erfolgen bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60 °C. Die Reaktionen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck. In Abhängigkeit von der Reaktivität der eingesetzten Verbindungen können einige Verfahrensschritte bevorzugt unter einer Argonatmosphäre durchgeführt werden.

Für Verbindungen der Formel (II) eignen sich als Ester-Schutzgruppe T im Allgemeinen alle dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, beispielsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, geeignet substituiertes Methyl, wie Methylthiomethyl (MTM), Tetrahydropyranyl (THP), 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), Benzyloxymethyl (BOM), Phenacyl und *N*-Phthalimidomethyl, geeignet 2-substituiertes Ethyl, wie 4-Methylphenylsulfonylethyl (TSE), 2,2,2-Trichlorethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl und 2-(2'-Pyridyl)ethyl (PET), Allyl, Benzyl, geeignet substituiertes Benzyl, wie Diphenylmethyl (DPM), Bis(ortho-nitrophenyl)methyl, 9-Anthrylmethyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, 4-Brombenzyl, 4-Methoxybenzyl (PMB), Piperonyl und geeignet substituiertes Silyl, wie Triethylsilyl (TES), tert-Butyldimethylsilyl (TBDMS) und Di-tert-butylmethylsilyl (DTBMS), insbesondere und bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren als Ester-Schutzgruppe T Methyl eingesetzt.

Im Verfahrensschritt (II) → (I-A) erfolgt die Spaltung des Esters nach üblichen Methoden, indem man den Ester in einem inerten Lösungsmittel mit einer Säure oder Base behandelt, wobei bei letzterer Variante das zunächst entstehende Salz der Carbonsäure durch nachfolgende Behandlung mit Säure in die freie Carbonsäure überführt wird. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Esterspaltung vorzugsweise mit einer Säure. Methyl- und Ethylester werden bevorzugt mittels einer Base gespalten. Benzylester können alternativ auch durch Hydrierung (Hydrogenolyse) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, abgespalten werden. Silylester können durch Behandlung mit Säuren oder Fluoriden, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid gespalten werden.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich – je nach eingesetztem Verfahren – für diese Reaktionen Wasser und die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu zählen insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösungsmittel wie Dichlormethan, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische dieser Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol und/oder Ethanol verwendet. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt 1,4-Dioxan, jeweils unter wasserfreien Bedingungen, verwendet.

Als Basen sind die für eine Hydrolyse-Reaktion üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Bevorzugt werden wässrige Lithiumhydroxid- Lösung oder Natriumhydroxid-Lösung (Natronlauge) eingesetzt.

Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt werden Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure verwendet.

Die Esterspaltung wird in der Regel in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +80°C durchgeführt.

Im Verfahrensschritt (III) → (I-B) werden geeignete Azidverbindungen eingesetzt. Geeignete Azidverbindungen sind beispielsweise Natriumazid, Trimethylsilylazid, Dialkylaluminiumazid und Stickstoffwasserstoffsäure. Die Reaktion kann unter Zugabe eines Additivs bzw. Katalysators, wie Tributylzinnoxid, Tributylzinnchlorid, Ammoniumhalogenid, Kupfersulfat, Nickelferrit (NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) oder weiterer Metallverbindungen, wie Kupfer-, Zink-, Zirkonium-, Scandium-Salze oder unter Zugabe von Essigsäure durchgeführt werden. Die Reaktion kann beispielsweise in Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Toluol durchgeführt werden. Der Verfahrensschritt (III) → (I-B) erfolgt bevorzugt entweder mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF oder mit Trimethylsilylazid und Dibutylzinnoxid in Toluol.

Im Verfahrensschritt (IV) → (I-D) und (IV) → (I-E) kann die Konstitution des entstehenden Produkts durch die Wahl eines geeigneten Additivs beeinflusst werden. Geeignete Additive für den Verfahrensschritt (IV) → (I-D) sind DBU oder andere Amin-Basen, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin. Geeignete Additive für den Verfahrensschritt (IV) → (I-E) sind Lewis-Säuren wie beispielsweise Kieselgel oder Bortrifluorid-diethyletherat. In dem Verfahrensschritt (IV) → (I-E) kann *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol alternativ durch Chlorcarbonyl-sulfonylchlorid ersetzt werden.

In den Verfahrensschritten (IV) → (I-F) und (V) → (I-G) werden *N,N*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder geeignete Phosgenanaloge eingesetzt. Geeignete Phosgenanaloge für die Verfahrensschritte (IV) → (I-F) und (V) → (I-G) sind beispielsweise Diphosgen, Phenylchlorformiat, Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Isobutylchlorformiat, 2-Ethylhexylchlorformiat, 2-Ethylcyclohexylchlorformiat, Triphosgen, Diphenylcarbonat, Dimethylcarbonat oder Diethylcarbonat.

Der Verfahrensschritt (VI) → (I-H) erfolgt bevorzugt mit (Phenylsulfonyl)acetonitril in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) und einer Lösung aus Natriumazid in Wasser. [vgl. *Tetrahedron Letters* 2012, 53 (1), 59-63].

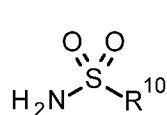
5 Für den Verfahrensschritt (VII) → (I-J) kann anstatt des Säurechlorids der Formel (VII) auch ein entsprechender Carbonsäureester oder ein entsprechender Carbonsäureorthoester mit dem Semicarbazid umgesetzt werden. Alternativ kann zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-J) aus einer Cyano-Verbindung der Formel (III) durch Umsetzung mit Hydrazin-hydrat ein Hydrazonamid generiert werden, welches durch Umsetzung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder einem Phosgenanalogon zu dem gewünschten Triazolon umgesetzt werden kann.

10 Die Amid-Bildung im Verfahrensschritt (VII) → (I-K) erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines größeren Überschusses an der Amin-Komponente der Formel (VIII), gegebenenfalls unter Zusatz einer üblichen tertiären Aminbase als Hilfsbase, wie beispielsweise Triethylamin, DIPEA, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).

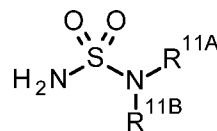
15 Inerte Lösungsmittel für diese Umsetzung sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, 20 Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), oder auch Wasser. Ebenso können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Die bevorzugten Lösungsmittel unterscheiden sich in Abhängigkeit von R<sup>9</sup>. Steht R<sup>9</sup> für Wasserstoff, findet die Umsetzung der Verbindung der Formel (VII) bevorzugt in Wasser, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol oder Ethanol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel 25 statt. Steht R<sup>9</sup> für einen der anderen Substituenten außer Wasserstoff wird bevorzugt Tetrahydrofuran oder Dichlormethan verwendet. Die Reaktion wird in der Regel bei einer Temperatur von 0°C bis +40°C durchgeführt.

30 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> oder -C(=O)NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11A</sup>R<sup>11B</sup> steht, können in Analogie zur oben beschriebenen Amid-Bildung (VII) → (I-K) durch basenvermittelte Umsetzung des Säurechlorids (VII) mit einer Verbindung der Formel (VIII-A) bzw. (VIII-B)

-32-



(VIII-A)



(VIII-B)

in welchen  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11\text{A}}$  und  $\text{R}^{11\text{B}}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

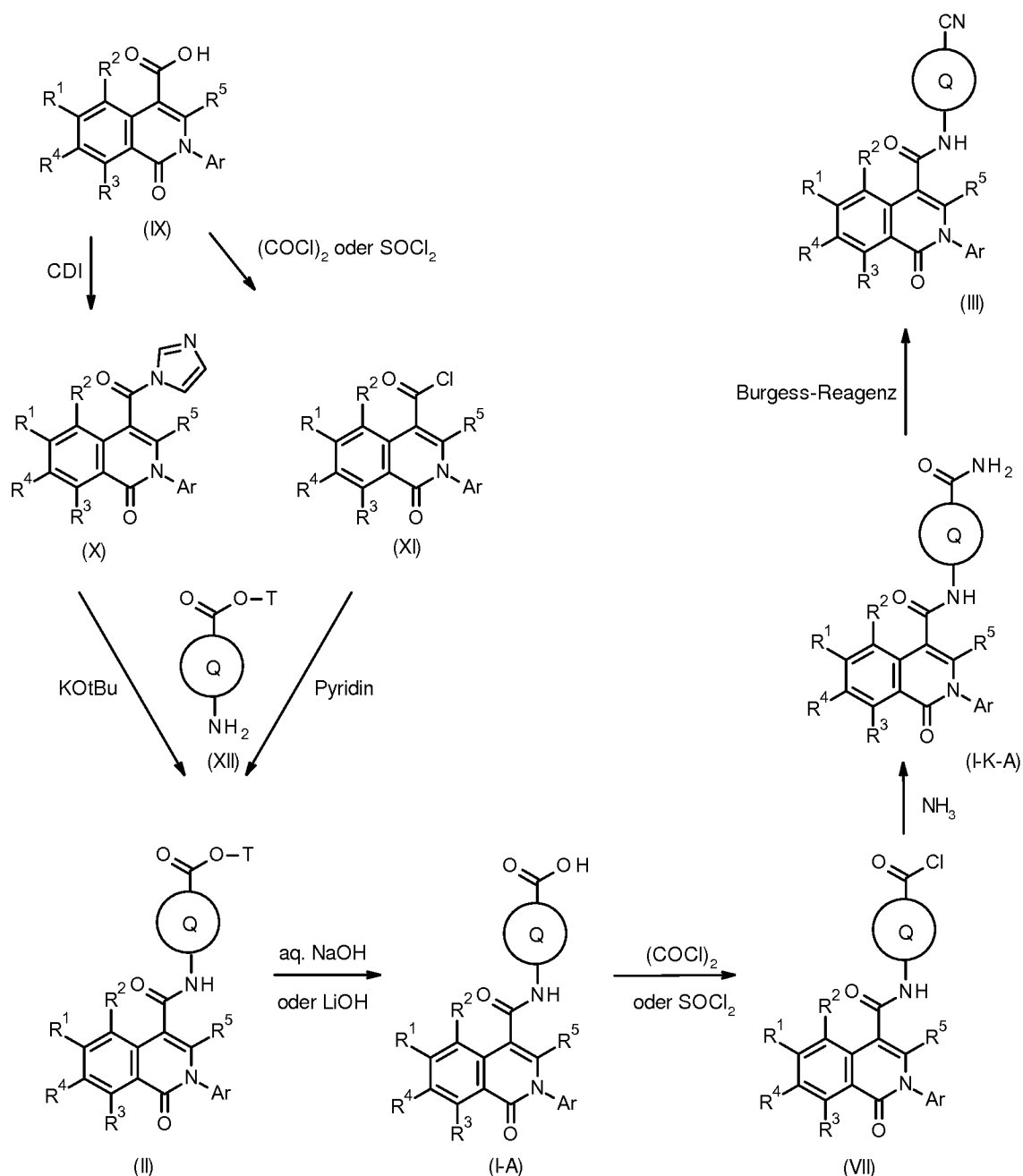
erhalten werden. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von Natriumhydrid als Base in Tetrahydrofuran oder *N,N*-Dimethylformamid als inertem Lösungsmittel bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  bis  $+80^\circ\text{C}$ .

5

Verbindungen der Formel (II), (III) und (VII) können ausgehend von Chinolincarbonsäuren der Formel (IX) hergestellt werden. Unter Aktivierung der Carbonsäurefunktion der Verbindung der Formel (IX) und Kupplung mit einer Amin-Verbindung der Formel (XII) werden Ester-Verbindungen der Formel (II) erhalten, die durch dem Fachmann geläufigen Transformationen in entsprechende Carbonsäurechlorid-Verbindungen der Formel (VII) oder Cyano-Verbindungen der Formel (III) umgewandelt werden können (Schema 1a).

10

Schema 1a:



Die Kupplungsreaktion (IX) + (XII) → (II) [Amid-Bildung] kann mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels oder über die Zwischenstufe eines aus (IX) erhältlichen Carbonsäurechlorids oder Carbonsäureimidazolids erfolgen.

- 5 Als solche Kondensations- oder Aktivierungsmittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Isobutylchlorformiat, 1,2-Oxazolium-Verbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, Acylamino-
- 10 Verbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin,  $\alpha$ -Chlorenamine wie 1-Chlor-

*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin, 1,3,5-Triazin-Derivate wie 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid, Phosphor-Verbindungen wie *n*-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA), Cyanophosphonsäurediethylester, Diphenylphosphorylazid (DPPA), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), oder Uronium-Verbindungen wie *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), *O*-(1*H*-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder tertiäre Aminbasen wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), Pyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).

Bei zweistufiger Reaktionsführung über die aus (IX) erhältlichen Carbonsäurechloride der Formel (XI) oder Carbonsäureimidazole der Formel (X) wird die Kupplung mit der Amin-Komponente der Formel (XII) in Gegenwart einer üblichen Base durchgeführt, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat, Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat, Natrium- oder Kalium-*tert.*-butylat oder Natrium- oder Kaliumhydrid. Im Verfahrensschritt (X) + (XII) → (II) wird bevorzugt Kalium-*tert.*-butylat verwendet. Im Verfahrensschritt (XI) + (XII) → (II) wird bevorzugt Pyridin verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die genannten Kupplungsreaktionen sind – je nach eingesetztem Verfahren – beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-*tert.*-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Methylalkylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP). Auch können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt wird *N,N*-Dimethylformamid verwendet. Die Kupplungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +110°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C durchgeführt.

Die Carbonsäureimidazole selbst sind nach bekanntem Verfahren durch Umsetzung von (IX) mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) bei erhöhter Temperatur (+60°C bis +150°C) in einem entsprechend höhersiedenden Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) erhältlich. Die

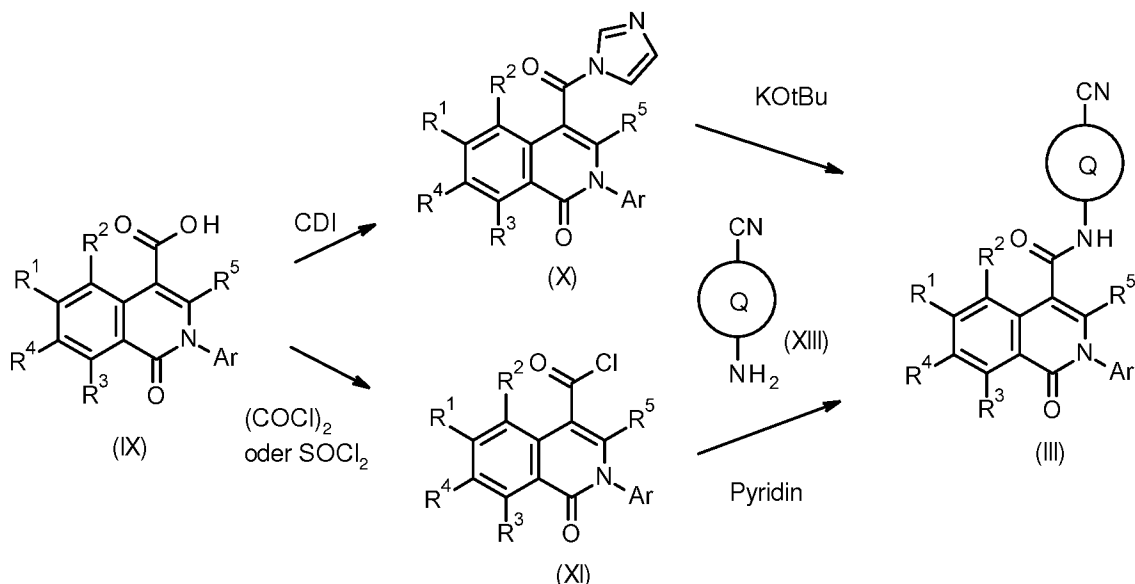
Herstellung der Carbonsäurechloride geschieht auf übliche Weise durch Behandlung von (IX) mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan.

Die im Schema 1a dargestellte Esterspaltung (II) → (I-A) und Amidbildung (VII) → (I-K-A) erfolgt unter ähnlichen Bedingung wie zuvor für die den Verfahrensschritt (II) → (I-A) und (VII) → (I-K) beschrieben.

Die Herstellung des Säurechlorids (I-A) → (VII) erfolgt auf übliche Weise durch Behandlung einer Carbonsäure der Formel (I-A) mit Oxalylchlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, gegebenenfalls unter Verwendung einer kleinen Menge an *N,N*-Dimethylformamid als Katalysator. Die Reaktion wird im Allgemeinen bei einer Temperatur von 0°C bis +30 °C durchgeführt.

Alternativ können Verbindungen der Formel (III) unter ähnlichen Reaktionsbedingungen direkt über eine Amid-Kupplung einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (XIII) hergestellt werden (Schema 1b).

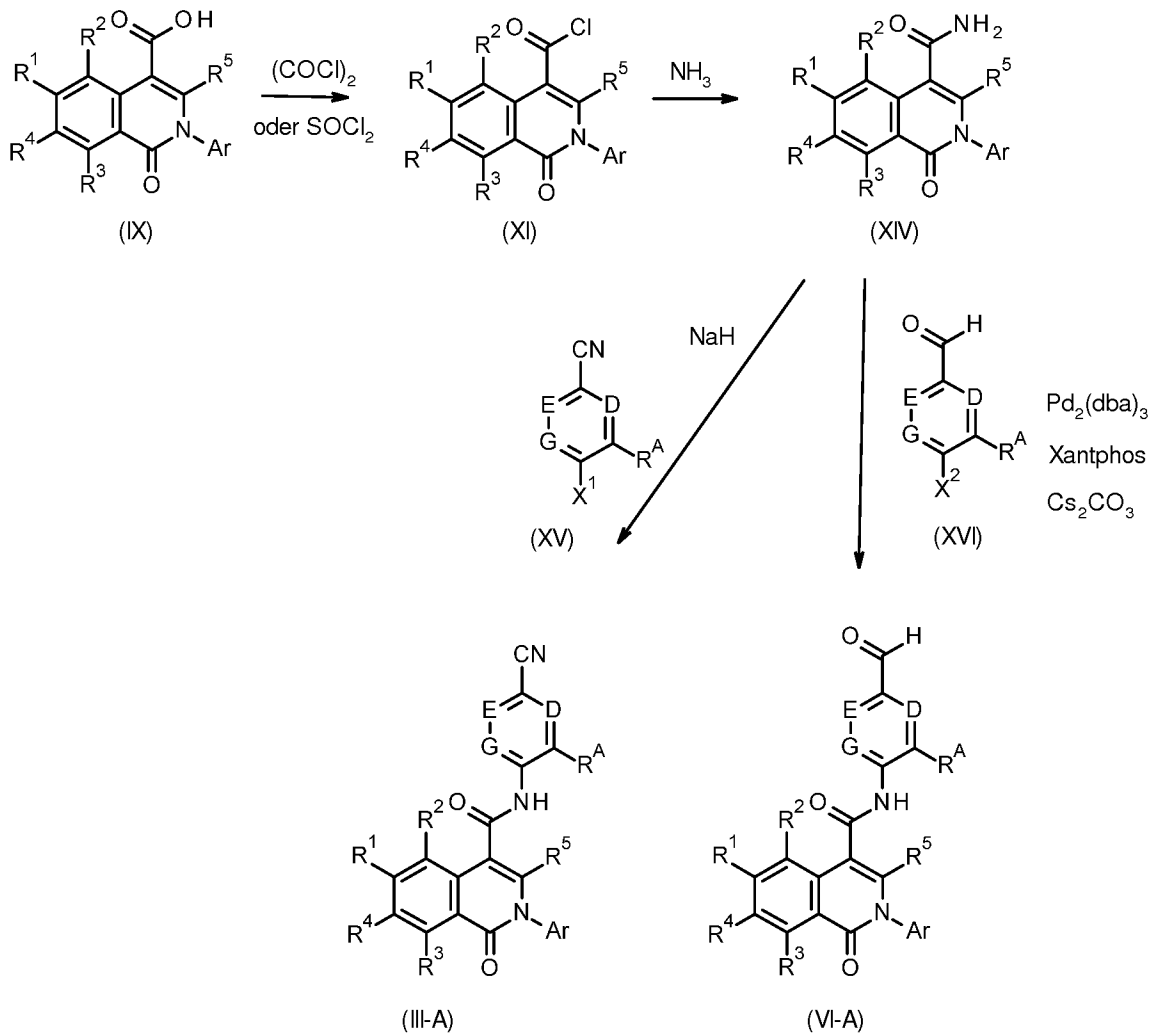
Schema 1b:



Alternativ können Verbindungen der Formel (III-A) oder (VI-A) über eine nukleophile Substitutionsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XV) oder über eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XVI) mit einem Chinolincarboxamid der Formel (XIV) hergestellt werden (Schema 2).

20 Schema 2:

-36-



[(X<sup>1</sup>): F, Cl; (X<sup>2</sup>): Br, I].

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Diethylether, Di-*n*-butylether, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie *tert.*-Butanol oder Amylalkohole oder anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid (DMA), Toluol oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Für den Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) wird bevorzugt 1,4-Dioxan verwendet.

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators. Als Palladium-Katalysator ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid, [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II), gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosph-

anliganden wie beispielsweise 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), (2-Biphenyl)di-*tert.*-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPhos), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) oder 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos), 2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (BrettPhos), 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos), 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (RuPhos), 2-(Di-*t.*-butylphosphino)-3-methoxy-6-methyl-2',4',6'-tri-*i.*-propyl-1,1'-biphenyl (RockPhos) und 2-Di-*tert.*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (*tert.*-ButylXPhos) geeignet [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469]. Weiterhin ist es möglich entsprechende Präkatalysatoren wie Chlor-[2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoethyl)phenyl]palladium(II) (BrettPhos Präkatalysator) gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie 2-(Dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (BrettPhos) einzusetzen [vgl. z.B. S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916]. Für den Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) wird bevorzugt Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium in Kombination mit 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen verwendet.

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, Alkali- oder Erdalkaliphosphate wie Kaliumphosphat, Alkali-Alkolate wie Natrium- oder Kalium-*tert.*-butylat und Natriummethanolat, Alkaliphenolate wie Natriumphenolat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder organische Amine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Für den Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) wird bevorzugt Cäsiumcarbonat verwendet.

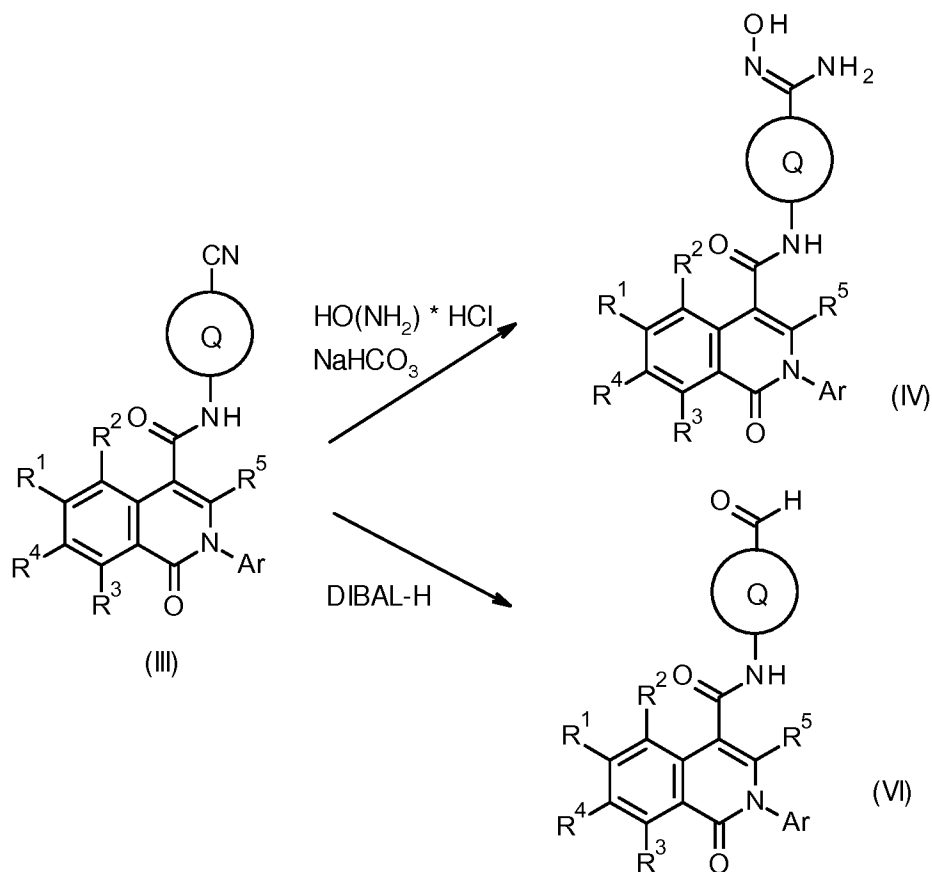
Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +150°C durchgeführt. Die Umsetzungen können auch in geschlossenen Gefäßen (Mikrowellenröhren) in einer Mikrowellenapparatur durchgeführt werden. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck oder in geschlossenen Gefäßen (Mikrowellenröhren) unter- oder oberhalb des Siedepunktes des verwendeten Lösungsmittels.

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XV) → (III-A) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert.*-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen

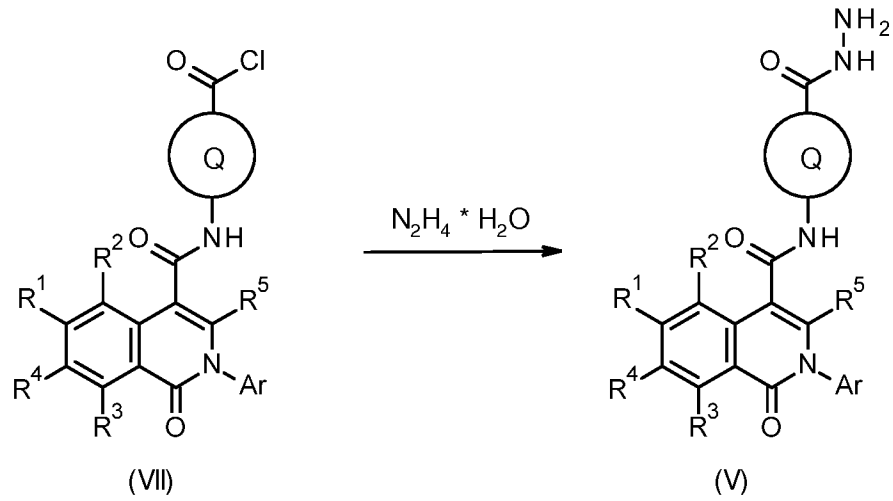
oder andere Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methyl-pyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVII) → (II-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Natriumhydrid, und verläuft im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20 °C bis 50 °C. Der nachfolgende Substitutionschritt wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 150 °C durchgeführt.

Verbindungen der Formel (IV) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) mit Hydroxylammoniumchlorid in Gegenwart von Hydrogencarbonat hergestellt werden, Verbindungen der Formel (VI) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) hergestellt werden (Schema 3).

Schema 3:



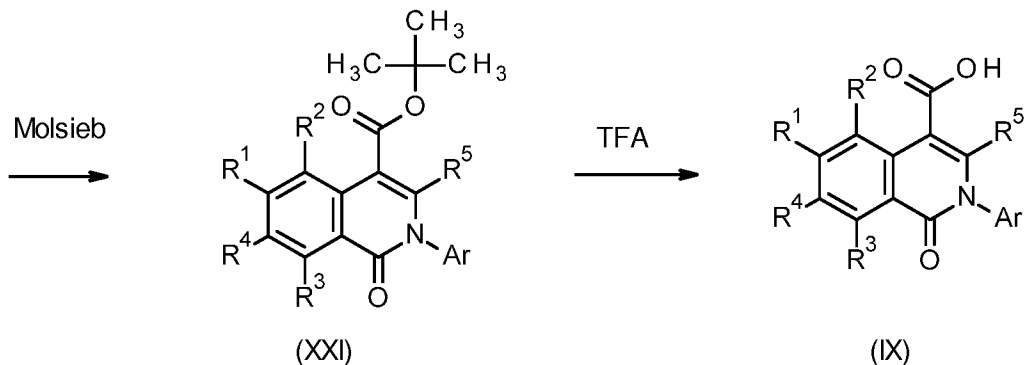
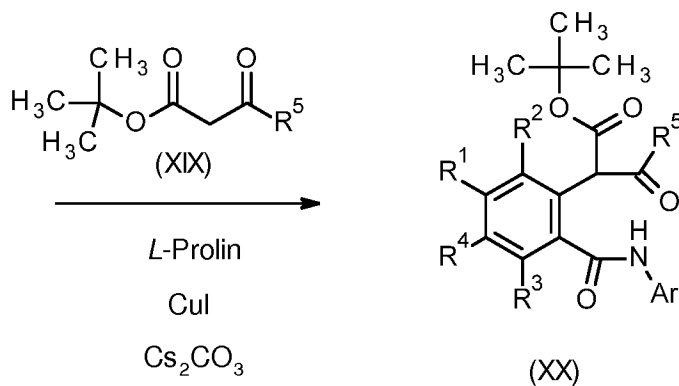
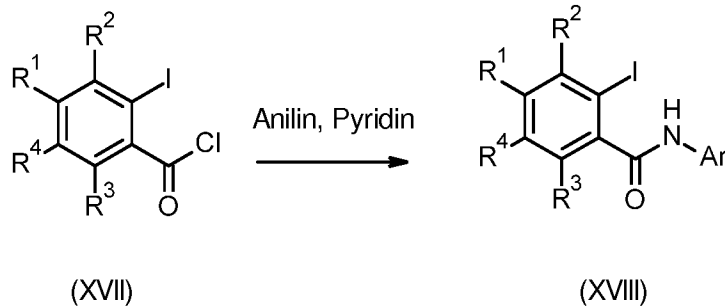
Verbindungen der Formel (V) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VII) mit wässriger Hydrazinhydrat-Lösung hergestellt werden (Schema 4).

Schema 4:

Verbindungen der Formel (IX) können ausgehend von Verbindungen der Formel (XVII) hergestellt werden (Schema 5).

5 Schema 5:

-40-

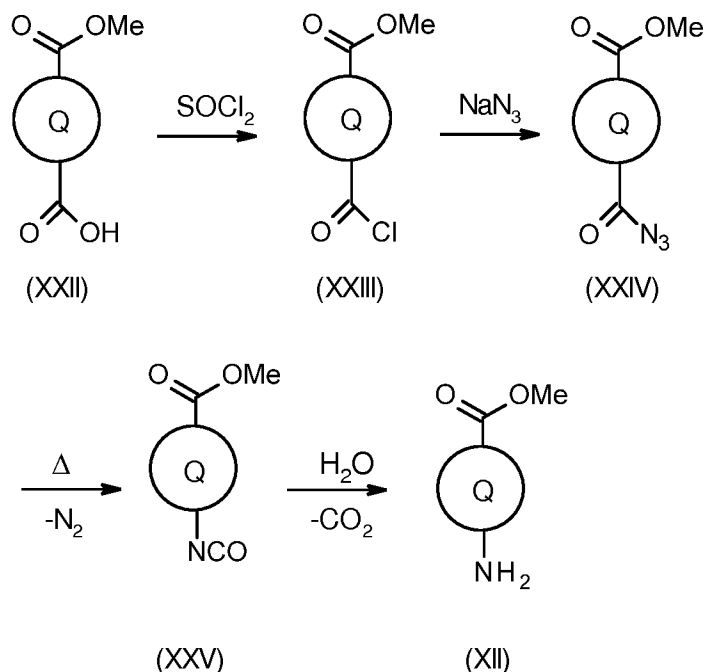


Die Benzoylchlorid-Derivate der Formel (XVII) werden mit aromatischen Aminen (Ar-NH<sub>2</sub>), typischerweise unter Zuhilfenahme einer Base wie Pyridin, Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin, zu Amiden der Formel (XVIII) umgesetzt. Alternativ kann das Amid der Formel (XVIII) auch durch eine Amidkupplung, ausgehend von der zu (XVIII) korrespondierenden Carbonäure hergestellt werden. Die Transformation (XVIII) → (XX) erfolgt durch Umsetzung mit einem Acylessigsäureester der Formel (XIX), bzw. einem anderen geeigneten Ester wie Methyl-, Ethyl- oder Benzylester unter Zusatz von *L*-Prolin, Kupferiodid oder Cäsiumcarbonat als Katalysator oder unter Zusatz eines geeigneten Palladium-Katalysators. Die anschließende Cyclisierung zur Verbindungen der Formel (XXI) wird durch Zugabe von Molekularsieb, einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid oder Bortrifluorid oder unter anderen wasserentziehenden Bedingungen erreicht. Der entstandene Ester der Formel (XXI) wird durch Zugabe von TFA oder einer anderen Säure wie Salzsäure (z.B. in 1,4-Dioxan) in die freie Carbonsäure der Formel (IX) umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich oder ihre Herstellung ist in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, nach dem Fachmann geläufigen, literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Die Aminfunktionalität der Verbindungen der Formel (XII) kann auch durch die bekannte Curtius-Umlagerung aus dem korrespondierenden Carbonsäureazid dargestellt werden (Schema 6). Die Carbonsäure wird nach Aktivierung der Säurefunktionalität, beispielsweise als Carbonsäurechlorid oder -anhydrid, zunächst mit Natriumazid zum Säureazid umgesetzt. Alternativ kann die Carbonsäure mit Diphenylphosphorylazidat (DPPA) unter basischen Bedingungen, beispielsweise mit Triethylamin als Base, und in Anwesenheit eines Alkohols, wie *tert.*-Butanol oder Benzylalkohol, bei erhöhten Temperaturen umgesetzt werden [vgl. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94 (17), 6203–6205]. Die hierbei erhaltenen geschützten Amine können anschließend entschützt werden, üblicherweise im Falle einer Boc-Schutzgruppe durch saure Hydrolyse unter Zusatz von z.B. Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder im Falle einer Z-Schutzgruppe durch Hydrierung zum korrespondierenden Amin. Der Temperaturbereich bei der Curtius-Umlagerung liegt typischerweise im Bereich +40°C bis +120°C. Es können inerte Lösungsmittel wie Toluol oder THF hinzugesetzt werden. Weitere Varianten der Umlagerung von Carbonsäure zum Amin sind dem Fachmann durch einschlägige Literatur leicht zugänglich.

Schema 6:



Die Verbindungen der Formeln (VIII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII), (XIX) und (XXII) sind gleichfalls kommerziell erhältlich oder als solche in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, auf einfache Weise in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Detaillierte Vorschriften und weitere Literaturangaben befinden sich auch im Experimentellen Teil im Abschnitt zur Herstellung der Ausgangsverbindungen und Intermediate.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können, falls zweckmäßig, auch durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Reste und Substituenten, insbesondere den unter R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> aufgeführten, hergestellt werden, wobei von anderen, nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) oder deren Vorstufen ausgegangen wird. Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile oder elektrophile Substitutionsreaktionen, Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktionen, Herstellungs- und Ad-  
5 ditionsreaktionen von Metallorganen (z.B. Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganen), Oxidations- und Reduktionsreaktionen, Hydrierung, Halogenierung (z.B. Fluorierung, Bromierung), Dehalogenierung, Aminierung, Alkylierung und Acylierung, die Bildung von Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden und Sulfonamiden, die Esterspaltung und -hydrolyse sowie die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen potente, chemisch und metabolisch stabile Antagonisten des FP-Rezeptors dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prävention  
20 von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere solcher, bei denen im Zuge eines Entzündungsgeschehens und/oder eines Gewebe- oder Gefäßumbaus der FP-Rezeptor involviert ist.

Dazu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Erkrankungen wie die Gruppe der interstitiellen idiopathischen Pneumonien, zu denen die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die akute interstitielle Pneumonie, nicht-spezifische interstitielle Pneumonien, lymphoide  
25 interstitielle Pneumonien, respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, kryptogene organisierende Pneumonien, desquamative interstitielle Pneumonien und nicht-klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien gehören, ferner granulomatöse interstitielle Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen bekannter Ursache und andere  
30 interstitielle Lungenerkrankungen unbekannter Ursache, die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und andere Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungsarkoidose, das akute Atemwegssyndrom (ARDS), akute Lungenschädigung (ALI), alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem),  
35 zystische Fibrose (CF), entzündliche und fibrotische Erkrankungen der Niere, chronische Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Peritonitis, Peritonealfibrose,

rheumatoide Erkrankungen, multiple Sklerose, entzündliche und fibrotische Hauterkrankungen, Sichelzellanämie sowie entzündliche und fibrotische Augenerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit  
5 intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktäres Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiektasien, Pneumonie, Farmer-  
10 lung und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden, wie beispielsweise Bluthoch-  
15 druck (Hypertonie), Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, renale Hypertonie, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden des Grades I-III, supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale  
20 Extrasystolen, Sick-Sinus-Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, akutes Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Boxerkardiomyopathie, Aneurysmen, Schock wie kardiogener Schock, septischer Schock und anaphylaktischer  
25 Schock, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien, wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorische und ischämische Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, periphere  
30 Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vaskulitis), sowie zur Verhinderung von Restenosen beispielsweise nach Thrombolyse-Therapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen.

35 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz wie auch spezifische oder verwandte Krankheitsformen hiervon, wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz,

Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, diabetische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, 5 Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen sowie diastolische und systolische Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich außerdem zur Behandlung und/oder Prävention 10 von Nierenerkrankungen, insbesondere von Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen die Begriffe Niereninsuffizienz und Nierenversagen sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen hiervon wie auch diesen zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen, wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, 15 Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantat-Abstoßung und Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive 20 Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung 25 und/oder Prävention von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Hypertonie, Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention 30 von Erkrankungen des Urogenitalsystems geeignet, wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostatahyperplasie (BPH), benigne Prostatavergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörungen (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS), neurogene überaktive Blase (OAB), Inkontinenz wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress- oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen sowie erektile Dysfunktion und weibliche 35 sexuelle Dysfunktion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Erkrankungen des weiblichen Reproduktionssystems, wie Uterusmyome, Endometriose, Dysmenorrhöe und vorzeitige Geburtswehen, verwendet werden. Weiterhin eignen sie sich zur Prophylaxe oder Behandlung von Hirsutismus und Hypertrichose.

- 5 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen anti-inflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prävention von Sepsis (SIRS), multiplen Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Pankreatitis, Peritonitis, Cystitis, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Oophoritis, Salpingitis, Vulvovaginitis, 10 rheumatoiden Erkrankungen, Arthrose, entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, multipler Sklerose, entzündlichen Hauterkrankungen und entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ferner zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, 15 der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie von dermatologischen Fibrosen und fibrotischen Erkrankungen des Auges geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff fibrotische Erkrankungen insbesondere solche Erkrankungen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyokardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose, Peritonealfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung, Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso verwendet werden zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. nach Glaukom-Operationen, und zu kosmetischen Zwecken bei alternder oder verhornender Haut. 20 25

Auch können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Anämien verwendet werden, wie hämolytischen Anämien, insbesondere Hämoglobinopathien wie Sichelzellanämie und Thalassämien, megaloblastären Anämien, Eisenmangel-Anämien, Anämien durch akuten Blutverlust, Verdrängungsanämien und aplastischen Anämien.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zudem zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet, wie beispielsweise von Hautkrebs, Hirntumoren, Brustkrebs, Knochenmarktumoren, Leukämien, Liposarcomen, Karzinomen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie von bösartigen Tumoren des lymphoproliferativen Systems, wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom.
- 35 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Dyslipidämien

(Hypolipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholesterolemie, Abetalipoproteinämie, Sitosterolemie), Xanthomatose, Tangier-Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas), metabolischen Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritus ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und von neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), Immun-erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis wie z.B. Dermatitis abacribus, Dermatitis actinica, Dermatitis allergica, Dermatitis ammoniacalis, Dermatitis artefacta, Dermatitis auto-  
15 genica, Dermatitis atrophicans, Dermatitis calorica, Dermatitis combustionis, Dermatitis congelationis, Dermatitis cosmetica, Dermatitis escharotica, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis gangraenose, Dermatitis haemostatica, Dermatitis herpetiformis, Dermatitis lichenoides, Dermatitis linearis, Dermatitis maligna, Dermatitis medimencatosa, Dermatitis palmaris et plantaris, Dermatitis parasitaria, Dermatitis photoallergica, Dermatitis phototoxica, Dermatitis pustularis, Dermatitis  
20 seborrhoica, Dermatitis solaris, Dermatitis toxica, Dermatitis ulcerosa, Dermatitis veneata, infektiöse Dermatitis, pyogene Dermatitis und Rosazea-artige Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematoses, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von entzündlichen Augenerkrankungen (Saccoidosis, Blepharitis, Conjunctivitis, Iritis, Uveitis, Chorio-  
25 iditis, Ophthalmitis), viralen Erkrankungen (durch Influenza-, Adeno- und Coronaviren, wie z.B. HPV, HCMV, HIV, SARS), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis wie z.B. Arthritis alcaptonurica, Arthritis ankylosans, Arthritis dysenterica, Arthritis exsudativa, Arthritis fungosa, Arthritis gonorrhoeica, Arthritis mutilans, Arthritis psoriatica, Arthritis purulenta, Arthritis rheumatica, Arthritis serosa, Arthritis sy-  
30 philitica, Arthritis tuberculosa, Arthritis urica, Arthritis villonodularis pigmentosa, atypische Arthritis, hämophile Arthritis, juvenile chronische Arthritis, rheumatoide Arthritis und metastatische Arthritis, des weiteren das Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Sjörgen-Syndrom, Clutton-Syndrom, Poncet-Syndrom, Pott-Syndrom und Reiter-Syndrom, vielfältige Formen der Arthropathien wie z.B. Arthropathie deformans, Arthropathie neuropathica, Arthropathie ovaripriva, Arthropathie  
35 psoriatica und Arthropathie tabica, systemische Sklerosen, vielfältige Formen der entzündlichen Myopathien wie z.B. Myopathie epidemica, Myopathie fibrosa, Myopathie myoglobinurica, Myopathie ossificans, Myopathie ossificans neurotica, Myopathie ossificans progressiva multiplex, Myopathie purulenta, Myopathie rheumatica, Myopathie trichinosa, Myopathie tropica und Myo-

pathie typhosa, sowie das Günther-Syndrom und das Münchmeyer-Syndrom), von entzündlichen Arterienveränderungen (vielfältige Formen der Arteritis wie z.B. Enderarteritis, Mesarteritis, Periarteritis, Panarteritis, Arteritis rheumatica, Arteritis deformans, Arteritis temporalis, Arteritis cranialis, Arteritis gigantocellularis und Arteritis granulomatosa, sowie das Horton-Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom und die Takayasu-Arteritis), des Muckle-Well-Syndroms, der Kikuchi-Krankheit, von Polychondritis, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise Katarakt, Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz, Lepra, Sezary-Syndrom und paraneoplastisches Syndrom, bei Abstossungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

Aufgrund ihres biochemischen und pharmakologischen Eigenschaftsprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von interstitiellen Lungenerkrankungen, vor allem der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), sowie von pulmonaler Hypertonie (PH), Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.

Die zuvor genannten, gut charakterisierten Krankheiten des Menschen können mit vergleichbarer Ätiologie auch in anderen Säugetieren vorkommen und dort ebenfalls mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden.

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 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.

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

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange  
15 diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als hierfür geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

20 organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;

Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil,  
25 Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Dasantafil, Avanafil, Mirodenafil oder Lodenafil;

NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;

NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC),  
30 wie insbesondere Riociguat sowie die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 und WO 2012/059549 beschriebenen Verbindungen;

Prostacyclin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil, Epoprostenol oder Selexipag;

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan;

Verbindungen, die die humane neutrophile Elastase (HNE) inhibieren, wie beispielhaft und vorzugsweise Sivelestat oder DX-890 (Reltran);

- 5 die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Cediranib, Axitinib, Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Vatalanib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Canertinib, 10 Lestaurtinib, Pelitinib, Semaxanib oder Tandutinib;

Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);

- 15 Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptors wie PRX-08066;

Antagonisten von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten von TGF- $\beta$ , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 und Integrinen;

- die Rho-Kinase inhibierende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, 20 Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 oder BA-1049;

Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-[5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl]-harnstoff;

- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazin oder Trimetazidin; 25

anti-obstruktiv wirkende Mittel, wie sie z.B. zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines Asthma bronchiale eingesetzt werden, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der inhalativ oder systemisch angewendeten  $\beta$ -adrenergen Rezeptor-Agonisten ( $\beta$ -Mimetika) und der inhalativ angewendeten anti-muscarinergen Substanzen;

- 30 entzündungshemmende, immunmodulierende, immunsuppressive und/oder zytotoxische Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der systemisch oder inhalativ angewendeten Corticosteroide sowie Acetylcystein, Montelukast, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Azithromycin, Pirfenidon oder Etanercept;

antifibrotisch wirkende Mittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Adenosin-A2b-Rezeptor-Antagonisten, Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor 3 (S1P3)-Antagonisten, Autotaxin-Inhibitoren, Lysophosphatidsäure-Rezeptor 1 (LPA-1)- und Lysophosphatidsäure-Rezeptor 2 (LPA-2)-Antagonisten, Lysyloxidase (LOX)-Inhibitoren, Lysyloxidase-like-2-Inhibitoren, CTGF-Inhibitoren, 5 IL-4-Antagonisten, IL-13-Antagonisten,  $\alpha_v\beta_6$ -Integrin-Antagonisten, TGF- $\beta$ -Antagonisten, Inhibitoren des Wnt-Signalwegs oder CCR2-Antagonisten;

antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen;

den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasopeptidase-Inhibitoren, 10 Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren,  $\alpha$ -Rezeptoren-Blocker,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika;

den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP- 15 Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR- $\alpha$ -, PPAR- $\gamma$ - und/oder PPAR- $\delta$ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten; und/oder

Chemotherapeutika, wie sie z.B. zur Therapie von Neubildungen (Neoplasien) der Lunge oder 20 anderer Organe eingesetzt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem  $\beta$ -adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Fenoterol, Formoterol, Reproterol, Salbutamol oder Salmeterol, verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einer anti-muscarinergen Substanz, wie beispielhaft und vorzugsweise Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid oder Oxitropiumbromid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Corticosteroid, wie beispielhaft und vorzugsweise Prednison, 30 Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason, verabreicht.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

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

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

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

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

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

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

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren,  $\alpha$ -Rezeptoren-Blocker,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem  $\alpha_1$ -Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise  
30 Prazosin, verabreicht.

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

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

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

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

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

25 Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR- $\alpha$ -, PPAR- $\gamma$ - und/oder PPAR- $\delta$ -Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugs-

weise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR- $\delta$ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

5 Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PDE 5-Inhibitoren, sGC-Aktivatoren, sGC-Stimulatoren, Prostacyclin-Analoga, IP-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Antagonisten, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen und Pirfenidon.

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

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

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

20 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle  
25 schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

30 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. inhalativ, intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

35 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer, Dosieraerosole), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual

oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

- 5 Bevorzugt sind die orale und die parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die intrapulmonale (inhalative) Applikation.

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

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 20 mg/kg Körpergewicht. Bei intrapulmonaler Applikation beträgt die Menge im Allgemeinen etwa 0.1 bis 50 mg je Inhalation.

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

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

## A. Beispiele

### Abkürzungen und Akronyme:

br.	breit (bei NMR-Signal)
c	Konzentration

ca.	<i>circa</i> , ungefähr
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Dublett (bei NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett (bei NMR)
$\Delta T$	Erwärmung, Temperaturerhöhung (in Reaktionsschemata)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
iPr	Isopropyl
konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC	Flüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
M	molar
m	Multiplett (bei NMR)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pr	Propyl
q (oder quart)	Quartett (bei NMR)
qd	Quartett von Dublett (bei NMR)

quant.	quantitativ (bei chemischer Ausbeute)
TFA	Trifluoressigsäure
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen

Andere Abkürzungen haben ihre dem Fachmann an sich geläufigen Bedeutungen.

### **HPLC- und LC/MS-Methoden:**

#### Methode 1 (LC/MS):

Instrument: Waters Acquity SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu\text{m}$ ,  
 5 50 x 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  $\rightarrow$  1.2 min 5% A  $\rightarrow$  2.0 min 5% A;  
 Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### Methode 2 (LC/MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  
 10  $\mu\text{m}$ , 50 x 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 95% A  $\rightarrow$  6.0 min 5% A  $\rightarrow$  7.5 min 5% A  
 Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

#### Methode 3 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Acetonitril;  
 15 Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 10% B  $\rightarrow$  5.5 min 10% B  $\rightarrow$  17.65 min 95% B  $\rightarrow$   
 19.48 min 95% B  $\rightarrow$  19.66 min 10% B  $\rightarrow$  20.51 min 10% B; Fluss: 75 ml/min. UV-Detektion:  
 210 nm.

#### Weitere Angaben:

Die Prozentangaben in den folgenden Beispiel- und Testbeschreibungen sind, sofern nicht an-  
 20 ders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Ver-  
 dünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich  
 jeweils auf das Volumen.

Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den  
 beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise Trifluo-  
 25 ressigssäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen Ver-  
 bindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoracetat, Formiat oder Ammonium-Salz anfal-  
 len, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen ausreichend basische bzw. saure Funktio-  
 nalitäten enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte Me-  
 thoden in die entsprechende freie Base bzw. Säure überführt werden.

Reinheitsangaben beziehen sich in der Regel auf entsprechende Peak-Integrationen im LC/MS-Chromatogramm, können aber zusätzlich auch unter Zuhilfenahme des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt worden sein. Verbindungen können noch Lösungsmittelreste enthalten, welche bei der Angabe der Reinheit nicht notwendigerweise berücksichtigt wurde. Wenn keine  
5 Reinheit angegeben ist, handelt es sich entweder um eine 100%-Reinheit laut automatischer Peak-Integration im LC/MS-Chromatogramm oder die Reinheit wurde nicht explizit ermittelt.

Angaben zu Ausbeuten in % d. Th. sind in der Regel reinheitskorrigiert, sofern eine Reinheit <100% angegeben ist. Bei lösungsmittelhaltigen oder verunreinigten Chargen kann die Ausbeute formal ">100%" betragen; in diesen Fällen ist die Ausbeute nicht lösungsmittel- bzw.  
10 reinheitskorrigiert.

Die nachfolgenden Beschreibungen der Kopplungsmuster von  $^1\text{H-NMR}$ -Signalen wurden teilweise direkt den Vorschlägen des ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) oder ACD/Spectrus Processor 2014 (File Version S20S41, Build 72444, 21 Aug 2014) entnommen und nicht notwendigerweise streng hinterfragt. Teilweise wurden die Vorschläge des  
15 SpecManagers manuell angepasst. Manuell angepasste bzw. zugewiesene Beschreibungen orientieren sich in der Regel an dem optischen Erscheinungsbild der betreffenden Signale und entsprechen nicht notwendigerweise einer strengen, physikalisch korrekten Interpretation. In der Regel bezieht sich die Angabe zur chemischen Verschiebung auf das Zentrum des betreffenden Signals. Bei breiten Multipletts erfolgt die Angabe eines Intervalls. Durch Lösungsmittel oder  
20 Wasser verdeckte oder teilweise verdeckte Signale wurden entweder tentativ zugeordnet oder sind nicht aufgeführt. Stark verbreiterte Signale – z.B. verursacht durch schnelle Rotation von Molekülteilen oder aufgrund von austauschenden Protonen – wurden ebenfalls tentativ zugeordnet (oft als breites Multiplett oder breites Singulett bezeichnet) oder sind nicht aufgeführt.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten ausgewählter Beispiele werden teilweise in Form von  $^1\text{H-NMR}$ -Peaklisten  
25 notiert. Zu jedem Signalpeak wird erst der  $\delta$ -Wert in ppm und dann die Signalintensität in runden Klammern aufgeführt. Die  $\delta$ -Wert-Signalintensitäts-Zahlenpaare von verschiedenen Signalpeaks werden durch Kommata voneinander getrennt aufgelistet. Die Peakliste eines Beispiels hat daher die Form:  $\delta_1$  (Intensität<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (Intensität<sub>2</sub>), ... ,  $\delta_i$  (Intensität<sub>i</sub>), ... ,  $\delta_n$  (Intensität<sub>n</sub>).

Die Intensität scharfer Signale korreliert mit der Höhe der Signale in einem gedruckten Beispiel  
30 eines NMR-Spektrums in cm und zeigt im Vergleich mit anderen Signalen die wirklichen Verhältnisse der Signalintensitäten. Bei breiten Signalen können mehrere Peaks oder die Mitte des Signals und ihre relative Intensität im Vergleich zum intensivsten Signal im Spektrum gezeigt werden. Die Listen der  $^1\text{H-NMR}$ -Peaks sind ähnlich den klassischen  $^1\text{H-NMR}$ -Ausdrucken und enthalten somit gewöhnlich alle Peaks, die bei einer klassischen NMR-Interpretation aufgeführt  
35 werden. Darüber hinaus können sie wie klassische  $^1\text{H-NMR}$ -Ausdrücke Lösungsmittelsignale, Signale von Stereoisomeren der Zielverbindungen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind,

und/oder Peaks von Verunreinigungen zeigen. Die Peaks von Stereoisomeren der Targetverbindungen und/oder Peaks von Verunreinigungen haben gewöhnlich im Durchschnitt eine geringere Intensität als die Peaks der Zielverbindungen (zum Beispiel mit einer Reinheit von >90%). Solche Stereoisomere und/oder Verunreinigungen können typisch für das jeweilige Herstellungsverfahren sein. Ihre Peaks können somit dabei helfen, die Reproduktion unseres Herstellungsverfahrens anhand von "Nebenprodukt-Fingerabdrücken" zu erkennen. Ein Experte, der die Peaks der Zielverbindungen mit bekannten Verfahren (MestreC, ACD-Simulation, oder unter Verwendung von empirisch ausgewerteten Erwartungswerten) berechnet, kann je nach Bedarf die Peaks der Zielverbindungen isolieren, wobei gegebenenfalls zusätzliche Intensitätsfilter eingesetzt werden. Diese Isolierung wäre ähnlich dem betreffenden Peak-Picking bei der klassischen <sup>1</sup>H-NMR-Interpretation. Eine detaillierte Beschreibung der Darstellung von NMR-Daten in Form von Peaklisten kann der Publikation "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (vgl. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014 oder Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig. <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). In der Peak Picking Routine, die in der Research Disclosure Database Number 605005 beschrieben ist, kann der Parameter "MinimumHeight" zwischen 1% und 4% eingestellt werden. Abhängig von der Art der chemischen Struktur und/oder abhängig von der Konzentration der zu vermessenden Verbindung kann es sinnvoll sein, den Parameter "MinimumHeight" auf Werte <1% einzustellen.

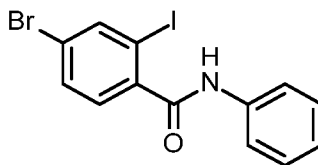
Schmelzpunkte und Schmelzbereiche, soweit angegeben, sind nicht korrigiert.

Für alle Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden nicht explizit beschrieben ist, gilt, dass sie von allgemein zugänglichen Quellen kommerziell bezogen wurden. Für alle übrigen Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden ebenfalls nicht beschrieben ist und die nicht kommerziell erhältlich waren oder von Quellen bezogen wurden, die nicht allgemein zugänglich sind, ist ein Verweis auf die veröffentlichte Literatur angegeben, in der ihre Herstellung beschrieben ist.

### Ausgangsverbindungen und Intermediate:

#### Beispiel 1A

4-Brom-2-iod-N-phenylbenzamid



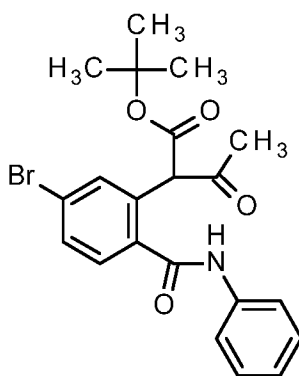
-60-

Zu einer Suspension aus 4-Brom-2-iodbenzoylchlorid (4.23 g, 12.2 mmol) in THF (40 ml) wurde eine Lösung aus Anilin (1.3 ml, 15 mmol) und Pyridin (2.0 ml, 24 mmol) in THF (40 ml) zügig zuge-  
 5 tropft, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%ige wässrige Zitronensäure-Lösung (400 ml) gegeben, und es wurde 15 min bei RT gerührt. Der vorhandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.80 g (100% Reinheit, 98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 402/404$   $[M+H]^+$

### **Beispiel 2A**

*tert*-Butyl-2-[5-brom-2-(phenylcarbamoyl)phenyl]-3-oxobutanoat



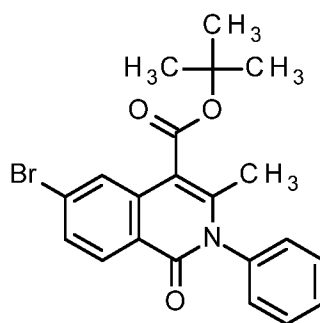
10

Zu einem Gemisch aus 4-Brom-2-iod-*N*-phenylbenzamid (4.80 g, 11.9 mmol, Beispiel 1A) und Acetessigsäure-*tert*-butylester (4.0 ml, 24 mmol) in DMSO (48 ml) wurden nacheinander *L*-Prolin (550 mg, 4.78 mmol), Kupfer(I)iodid (455 mg, 2.39 mmol) und Cäsiumcarbonat (15.6 g, 47.8 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 22 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen  
 15 auf RT wurde das Gemisch mit Ethylacetat und Wasser versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 5.42 g eines Rohproduktes erhalten, in welchem laut HPLC und LC-MS ca. 39% der Titelverbindung und ca. 50% des Kondensationsprodukts  
 20 *tert*-Butyl-6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxylat (Beispiel 3A) enthalten waren. Das Rohprodukt wurde direkt (ohne weitere Reinigung) in die Folgestufe (siehe Beispiel 3A) eingesetzt.

### **Beispiel 3A**

*tert*-Butyl-6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxylat

-61-



Das Rohprodukt aus Beispiel 2A (5.42 g, *tert*-Butyl-2-[5-brom-2-(phenylcarbamoyl)phenyl]-3-oxobutanoat) wurde in 1,2-Dichlorethan (65 ml) gelöst, mit Molekularsieb 4Å versetzt und 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Molekularsieb abfiltriert, zweimal mit 1,2-Dichlorethan gewaschen, und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (340 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurden 2.18 g (77% Reinheit, 32% d. Th., siehe LC-MS) der Titelverbindung erhalten.

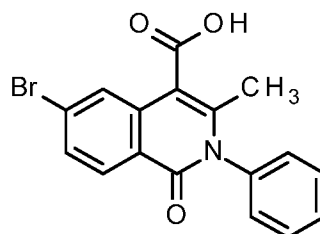
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 414/416$  [M+H]<sup>+</sup>

Aus einem ähnlich durchgeführten Experiment wurden ausgehend von 160 mg *tert*-Butyl-2-[5-brom-2-(phenylcarbamoyl)phenyl]-3-oxobutanoat (Rohprodukt) 109 mg (Reinheit 100%, 71% d. Th.) der Titelverbindung erhalten (siehe <sup>1</sup>H-NMR):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.591 (16.00), 2.001 (4.94), 7.378 (0.89), 7.396 (1.23), 7.399 (0.82), 7.504 (0.57), 7.521 (0.55), 7.541 (1.00), 7.556 (0.58), 7.561 (1.08), 7.708 (0.47), 7.713 (0.55), 7.730 (0.48), 7.734 (0.66), 7.755 (1.01), 7.760 (0.80), 8.120 (1.00), 8.141 (0.91).

#### 15 **Beispiel 4A**

6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure



Zu einer Lösung aus *tert*-Butyl-6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxylat (2.18 g, 77% Reinheit, 4.03 mmol, Beispiel 3A) in Dichlormethan (30 ml) wurde TFA (15 ml, 190 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat (20 ml) aufgenommen. Das Gemisch wurde 15 min unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt und 15 min gerührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, einmal mit Pentan ge-

-62-

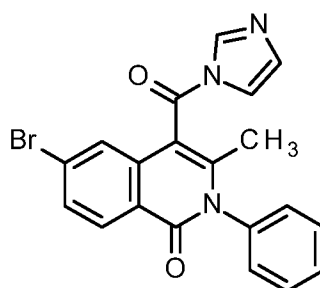
waschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.44 g (94% Reinheit, 94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.83$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 358/360$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.157 (1.82), 1.175 (3.66), 1.193 (1.83), 1.988 (6.71),  
 5 2.047 (16.00), 4.003 (0.54), 4.021 (1.59), 4.039 (1.55), 4.056 (0.51), 7.363 (3.03), 7.381 (4.06),  
 7.385 (2.77), 7.486 (0.55), 7.498 (0.42), 7.505 (1.93), 7.510 (0.62), 7.522 (1.74), 7.547 (3.15),  
 7.562 (2.08), 7.566 (3.67), 7.579 (0.64), 7.583 (1.30), 7.702 (1.61), 7.706 (1.67), 7.723 (1.78),  
 7.728 (1.85), 7.918 (3.03), 7.923 (2.93), 8.121 (3.27), 8.142 (2.97).

### **Beispiel 5A**

10 6-Brom-4-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-3-methyl-2-phenylisochinolin-1(2*H*)-on



Ein Gemisch aus 6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (1.00 g, 94% Reinheit, 2.62 mmol, Beispiel 4A) und CDI (468 mg, 2.89 mmol) in DMF (15 ml) wurde 30 min bei 80 °C in einem Mikrowellengerät erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde er-  
 15 neunt CDI (468 mg, 2.89 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 30 min bei 80 °C, gefolgt von 1 h bei 100 °C in dem Mikrowellengerät erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde erneut CDI (468 mg, 2.89 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei 100 °C in dem Mikrowellengerät erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit  
 20 Ethylacetat verdünnt und einmal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.09 g (95% Reinheit, 96% d. Th., siehe LC-MS) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.81$  min

25 In einem ähnlich durchgeführten Experiment wurden aus 164 mg (458  $\mu\text{mol}$ ) 6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure und 82 mg (504  $\mu\text{mol}$ ) CDI 174 mg (Reinheit 99%, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten (siehe  $^1\text{H-NMR}$ ):

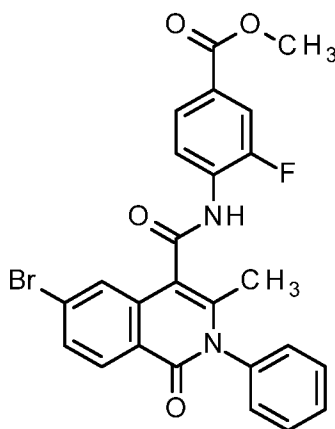
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.236 (0.43), 1.796 (16.00), 1.909 (0.42), 2.731 (1.35),  
 2.890 (1.63), 7.019 (3.66), 7.178 (1.79), 7.477 (3.99), 7.494 (2.38), 7.502 (2.37), 7.508 (2.80),

-63-

7.526 (1.95), 7.559 (3.28), 7.578 (3.22), 7.596 (1.17), 7.651 (1.80), 7.740 (1.69), 7.743 (1.75), 7.761 (1.82), 7.765 (1.89), 7.854 (1.11), 8.176 (3.10), 8.198 (2.80), 8.478 (1.31).

### **Beispiel 6A**

5 Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat



Zu einer Lösung aus 6-Brom-4-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-3-methyl-2-phenylisochinolin-1(2*H*)-  
 on (1.08 g, 95% Reinheit, 2.51 mmol, Beispiel 5A) und Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat  
 (425 mg, 2.51 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-tert-butylat-Lösung in  
 10 THF (3.8 ml, 3.8 mmol) langsam getropft, und das Gemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt. An-  
 schließend wurde das Gemisch mit 10%-iger wässriger Zitronensäure (10 ml), Ethylacetat und  
 Wasser versetzt, geschüttelt, und die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert.  
 Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-  
 Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand  
 15 wurde mittels Säulenchromatographie (300 g Kieselgel, Interchim, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3)  
 gereinigt. Es wurden 637 mg (100% Reinheit, 50% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

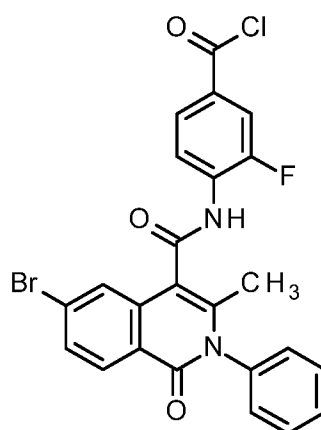
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 509/511$   $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.855 (0.40), 1.157 (0.49), 1.175 (0.89), 1.193 (0.59),  
 1.215 (0.43), 1.235 (1.00), 1.397 (15.53), 1.989 (1.52), 2.008 (15.37), 3.876 (16.00), 7.339  
 20 (1.89), 7.358 (2.16), 7.508 (0.65), 7.527 (2.13), 7.545 (1.67), 7.580 (2.87), 7.600 (3.64), 7.617  
 (1.32), 7.725 (8.08), 7.744 (2.30), 7.748 (1.61), 7.799 (1.56), 7.804 (1.74), 7.827 (1.48), 7.832  
 (1.76), 7.864 (1.61), 7.868 (1.35), 7.885 (1.75), 7.889 (1.59), 8.156 (2.90), 8.160 (1.26), 8.179  
 (2.63), 8.208 (1.56), 8.228 (2.44), 8.249 (1.39), 10.786 (3.32), 11.202 (0.59).

### **Beispiel 7A**

25 4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluor-  
 benzoylchlorid

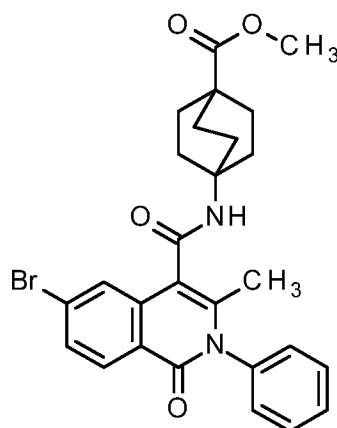
-64-



- Eine Lösung aus 4-[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl]carbonyl]-amino-3-fluorbenzoesäure (470 mg, 949  $\mu\text{mol}$ , Beispiel 1) in Dichlormethan (10 ml) wurde nacheinander mit einem Tropfen DMF und Oxalylchlorid (250  $\mu\text{l}$ , 2.8 mmol) versetzt (Gasentwicklung), und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut Oxalylchlorid (83  $\mu\text{l}$ , 0.93 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 478 mg eines Rohproduktes erhalten, welches für Folgereaktionen verwendet wurde.

### **Beispiel 8A**

- 10 Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl]carbonyl]amino]-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



- Zu einer Lösung aus 6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (140 mg, 391  $\mu\text{mol}$ , Beispiel 4A) und Methyl-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (143 mg, 782  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (3.0 ml) wurden HATU (223 mg, 586  $\mu\text{mol}$ ) und DIPEA (140  $\mu\text{l}$ , 780  $\mu\text{mol}$ ) gegeben, und das Gemisch wurde 18 h bei 60  $^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit

-65-

Dichlormethan umgelöst, wieder eingeengt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 136 mg (100% Reinheit, 66% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

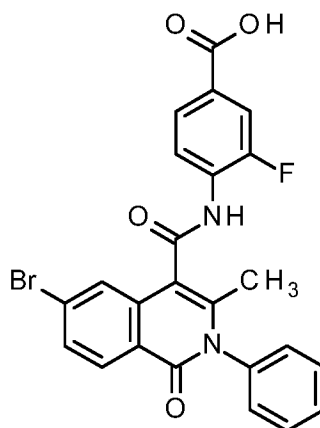
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 523/525$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.56), 1.812 (3.09), 1.829 (5.03), 1.839 (4.33),  
 5 1.851 (5.54), 1.892 (15.71), 1.956 (5.24), 1.965 (4.21), 1.978 (4.88), 1.994 (3.09), 3.579  
 (16.00), 5.753 (1.40), 7.281 (0.71), 7.485 (0.61), 7.504 (2.01), 7.522 (1.71), 7.551 (2.88), 7.572  
 (3.68), 7.580 (3.79), 7.585 (4.44), 7.669 (1.81), 7.673 (1.64), 7.691 (1.99), 7.695 (1.86), 8.099  
 (3.50), 8.120 (3.19), 8.243 (3.69).

## 10 Ausführungsbeispiele:

### Beispiel 1

4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoesäure



15 Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoat (620 mg, 1.22 mmol, Beispiel 6A) in einem Gemisch aus THF (20 ml) und Methanol (4.0 ml) wurde 1 M Natronlauge (6.1 ml, 6.1 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und die verbliebene wässrige Phase  
 20 wurde mit Wasser und 1 M Salzsäure versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 577 mg (100% Reinheit, 96% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

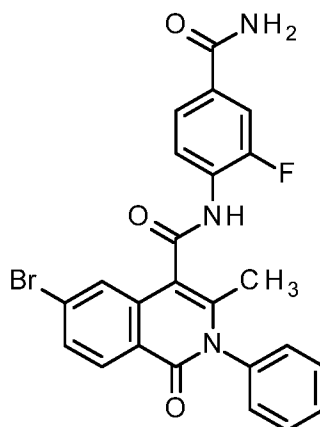
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 495/497$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.235 (0.55), 2.011 (16.00), 7.341 (2.79), 7.359 (3.13),  
 25 7.509 (0.84), 7.527 (2.35), 7.545 (2.07), 7.580 (3.60), 7.600 (4.58), 7.618 (1.84), 7.728 (6.49),

7.745 (2.87), 7.765 (2.22), 7.793 (2.14), 7.838 (2.03), 7.860 (2.31), 8.157 (3.89), 8.173 (3.70), 8.179 (3.59), 8.193 (1.60), 10.748 (4.41), 13.195 (0.97).

### **Beispiel 2**

5 6-Brom-*N*-(4-carbamoyl-2-fluorphenyl)-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxamid



10 Zu 4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoylchlorid (100 mg, 195  $\mu$ mol, Beispiel 7A, Rohprodukt) wurde langsam eine 33%-ige wässrige Ammoniak-Lösung (3 ml, 25 mmol) gegeben (exotherme Reaktion), und die erhaltene Suspension wurde 1 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und anschließend mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt. Es wurden 34 mg (99% Reinheit, 35% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

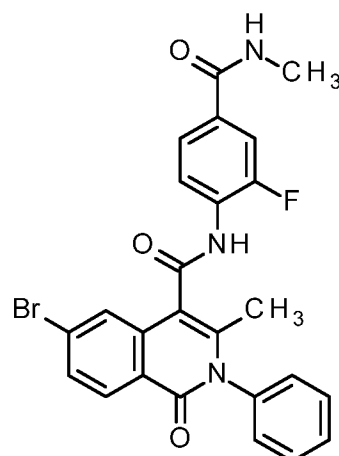
LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 0.82 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 494/496  $[M+H]^+$

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (0.67), 1.666 (0.45), 2.016 (16.00), 4.271 (0.67), 5.753 (0.93), 7.339 (2.02), 7.358 (2.19), 7.487 (1.55), 7.509 (0.94), 7.528 (2.41), 7.546 (1.83), 7.580 (3.13), 7.600 (3.85), 7.618 (1.40), 7.722 (1.62), 7.727 (2.62), 7.736 (3.72), 7.741 (5.01), 7.782 (4.51), 7.801 (2.23), 7.811 (2.09), 7.815 (1.45), 8.026 (1.93), 8.047 (2.93), 8.067 (1.40), 8.155 (3.73), 8.163 (0.62), 8.170 (0.61), 8.178 (3.29), 10.659 (3.87).

### **Beispiel 3**

20 6-Brom-*N*-[2-fluor-4-(methylcarbamoyl)phenyl]-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxamid

-67-



Zu einer Lösung aus 4-[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]-3-fluorbenzoylchlorid (120 mg, 234  $\mu\text{mol}$ , Beispiel 7A, Rohprodukt) in THF (1 ml) wurde eine 2 M Lösung aus Methylamin in THF (700  $\mu\text{l}$ , 1.4 mmol) gegeben, und das  
 5 Gemisch wurde 30 min bei 100  $^{\circ}\text{C}$  in einem Mikrowellengerät erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt. Es wurden 33 mg (100% Reinheit, 27% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

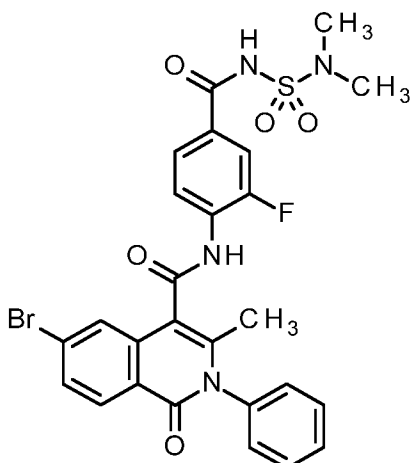
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 508/510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.45), 1.141 (0.59), 2.015 (16.00), 2.086 (1.07),  
 10 2.367 (0.82), 2.672 (0.61), 2.710 (0.84), 2.793 (7.70), 2.804 (7.74), 7.338 (1.99), 7.357 (2.27),  
 7.509 (0.72), 7.527 (2.31), 7.546 (1.86), 7.580 (3.11), 7.600 (3.89), 7.617 (1.43), 7.722 (1.54),  
 7.727 (2.66), 7.740 (9.30), 7.761 (2.48), 7.767 (2.46), 8.029 (1.19), 8.049 (2.44), 8.069 (1.31),  
 8.155 (3.63), 8.163 (0.57), 8.169 (0.55), 8.177 (3.26), 8.510 (1.54), 8.521 (1.54), 10.656 (3.89).

#### **Beispiel 4**

15 6-Brom-N-{4-[(dimethylsulfamoyl)carbamoyl]-2-fluorphenyl}-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carboxamid

-68-



Zu einem Gemisch aus Natriumhydrid (21.0 mg, 60% in Mineralöl, 526  $\mu\text{mol}$ ) in THF (2.5 ml) wurde *N,N*-Dimethylschwefeldiamid (65 mg, 526  $\mu\text{mol}$ ) gegeben, und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino}-3-fluorbenzoylchlorid (135 mg, 263  $\mu\text{mol}$ , Beispiel 7A, Rohprodukt) versetzt und 30 min bei RT, gefolgt von 2.5 h bei 55  $^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zwischenwährend wurde erneut THF (0.7 ml) hinzugegeben. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch eingeeengt, und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt. Es wurden 23 mg (100% Reinheit, 14% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

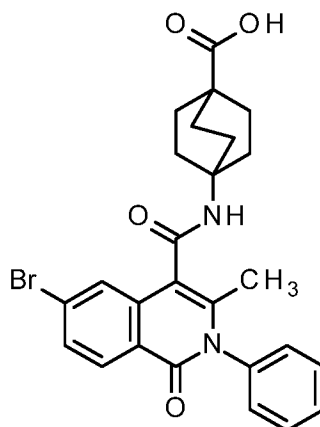
10 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.97$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 601/603$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.50), 0.008 (3.61), 2.008 (6.11), 2.366 (2.39), 2.710 (2.33), 2.898 (16.00), 7.339 (0.83), 7.357 (0.94), 7.528 (0.89), 7.547 (0.72), 7.581 (1.22), 7.601 (1.50), 7.726 (3.11), 7.746 (0.94), 7.751 (0.67), 7.882 (1.89), 7.910 (0.72), 8.157 (1.06), 8.180 (1.28), 8.183 (1.22), 10.770 (1.50), 11.876 (0.78).

15 **Beispiel 5**

4-[[[6-Brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure

-69-



Zu einer Lösung aus Methyl-4-[[[6-brom-3-methyl-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-yl)carbonyl]amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (127 mg, 242  $\mu$ mol, Beispiel 8A) in einem Gemisch aus THF (4.5 ml) und Methanol (1.0 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (94  $\mu$ l, 1.2 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 3) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Dichlormethan umgelöst, wieder eingengt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 106 mg (100% Reinheit, 86% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 509/511$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.44), 0.008 (0.79), 1.789 (3.36), 1.806 (5.17), 1.828 (5.13), 1.893 (16.00), 1.944 (5.25), 1.954 (4.23), 1.966 (4.84), 1.983 (2.93), 2.694 (0.46), 3.767 (0.72), 3.865 (0.56), 5.753 (3.44), 7.280 (0.71), 7.485 (0.71), 7.504 (2.16), 7.522 (1.80), 7.551 (2.93), 7.572 (3.60), 7.584 (3.98), 7.589 (4.87), 7.669 (2.02), 7.673 (1.72), 7.690 (2.12), 7.695 (1.90), 8.099 (3.70), 8.120 (3.35), 8.222 (3.75).

## 15 B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, nachgewiesen werden. Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

## 20 Abkürzungen und Akronyme:

CRTH2	Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	PGD2-Rezeptor

EC <sub>50</sub>	halbmaximale effektive Konzentration
Em	Emission
EP	PGE2-Rezeptor
Ex	Exzitation
Fa.	Firma (Bezugsquelle)
FCS	fötales Kälberserum
FP	PGF2 $\alpha$ -Rezeptor
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure
IC <sub>50</sub>	halbmaximale inhibitorische Konzentration
IP	PGI2-rezeptor
Lit.	Literatur(stelle)
MES	2-( <i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure
Pen/Strep	Penicillin/Streptomycin
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 $\alpha$	Prostaglandin F2 $\alpha$
PGI2	Prostaglandin I2
TC	tissue culture
TP	Thromboxan A2-Rezeptor
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/w	Gewicht zu Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)

### **B-1. In vitro-Test auf Hemmung der humanen FP-Rezeptor-Aktivität**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf FP-Antagonismus wurde der PGF2 $\alpha$ -induzierte Calcium-Flux in FP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS093C) verwendet.

- 3000 Zellen in 25  $\mu$ l Vollmedium [DMEM F12, 10% FCS, 1.35 mM Natriumpyruvat, 20 mM HEPES, 4 mM GlutaMAX™, 2% Natriumbicarbonat, 1% Pen/Strep, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30  $\mu$ l Fluo-8 AM-Beladungspuffer [Calcium-freie Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4), 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1x SmartBlock (Fa. CANDOR Bioscience GmbH), 4.5 mM Probenecid, 5  $\mu$ M Fluo-8 AM, 0.016% Pluronic®, 0.04% Brilliant black] ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 30 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. 10  $\mu$ l der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Fluo-8-

beladenen Zellen gegeben und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Der FP-Rezeptor wird durch Zugabe von 20 µl 3 nM (finale Konzentration) PGF2α in Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> / 0.04% Brilliant black aktiviert, und der Calcium-Flux wird durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) bestimmt.

In der folgenden Tabelle 1 sind für individuelle Ausführungsbeispiele der Erfindung die IC<sub>50</sub>-Werte aus diesem Assay aufgeführt (zum Teil als Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Einzelbestimmungen):

Tabelle 1

Beispiel Nr.	FP-Rezeptoraktivität IC <sub>50</sub> [µmol/L]
1	0.040
2	0.757
3	0.985
4	0.383
5	0.185

### 10 **B-2. In vitro FP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für den FP-Rezeptorbindungstest werden humane rekombinante Prostanoid-FP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268510). 80 µg Membran werden mit 1 nM [<sup>3</sup>H]-PGF2α für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM Cloprostenol bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-PGF2α zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632].

### **B-3. In vitro CRTH2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-CRTH2-Rezeptoren, exprimiert in CHO-K1-Zellen, in modifiziertem Tris-HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268030). 4 µg Membran werden mit 1 nM [<sup>3</sup>H]-PGD2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird

in Anwesenheit von 1  $\mu\text{M}$  PGD2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [ $^3\text{H}$ ]-PGD2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Sugimoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347].

#### 5 **B-4. In vitro DP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-DP-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268060). 10  $\mu\text{g}$  Membran werden mit 2 nM [ $^3\text{H}$ ]-PGD2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1  $\mu\text{M}$  PGD2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [ $^3\text{H}$ ]-PGD2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Wright et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123 (7): 1317; Sharif et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 131 (6): 1025].

#### **B-5. In vitro EP1-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP1-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268110). 14  $\mu\text{g}$  Membran werden mit 1 nM [ $^3\text{H}$ ]-PGE2 für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [ $^3\text{H}$ ]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1483 (2): 285; Funk et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268 (35): 26767].

#### **B-6. In vitro EP2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP2-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES/KOH-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268200). 25 mg/ml Membran werden mit 4 nM [ $^3\text{H}$ ]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [ $^3\text{H}$ ]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  oder in Form

einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Bastien et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 11873; Boie et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 340 (2-3): 227].

#### **B-7. In vitro EP3-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP3-Rezeptoren, exprimiert in  
5 HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses  
Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268310). 3 µg Membran  
werden mit 0.5 nM [<sup>3</sup>H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranpro-  
tein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird  
in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und  
10 dann vermessen, um die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen wer-  
den auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosis-  
wirkungskurve getestet [Lit.: Schmidt et al., *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23].

#### **B-8. In vitro EP4-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP4-Rezeptoren, exprimiert in  
15 Chem-1-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses  
Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268420). 3 µg Membran  
werden mit 1 nM [<sup>3</sup>H]-PGE2 für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranpro-  
tein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird  
in Anwesenheit von 10 µM PGE2 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und  
20 dann vermessen, um die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-PGE2 zu bestimmen. Substanzen wer-  
den auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosis-  
wirkungskurve getestet [Lit.: Davis et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919].

#### **B-9. In vitro IP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-IP-Rezeptoren, exprimiert in  
25 HEK293-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses  
Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268600). 15 µg Membran  
werden mit 5 nM [<sup>3</sup>H]-Iloprost für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranpro-  
tein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird  
in Anwesenheit von 10 µM Iloprost bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und  
30 dann vermessen, um die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-Iloprost zu bestimmen. Substanzen  
werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosis-  
wirkungskurve getestet [Lit.: Armstrong et al., *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie et al.,  
*J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173].

**B-10. In vitro TP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest**

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-TP-Rezeptoren, exprimiert in HEK-293 EBNA-Zellen, in modifiziertem Tris/HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #285510). 18.4 µg Membran werden mit 5 nM [<sup>3</sup>H]-SQ-29,548 für 30 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 1 µM SQ-29,548 bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-SQ-29,548 zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Saussy Jr. et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261: 3025; Hedberg et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 786].

**B-11. In vitro-Test auf DP-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf DP-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGD<sub>2</sub>-induzierte Calcium-Flux in DP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS091C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die DP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra<sup>®</sup>, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die DP-Antagonismus-Messung wird der DP-Rezeptor im FLIPR Tetra<sup>®</sup> durch Zugabe von 20 µl ~76 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) PGD<sub>2</sub> in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: T. Matsuoka et al. (2000) *Science* 287: 2013-2017; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30].

**B-12. In vitro-Test auf EP1-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP1-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP1-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS099C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die EP1-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die EP1-Antagonismus-Messung wird der EP1-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~6 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: Y. Matsuoka et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096].

**B-13. In vitro-Test auf EP2-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP2-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP2-exprimierenden CHEM9-Zellen (Millipore, HTS185C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die EP2-Agonismus-Messung werden in ei-

nem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra<sup>®</sup>, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die EP2-  
5 Antagonismus-Messung wird der EP2-Rezeptor im FLIPR Tetra<sup>®</sup> durch Zugabe von 20 µl ~22 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: C. R. Kennedy et al. (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang et al. (2003) *J. Clin. Invest.*  
10 111: 727-735].

#### **B-14. In vitro-Test auf EP3-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP3-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP3 (splice-Variante 6)-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS092C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plättiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose,  
15 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für  
20 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die EP3-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra<sup>®</sup>, Molecular Devices) 10 µl der vorver-  
25 dünnnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die EP3-Antagonismus-Messung wird der EP3-Rezeptor im FLIPR Tetra<sup>®</sup> durch Zugabe von 20 µl ~2 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub>  
30 aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: M. Kotani et al. (1995) *Mol. Pharmacol.* 48: 869-879; M. Kotani et al. (1997) *Genomics* 40: 425-434; T. Kunikata et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6: 524-531; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; F. Ushikubi et al. (1998) *Nature* 395: 281-284].

**B-15. In vitro-Test auf EP4-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP4-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP4-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS142C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die EP4-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die EP4-Antagonismus-Messung wird der EP4-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~26 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen et al. (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585].

**B-16. In vitro-Test auf IP-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf IP-Agonismus und -Antagonismus wurde der Iloprost-induzierte Calcium-Flux in IP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS131C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die IP-Agonismus-Messung werden in einem

Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra<sup>®</sup>, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die IP-Antagonismus-Messung wird der IP-Rezeptor im FLIPR Tetra<sup>®</sup> durch Zugabe von 20 µl ~106 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) Iloprost in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya et al. (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata et al. (1997) *Nature* 388: 678-682; Y. Cheng et al. (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao et al. (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J. Med.* 351: 1709-1711].

### **B-17. In vitro-Test auf TP-Agonismus und -Antagonismus**

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf TP-Agonismus und -Antagonismus wurde der U46619-induzierte Calcium-Flux in TP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS081C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4) / 2 mM CaCl<sub>2</sub> vorverdünnt. Für die TP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra<sup>®</sup>, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> für 10 Minuten inkubiert. Für die TP-Antagonismus-Messung wird der TP-Rezeptor im FLIPR Tetra<sup>®</sup> durch Zugabe von 20 µl ~88 nM (2 x EC<sub>50</sub>, finale Konzentration) U46619 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl<sub>2</sub> aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Ali et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403; K. Hanasaki et al. (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata et al. (1991) *Nature* 349: 617-620].

**B-18. Tiermodell der Bleomycin-induzierten pulmonalen Fibrose**

Die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose bei der Maus oder Ratte ist ein weit verbreitetes Tiermodell für die Lungenfibrose. Bleomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum, das in der Onkologie zur Therapie von Hodentumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Tumoren eingesetzt wird. Es wird renal eliminiert, besitzt eine Halbwertszeit von ca. 3 Stunden und beeinflusst als Zytostatikum verschiedene Phasen des Teilungszyklus [Lazo *et al.*, *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]. Sein anti-neoplastischer Effekt beruht auf einer oxidativ-schädigenden Wirkung auf DNA [Hay *et al.*, *Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]. Das Lungengewebe ist gegenüber Bleomycin in besonderer Weise gefährdet, da hier sog. Cysteinhydrolasen, welche in anderen Geweben zu einer Inaktivierung von Bleomycin führen, nur in geringer Anzahl vorhanden sind. Nach Gabe von Bleomycin kommt es bei den Tieren zu einem "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) mit anschliessender Entwicklung einer Lungenfibrose.

Die Verabreichung des Bleomycins kann in einfacher oder mehrfacher Gabe intratracheal, inhalativ, intravenös oder intraperitoneal erfolgen. Die Behandlung der Tiere mit der Testsubstanz (per gavage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner oder intraperitonealer Injektion oder per Inhalation) beginnt am Tag der ersten Applikation des Bleomycins oder therapeutisch 3-14 Tage später und erstreckt sich über einen Zeitraum von 2-6 Wochen. Am Studienende werden eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie Messungen der Lungenfunktion und eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

**B-19. Tiermodell der DQ12-Quarz-induzierten pulmonalen Fibrose**

DQ12-Quarz-induzierte Lungenfibrose an Maus und Ratte ist ein weit verbreitetes Tiermodell für Lungenfibrose [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. DQ12-Quarz ist ein durch Brechen beziehungsweise Mahlen hochaktiver Quarz. Die intratracheale oder inhalative Applikation von DQ12-Quarz führt bei Mäusen und Ratten zu einer Alveolarproteinose gefolgt von einer interstitiellen Lungenfibrose. Die Tiere erhalten eine einfache oder mehrfache intratracheale oder inhalative Instillation von DQ12-Quarz. Die Behandlung der Tiere mit der Testsubstanz (per gavage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner oder intraperitonealer Injektion oder per Inhalation) beginnt am Tag der ersten Instillation des Silikats oder therapeutisch 3-14 Tage später und erstreckt sich über einen Zeitraum von 3-12 Wochen. Am Studienende werden eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehalts und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie Messungen der Lungenfunktion und eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

**B-20. Tiermodell der DQ12-Quarz- oder FITC-induzierten pulmonalen Inflammation**

Eine intratracheale Gabe von DQ12-Quarz oder Fluoresceinisothiocyanat (FITC) bei Maus und Ratte führt zu einer Inflammation in der Lunge [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. Die Tiere werden am Tag der Instillation von DQ12-Quarz oder FITC oder einen Tag  
5 später für eine Dauer von 24 h bis zu 7 Tagen mit der Testsubstanz behandelt (per gavage, durch Zusatz im Futter oder Trinkwasser, per osmotischer Minipumpe, per subkutaner oder intraperitonealer Injektion oder per Inhalation). Am Versuchsende wird eine bronchio-alveoläre Lavage zur Bestimmung des Zellgehaltes und der proinflammatorischen und pro-fibrotischen Marker durchgeführt.

**10 C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

- 15 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

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

**Herstellung:**

- 20 Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**25 Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

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

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

**Herstellung:**

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

**Oral applizierbare Lösung:**

5 **Zusammensetzung:**

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

**Herstellung:**

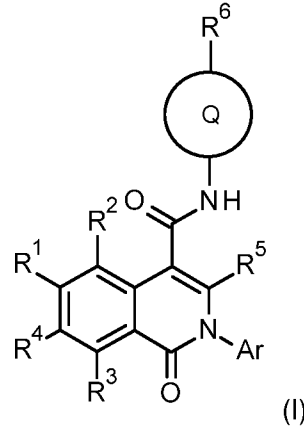
- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

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

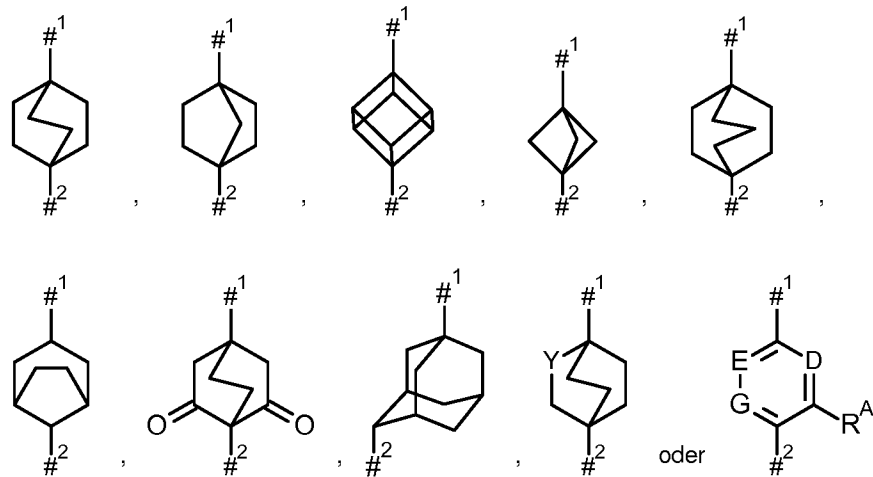
**Patentansprüche**

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

5 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#1 für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

#2 für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

10 Y für eine Gruppe der Formel -O-, -CF<sub>2</sub>-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht

R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R<sup>7</sup>, -NH-C(=O)-NH-R<sup>7</sup> oder -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht,

15 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R<sup>8</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet

5

und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C-R<sup>D</sup> oder N steht,

E für C-R<sup>E</sup> oder N steht,

10

G für C-R<sup>G</sup> oder N steht,

wobei maximal zwei der Ringglieder D, E und G zugleich für N stehen,

und worin

R<sup>D</sup> und R<sup>E</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten

15

und

R<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,

R<sup>1</sup> für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,

20

wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methyl stehen,

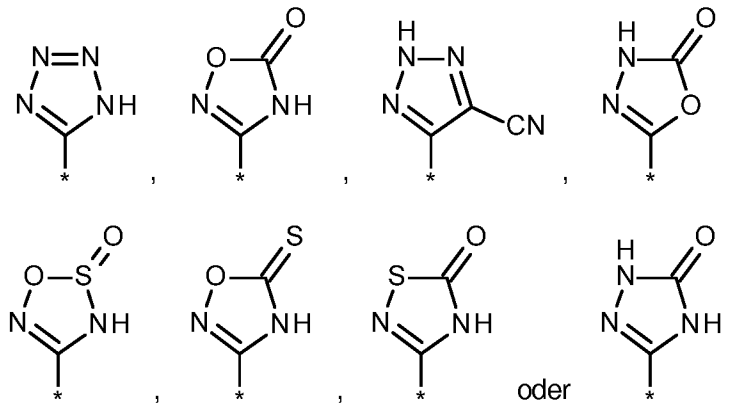
25

R<sup>5</sup> für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

30

R<sup>6</sup> für -C(=O)OH, -C(=O)NH-R<sup>9</sup>, -C(=O)NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> oder -C(=O)NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11A</sup>R<sup>11B</sup> oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

5

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R<sup>10</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

10

R<sup>11A</sup> und R<sup>11B</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

und

15

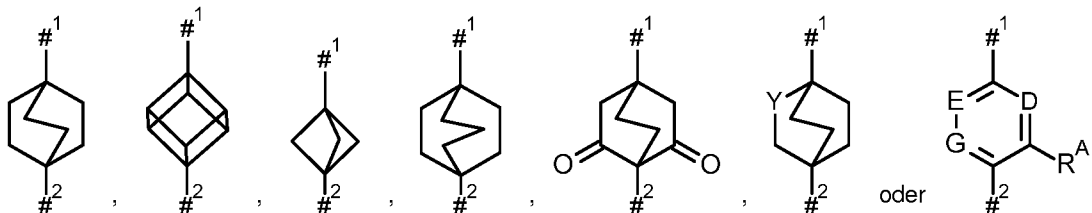
Ar für Phenyl, das bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methyl und bis zu dreifach mit Fluor substituiertem Methoxy substituiert sein kann, oder für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für Thiazolyl oder Pyridyl steht,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

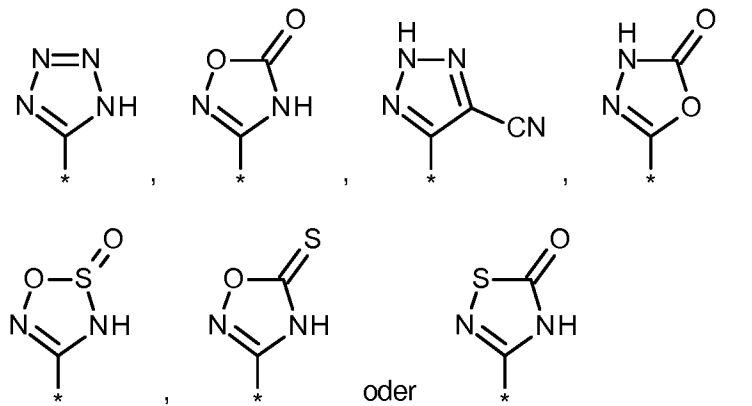
20

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

- #<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,
- #<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
- Y für eine Gruppe der Formel -C(H)(OH)- oder -CHF- steht,
- 5 R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht, worin
- R<sup>8</sup> Methyl oder Trifluormethyl bedeutet
- und
- 10 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,
- D für C-R<sup>D</sup> oder N steht, worin
- R<sup>D</sup> Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- E für C-H steht,
- G für C-R<sup>G</sup> oder N steht, worin
- 15 R<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
- R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,
- 20 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,
- R<sup>5</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,
- R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel

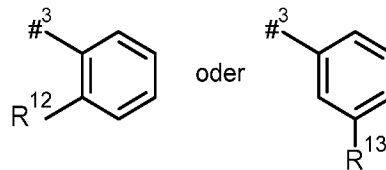


steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

- 5 Ar für Phenyl, das ein- oder zweifach mit Fluor substituiert sein kann, für Thienyl, das ein- oder zweifach mit Methyl oder einfach mit Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder für eine Gruppe der Formel

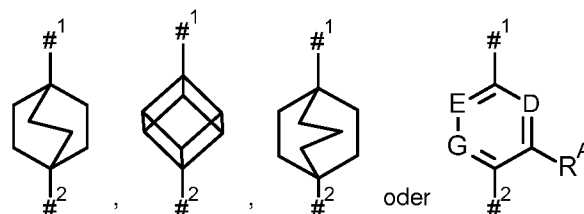


steht, wobei

- 10 #<sup>3</sup> für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,  
 R<sup>12</sup> Chlor oder Methyl bedeutet, und  
 R<sup>13</sup> Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher  
 15 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

-87-

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R<sup>A</sup> für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup> steht, worin

5 R<sup>8</sup> Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

10 G für C-R<sup>G</sup> oder N steht, worin

R<sup>G</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

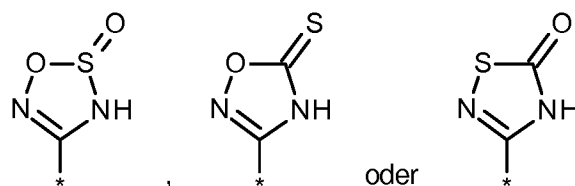
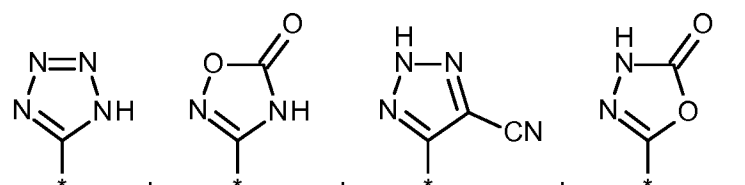
R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

15 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen, wobei wenigstens einer der Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils für Wasserstoff steht,

R<sup>5</sup> für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Hydroxy, Methylsulfonyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



20

steht, wobei

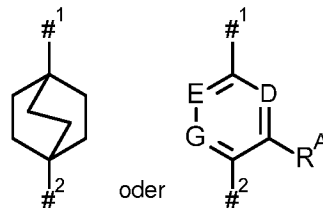
\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in welcher der Ring Q für eine Gruppe der Formel

5



steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,

#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht,

10

D für C-H steht,

E für C-H steht,

G für C-H steht,

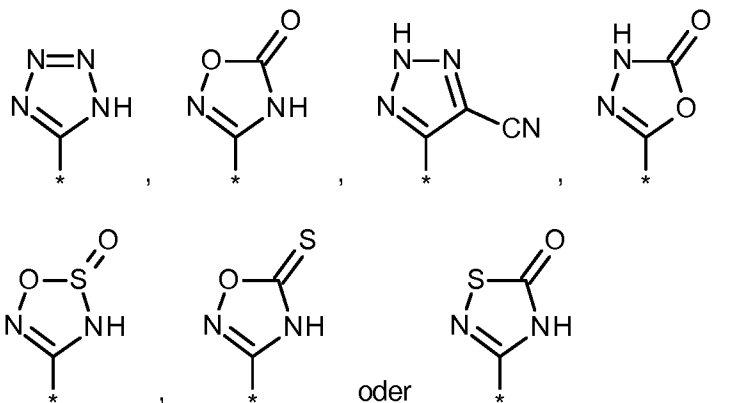
R<sup>1</sup> für Brom steht,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,

15

R<sup>5</sup> für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

\* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

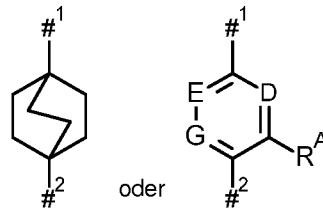
-89-

und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welcher  
5 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



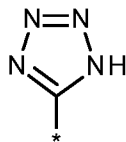
steht, wobei

#<sup>1</sup> für die Anknüpfstelle an R<sup>6</sup> steht,#<sup>2</sup> für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,10 R<sup>A</sup> für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

G für C-H steht,

R<sup>1</sup> für Brom steht,15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,R<sup>5</sup> für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,R<sup>6</sup> für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel

steht, wobei

20 \* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

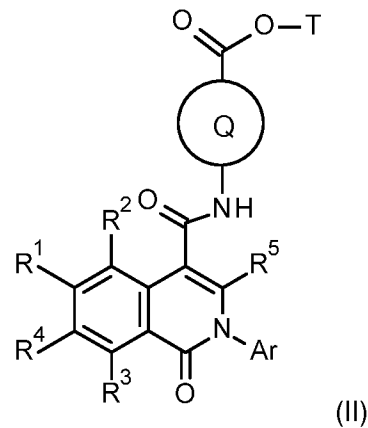
Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

-90-

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

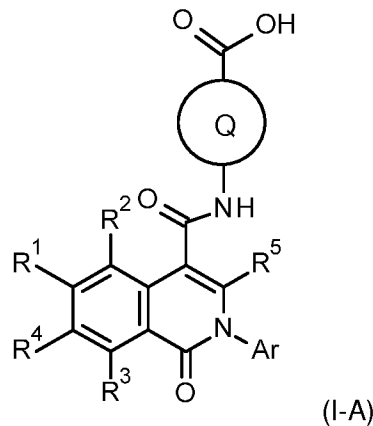
[A] eine Verbindung der Formel (II)



- 5 in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

T für eine Ester-Schutzgruppe, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl oder 4-Methylphenylsulfonylethyl, steht,

durch Esterspaltung zu einer Verbindung der Formel (I-A)

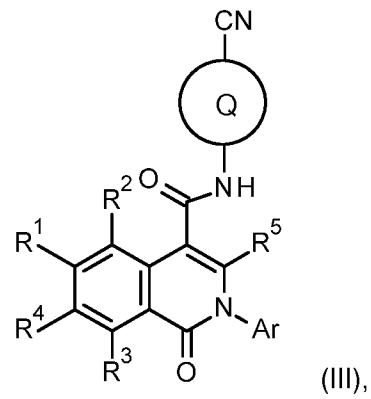


10

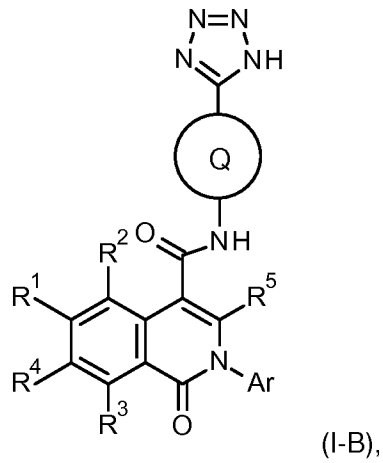
in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

[B] eine Verbindung der Formel (III)

-91-



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten Azidverbindung zu einer Verbindung der Formel (I-B)



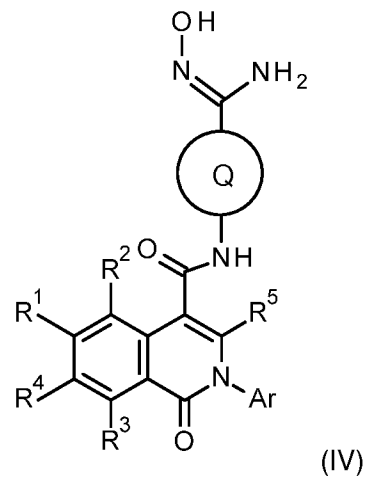
5

in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

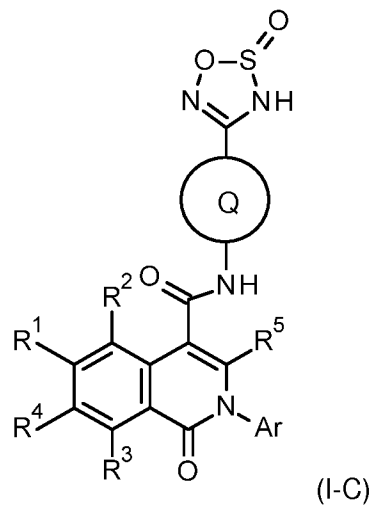
[C] eine Verbindung der Formel (IV)

-92-



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder

[C-1] mit Thionylchlorid zu einer Verbindung der Formel (I-C)



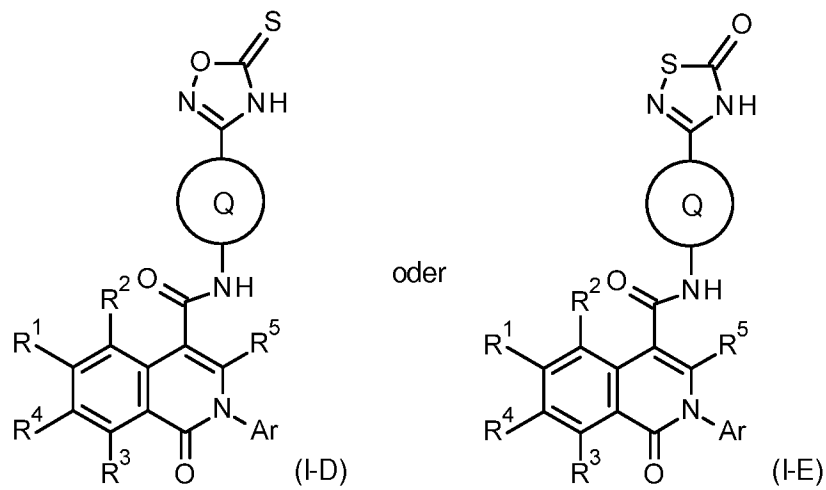
5

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[C-2] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und einem jeweils geeigneten Additiv zu einer Verbindung der Formel (I-D) oder (I-E)

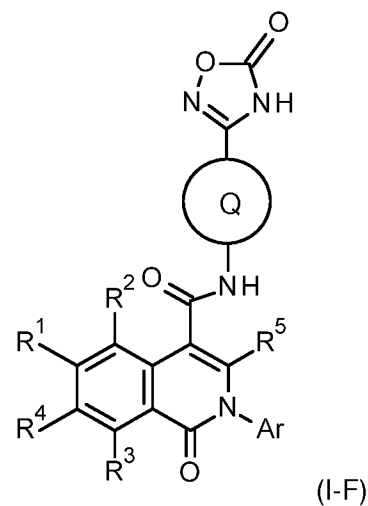
10



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

- 5 [C-3] mit  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-F)

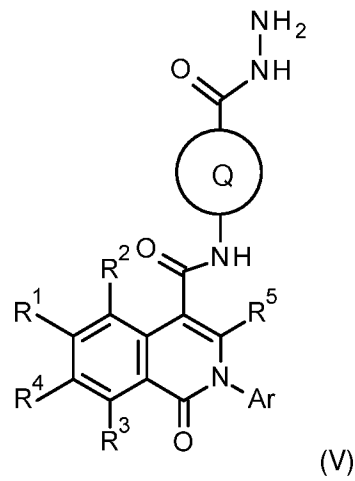


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

10 oder

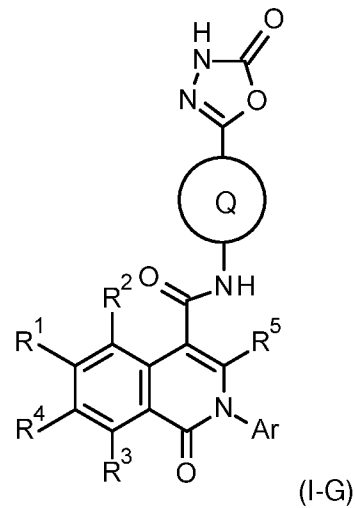
- [D] eine Verbindung der Formel (V)

-94-



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon

5 zu einer Verbindung der Formel (I-G)

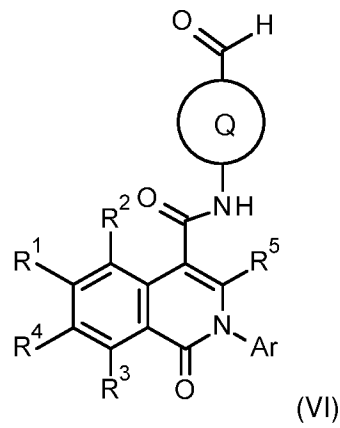


in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

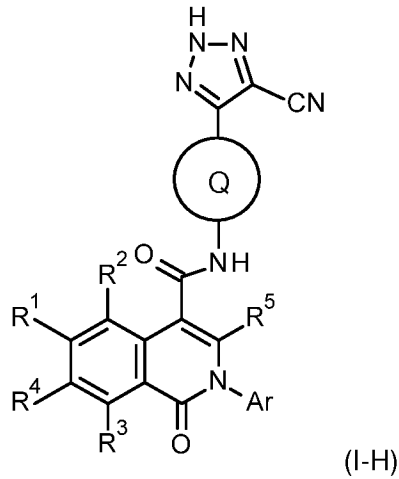
oder

10 [E] eine Verbindung der Formel (VI)

-95-



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-H)

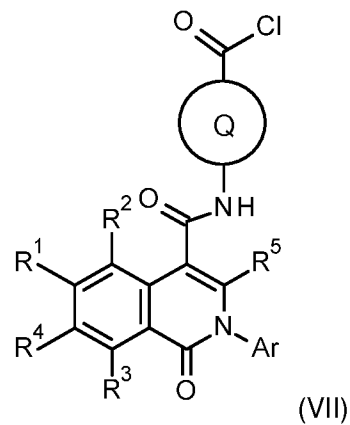


5

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[F] eine Verbindung der Formel (VII)

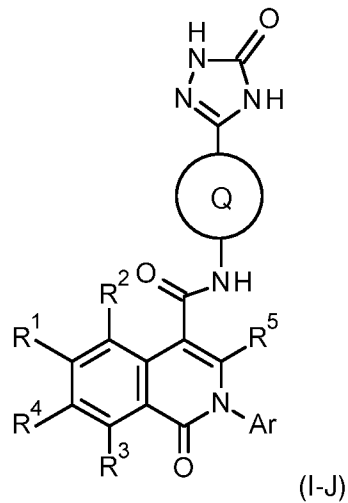


10

-96-

in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder

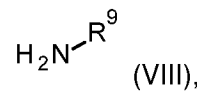
[F-1] mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-J)



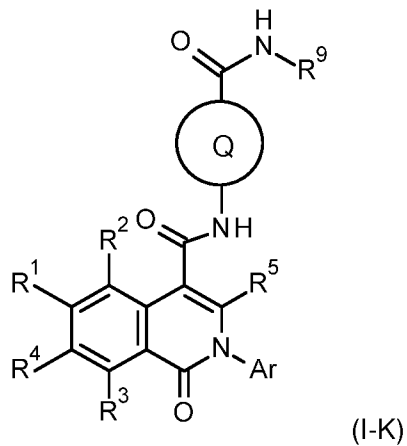
5 in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[F-2] mit einer Verbindung der Formel (VIII)



10 in welcher  $R^9$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel (I-K)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $Q$  und  $Ar$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

und die so erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

- 5 7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.
8. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
- 10 9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
- 15 10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.
- 20 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PDE 5-Inhibitoren, sGC-Aktivatoren, sGC-Stimulatoren, Prostacyclin-Analoga, IP-Rezeptor-Agonisten, Endothelin-Antagonisten, die Signaltransduktionskaskade inhibierenden Verbindungen und Pirfenidon.
- 25 12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe.
- 30 13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von idiopathischer Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Bronchiolitis obliterans-Syndrom, entzündlichen und fibrotischen Haut- und Augenerkrankungen und fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe bei Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2017/054866

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. C07D217/26 A61K31/472 A61P11/00  
 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 A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 October 2012 (2012-10-22), XP002768351, Database accession no. 1401585-50-9 abstract	1-13
A	----- US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-13
A	----- US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27 June 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-13

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  20 March 2017	Date of mailing of the international search report  03/04/2017
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  Weisbrod, Thomas

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054866

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002128233 A1	12-09-2002	US 2002128233 A1	12-09-2002
		US 2003105064 A1	05-06-2003
-----			
US 2013165665 A1	27-06-2013	AU 2012358983 A1	17-07-2014
		CA 2860392 A1	27-06-2013
		EP 2794574 A1	29-10-2014
		JP 2015500883 A	08-01-2015
		US 2013165665 A1	27-06-2013
		WO 2013096501 A1	27-06-2013
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/054866

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D217/26 A61K31/472 A61P11/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D A61K A61P		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22. Oktober 2012 (2012-10-22), XP002768351, Database accession no. 1401585-50-9 Zusammenfassung	1-13
A	US 2002/128233 A1 (BURK ROBERT M [US] ET AL) 12. September 2002 (2002-09-12) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-13
A	US 2013/165665 A1 (KANGASMETSA JUSSI J [GB] ET AL) 27. Juni 2013 (2013-06-27) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-13
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 20. März 2017		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/04/2017
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 Weisbrod, Thomas

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/054866

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002128233 A1	12-09-2002	US 2002128233 A1	12-09-2002
		US 2003105064 A1	05-06-2003
-----			
US 2013165665 A1	27-06-2013	AU 2012358983 A1	17-07-2014
		CA 2860392 A1	27-06-2013
		EP 2794574 A1	29-10-2014
		JP 2015500883 A	08-01-2015
		US 2013165665 A1	27-06-2013
		WO 2013096501 A1	27-06-2013
-----			