

(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
25. August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/077907 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 223/16**,
401/06, A61K 31/55, A61P 9/00

KOLKHOF, Peter [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113
Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000960

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

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. Februar 2005 (01.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 006 325.7

10. Februar 2004 (10.02.2004) DE

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **GRIEBENOW, Nils**
[DE/DE]; Oberstr. 10, 41541 Dormagen (DE). **FLESS-
NER, Timo** [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE).
HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernste-Ludwig-Kirch-
ner-Str. 56, 51375 Leverkusen (DE). **RAABE, Martin**
[DE/DE]; Nachtigallenweg 73, 42349 Wuppertal (DE).
BUCHMÜLLER, Anja [DE/DE]; Christian-Gau-Str.
25, 50933 Köln (DE). **BISCHOFF, Hilmar** [DE/DE];
Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). **ELLINGHAUS,
Peter** [DE/DE]; Ausblick 100, 42113 Wuppertal (DE).

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

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

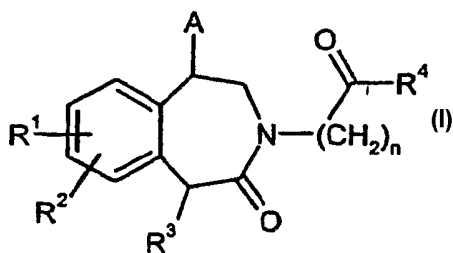
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** TETRAHYDROBENZO[D]AZEPIN-2- ONE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF FOR TREATING CARDIO-
VASCULAR DISEASES

(54) **Bezeichnung:** TETRAHYDROBENZO [D] AZEPIN-2-ON DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG
VON KARDIOVASKULÄREN KRANKHEITEN



(57) **Abstract:** The invention concerns novel tetrahy-
drobenzo[d]azepin-2-one derivatives, a method for the production
thereof, their use for treating and/or preventing diseases, and their use
for producing medicaments for treating and/or preventing diseases,
preferably for treating and/or preventing cardiovascular diseases,
particularly dyslipidemias, arteriosclerosis, restenosis and ischemias.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Te-
trahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behand-

lung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen,
insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.

WO 2005/077907 A1

TETRAHYDROBENZO (D) AZEPIN-2-ON DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN KRANKHEITEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.

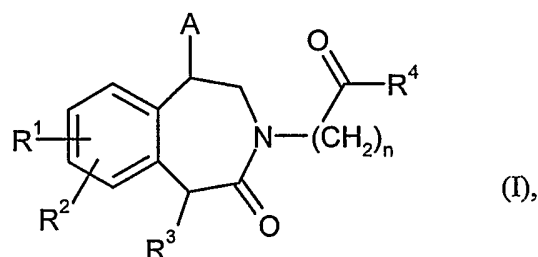
Eine Vielzahl epidemiologischer Studien hat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Dyslipidämien und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt. Isoliert erhöhtes Plasma-Cholesterin ist einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose. Dies betrifft sowohl eine isolierte Hypercholesterinämie als auch Hypercholesterinämien kombiniert mit z.B. erhöhten Plasma-Triglyceriden oder niedrigem Plasma-HDL-Cholesterin. Substanzen, welche Cholesterin- oder kombiniert Cholesterin- und Triglycerid-senkend wirken, sollten sich daher zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eignen.

Es wurde bereits gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren im Tiermodell Plasma-Cholesterin und -Triglyceride senken. Squalen-Synthase (EC 2.5.1.21) katalysiert die reduktive Kondensation von Farnesylpyrophosphat zu Squalen. Dies ist ein entscheidender Schritt in der Cholesterin-Biosynthese. Während Farnesylpyrophosphat und Vorläufer auch für andere zelluläre Stoffwechselwege und -Reaktionen von Bedeutung sind, dient Squalen ausschließlich als Vorläufer für Cholesterin. Eine Hemmung der Squalen-Synthase führt somit direkt zur Reduktion der Cholesterin-Biosynthese und damit zur Absenkung der Plasma-Cholesterin-Spiegel. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren auch Plasma-Triglycerid-Spiegel reduzieren. Inhibitoren der Squalen-Synthase könnten somit zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise Dyslipidämien, Arteriosklerose, Ischämie/Reperfusion, Restenose und arterielle Entzündungen, eingesetzt werden [vgl. z.B. *Eur. Heart J.* **19** (Suppl. A), A2-A11 (1998); *Prog. Med. Chem.* **33**, 331-378 (1996); *Europ. J. Pharm.* **431**, 345-352 (2001)].

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als Squalen-Synthase-Inhibitoren zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

In WO 02/057258 werden Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate als Farnesyltransferase-Inhibitoren zur Behandlung von Krebserkrankungen, Restenose und Neurofibromatose beschrieben.

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

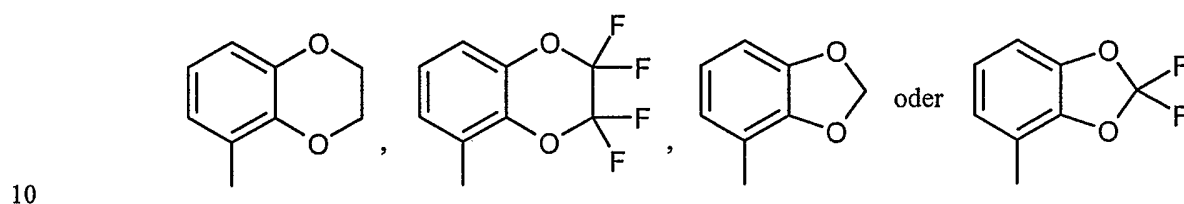


in welcher

- A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach,
 5 gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

- n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

- 15 R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Acyloxy oder Amino substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

- 20 R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

5 oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S, SO oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Amino-
10 carbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C_1-C_6) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

15 und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Acyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

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

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

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
10 säure und Benzoesäure.

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

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

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

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

- (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
30

atomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C₂-C₈)-Alkenyl und (C₂-C₆)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl, n-But-2-en-1-yl und 2-Methyl-2-propen-1-yl.

(C₂-C₈)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

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

(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl bzw. Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Iso-

propylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5 (C₁-C₄)-Acyl [(C₁-C₄)-Alkanoyl] steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl und iso-Butyryl.

10 (C₁-C₆)-Acyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloxy und n-Hexanoyloxy.

15 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocycl (Heteroaromaten) mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielfhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolyl, Chinoxalyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei
20 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

25 Ein 4- bis 8-, 5- bis 7- bzw. 5- bis 6-gliedriger Heterocycl steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocycl mit 4 bis 8, 5 bis 7 bzw. 5 bis 6 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist und ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO oder SO₂ enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter, N-verknüpfter Heterocycl, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann. Beispielfhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholyl, Thiomorpholyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholyl und Pyrrolidinyl.

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

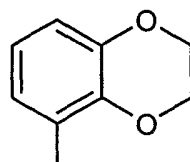
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution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

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

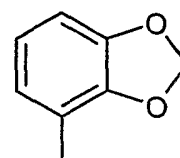
A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkynyl und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Hydroxy substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

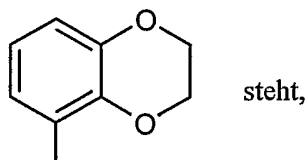
und

10 R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

15 A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Ethinyl oder Methoxy substituiert sein kann, für Naphthyl oder für eine Gruppe der Formel



n für die Zahl 1 steht,

R^1 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

20 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder für Benzyl steht,

und

R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1 - C_4)-Alkyl, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C_1 - C_4)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

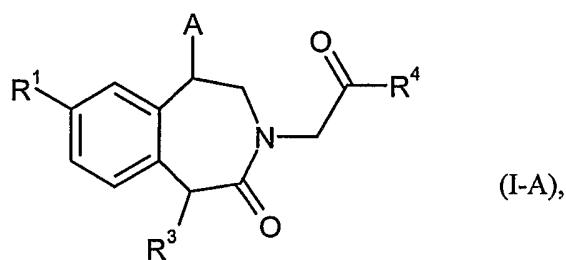
10 (C_1 - C_4)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C_1 - C_4)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Acyl bedeutet,

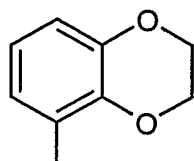
15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, 20 Brom, Methyl, Ethinyl oder Methoxy substituiert ist, oder für eine Gruppe der Formel



steht,

R¹ für Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

5 R⁷ Wasserstoff bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

10 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰ und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

15 (C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

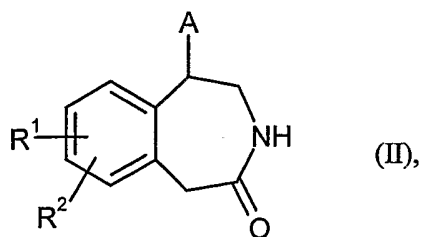
R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

20 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

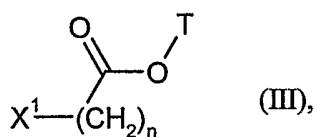
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten
25 Vorzugsbereiche.

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



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

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



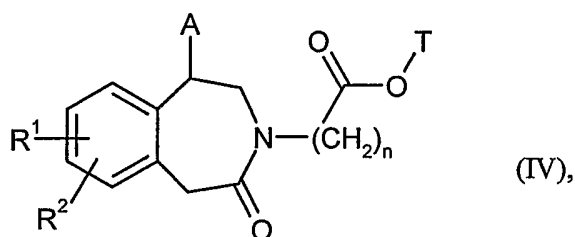
in welcher n die oben angegebenen Bedeutungen hat,

T für (C_1-C_4) -Alkyl oder Benzyl

und

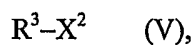
X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



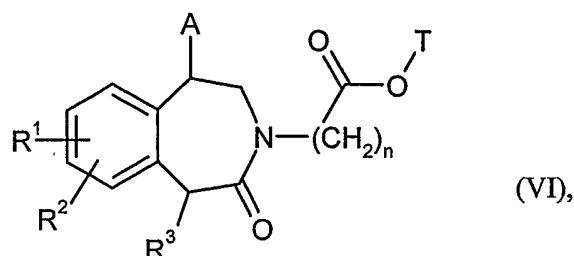
in welcher R^1 , R^2 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base, vorzugsweise einer Phosphazene-Base, mit einer Verbindung der Formel (V)



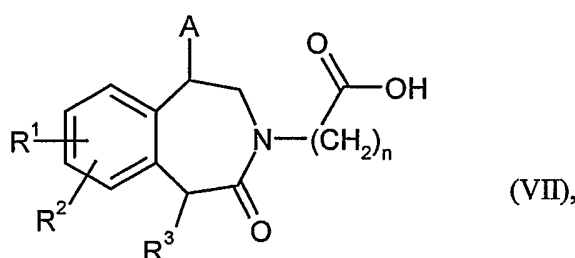
in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

X^2 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,
in Verbindungen der Formel (VI)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 überführt, diese durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu Carbonsäuren der Formel (VII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- umsetzt und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung von
10 Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) überführt

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

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der ge-
20 nannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische bicyclische Amine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat.

Die Verbindung der Formel (III) sowie die Base werden hierbei jeweils in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.5 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Tetrahydrofuran/Hexan-Gemische.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) eignen sich bevorzugt Phosphazen-Basen (so genannte "Schwesinger-Basen") wie beispielsweise 1-tert.-Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2λ⁵,4λ⁵-catenadi(phosphazen) oder 3-tert.-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1λ⁵,3λ⁵,5λ⁵-1,4-triphosphazadien [vgl. z.B. R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26**, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* **124**, 1837 (1991)]. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), eingesetzt.

Die Verbindung der Formel (V) wird in diesem Verfahrensschritt in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 2 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -100°C bis 0°C, bevorzugt von -80°C bis -20°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei er-

niedrigem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, 5 Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt 10 werden Dioxan/Wasser-, Tetrahydrofuran/Wasser-, Methanol/Wasser- oder Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser-Gemische eingesetzt.

Als Basen für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. 15 Besonders bevorzugt ist Natriumhydroxid. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1.5 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VI) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich wässrige Lösungen der üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluor- 20 methansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

25 Der Verfahrensschritt (VII) → (I) wird nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung (Amid-Bildung) von Carbonsäuren durchgeführt.

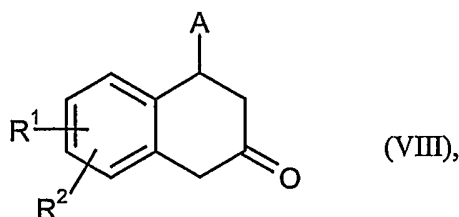
Inerte Lösungsmittel für eine Amidierung im Verfahrensschritt (VII) → (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdöl- 30 fraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-

Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Als Kondensationsmittel für eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VII) → (I) eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Phosgen-Derivate wie N,N'-Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Isobutylchlorformiat, Propanphosphonsäureanhydrid, Cyanophosphonsäurediethylester, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder N-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder N,N-Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird EDC in Kombination mit HOBt und N,N-Diisopropylethylamin, HATU in Kombination mit N,N-Diisopropylethylamin oder auch Cyanophosphonsäurediethylester in Kombination mit Triethylamin verwendet.

Eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VII) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

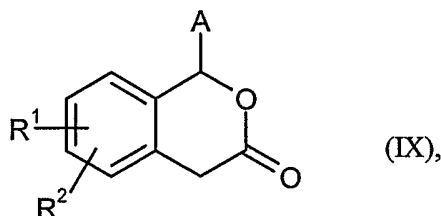
Die Verbindungen der Formel (II) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Schmidt-Reaktion mit Trimethylsilylazid/Schwefelsäure [vgl. z.B. F. Pozgan, S. Polanc, M. Kocevar, *Heterocycles* 56, 379 (2002)] aus Tetralon-Derivaten der Formel (VIII)



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

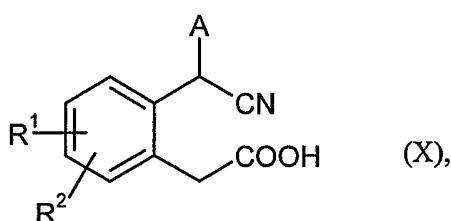
hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (VIII) sind literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. a): I. Fleming, A. Pearce, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1980, 2485; R.S. Prasad, R.M. Roberts, *Synth. Commun.* 21, 3385 (1991); b): G. Bertolini, V. Vecchiotti, M. Mabilia, G. Norcini, A. Restelli, F. Santangelo, A.M. Villa, C. Casagrande, *Eur. J. Med. Chem.* 27, 663-672 (1992); c): S.D. Wyrick, R.G. Booth, A.M. Myers, C.E. Owens, N.S. Kula, R.J. Baldessarini, A.T. McPhail, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* 36, 2542 (1993); E.C. Bucholtz, R.L. Brown, A. Tropsha, R.G. Booth, S.D. Wyrick, *J. Med. Chem.* 42, 3041 (1999)].

- 10 Die Verbindungen der Formel (II) können auch dadurch hergestellt werden, dass man Isochromanon-Derivate der Formel (IX)



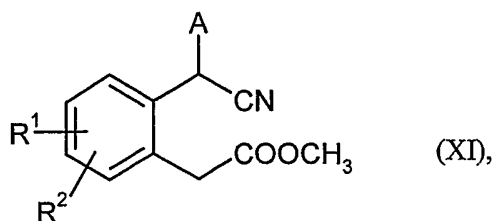
in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit Trimethylsilylcyanid unter Iod- und/oder Trimethylsilyliodid-Katalyse in Verbindungen der Formel (X)



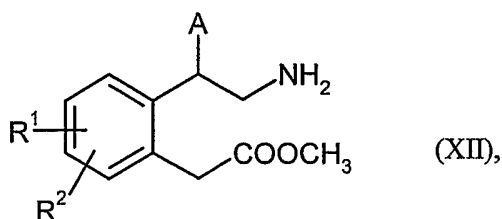
in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese mit Trimethylsilylchlorid in Methanol, vorzugsweise in einer Eintopf-Reaktion, zu Verbindungen der Formel (XI)



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

verestert, anschließend durch Hydrierung in Gegenwart eines Raney-Nickel-Katalysators oder durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Nickel- oder Kobalt(II)chlorid zu Verbindungen der Formel (XII)



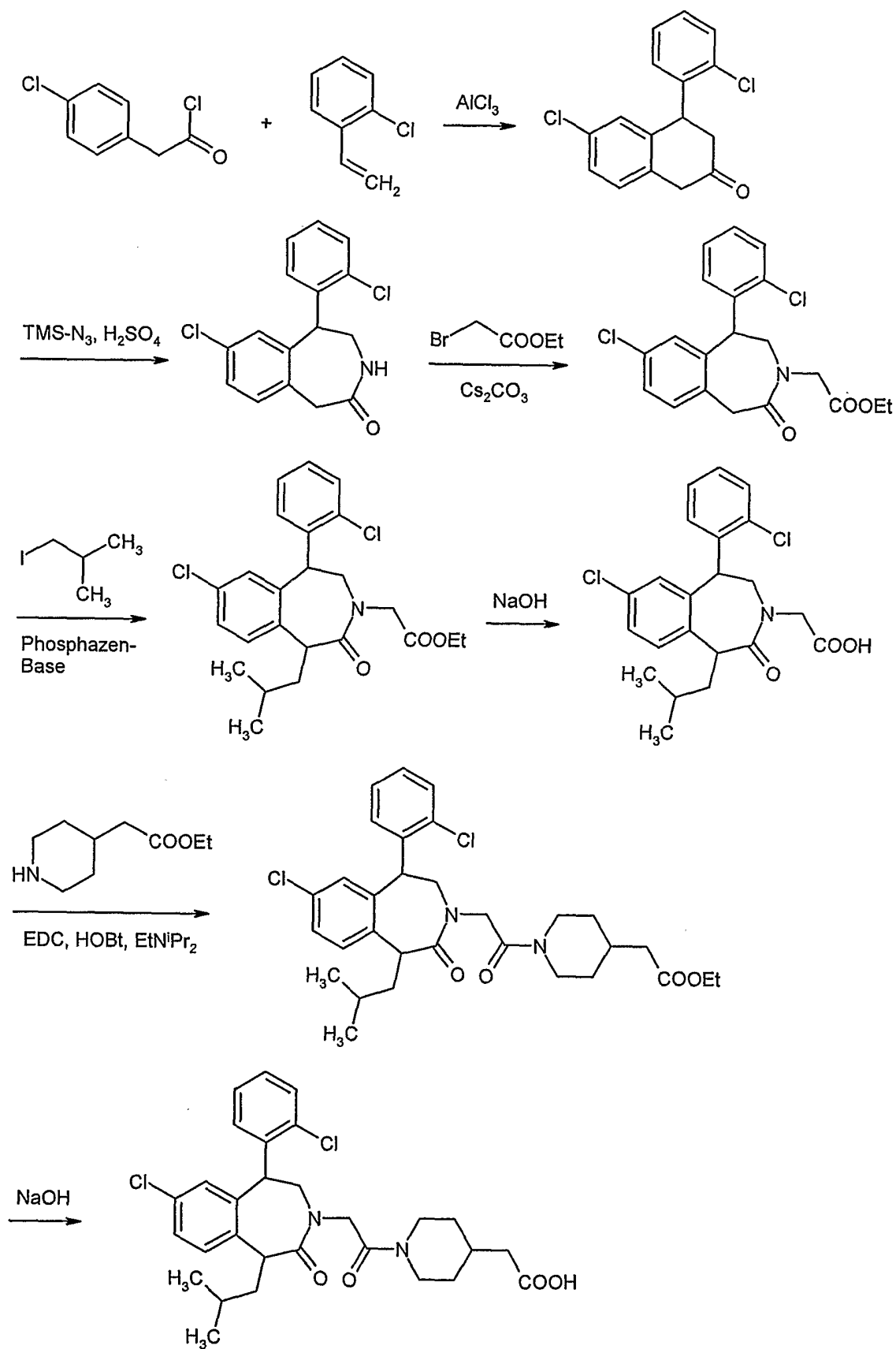
in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese dann durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, vorzugsweise in einer Eintopf-Reaktion, zu den Verbindungen der Formel (II) cyclisiert [vgl. auch Busacca et al., *Tetrahedron Lett.* 33 (2), 169 (1998)].

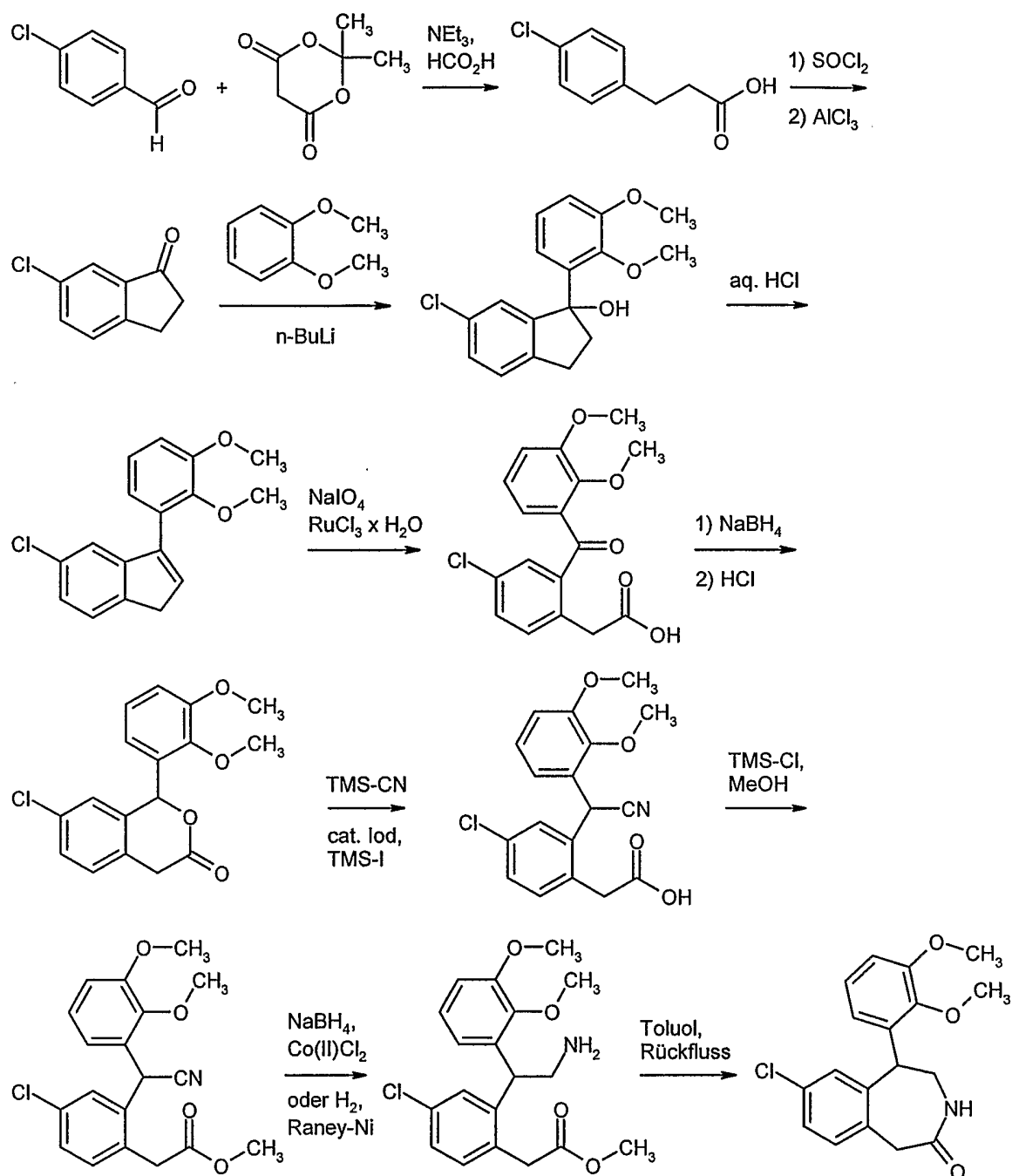
Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. G. Brancaccio et al., *J. Med. Chem.* 24, 998-1000 (1981); M. Shindo et al., *J. Org. Chem.* 66, 7818-7824 (2001); siehe auch Schema 2].

Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

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

Schema 1

Schema 2



[Abkürzungen: aq. = wässrig; Bu = Butyl; cat. = katalytisch; EDC = *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid; Et = Ethyl; HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Hydrat; Me = Methyl; ⁱPr = Isopropyl; TMS = Trimethylsilyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren der

Squalen-Synthase und inhibieren die Cholesterin-Biosynthese. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Senkung des Cholesterin-Spiegels und des Triglycerid-Spiegels im Blut. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die

5 erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (obesity) verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

10 Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

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

20 sondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidationshemmer oder anti-entzündlich wirkende Verbindungen. Kombinationen mit diesen Wirkstoffen eignen sich bevorzugt zur Behandlung von

25 Dyslipidämien, kombinierten Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien oder Hypertriglyceridämien.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herz-erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar sowie bei peripheren arteriellen Erkrankungen.

Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin,

30 Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin. Cholesterin-Absorptionshemmer sind z.B. Cholestyramine oder Ezetimibe; HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende oder Apolipoprotein

B-senkende Substanzen sind z.B. Fibrate, Niacin, PPAR-Agonisten, IBAT-, MTP- und CETP-Inhibitoren. Anti-entzündlich wirkende Verbindungen sind z.B. Aspirin.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist außerdem die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidämie, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus.

Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendami-state, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin. Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

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

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applika-
15 tionsformen verabreicht werden.

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

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

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

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

- 5 Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale 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 Poly-
10 ethylenglycole), 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.

- 15 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.

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

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und
25 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
30 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

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

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

A. Beispiele**Abkürzungen:**

| | |
|----------------|---|
| CI | chemische Ionisation (bei MS) |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| d. Th. | der Theorie (bei Ausbeute) |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| GC/MS | Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| h | Stunde(n) |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| LC/MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| min. | Minute(n) |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |
| THF | Tetrahydrofuran |

LC/MS-, GC/MS- und HPLC-Methoden:**5 Methode 1:**

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

Methode 2:

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

Methode 3:

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

Methode 4:

Instrument: Micromass GCT, GC 6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min \rightarrow 120°C, 16°C/min \rightarrow 250°C, 30°C/min \rightarrow 300°C (1.7 min halten).

Methode 5:

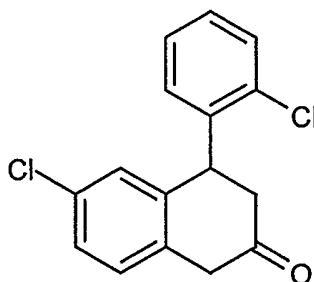
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B \rightarrow 0.5 min 2% B \rightarrow 4.5 min 90% B \rightarrow 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

15 Methode 6:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B \rightarrow 0.5 min 2% B \rightarrow 4.5 min 90% B \rightarrow 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-naphthalin-2-on



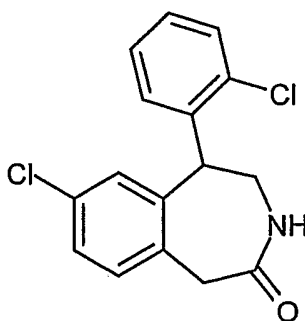
- 5 Unter Argonatmosphäre werden 1.59 g Aluminiumtrichlorid (7.93 mmol) in 80 ml Dichlormethan suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 1.50 g 4-Chlorphenyl-acetylchlorid (11.90 mmol) in 40 ml Dichlormethan versetzt. Bei 0°C wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 1.65 g 2-Chlorstyrol (11.90 mmol) in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf 300 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
- 10 Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Es werden 0.795 g (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.84-2.94 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 20.4, 1H), 3.73 (d, *J* = 20.4, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.8, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H).

- 15 LC/MS (Methode 1): *R*_t = 2.64 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 291 [M+H]⁺.

Beispiel 2A

7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on



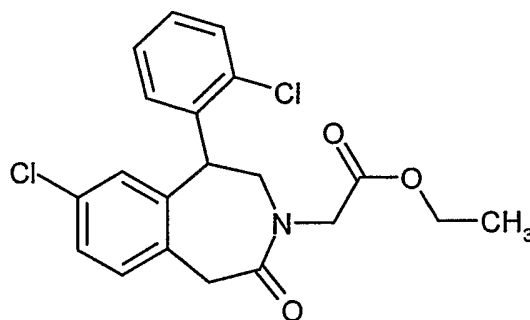
2.16 g der Verbindung aus Beispiel 1A (7.40 mmol) werden in 90 ml Dichlormethan gelöst und mit 7.4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 1.28 g Trimethylsilylazid (11.11 mmol) in 15 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 300 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/
5 Essigsäureethylester 2:3 → 1:2) gereinigt. Es werden 0.65 g (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.63-3.71 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 6.9 und 4.0, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

15 LC/MS (Methode 2): R_t = 2.44 min.; MS (ESIpos): m/z = 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 3A

[8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



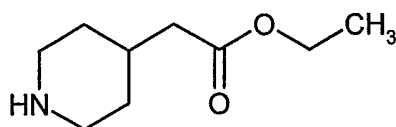
300 mg der Verbindung aus Beispiel 2A (0.98 mmol) werden in 6 ml Dimethylformamid gelöst und mit 638 mg Cäsiumcarbonat (1.96 mmol) versetzt. Es werden 220 μl Bromessigsäureethylester (327 mg, 1.96 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden 9 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 132 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, J = 7.2, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 3H), 4.11-4.28 (m, 4H), 5.03 (t, J = 5.8, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.70 min.; MS (ESIpos): m/z = 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Beispiel 4A

4-Piperidylelessigsäureethylester

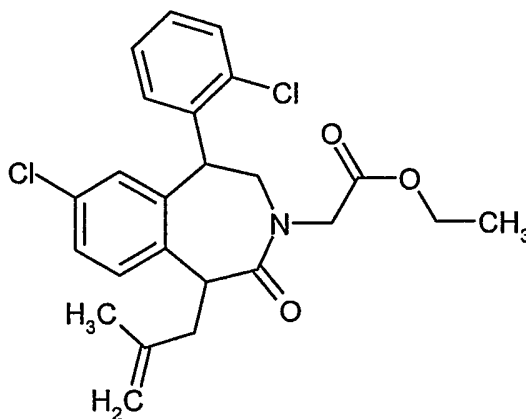


2.0 g 4-Pyridylelessigsäureethylester in 20 ml Ethanol werden mit 400 mg Palladium-Schwarz (20 Gew.-%) versetzt, mit 1 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und bei 3 bar über 2 Tage bei Raumtemperatur hydriert. Feststoffe werden über Kieselgur abgesaugt, und das Lösungsmittel des Filtrats wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 1 N Natronlauge auf pH 13 eingestellt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.21 g (58% d. Th.) des Produkts.

GC/MS (Methode 4): R_t = 5.93 min., m/z = 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 5A

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-(2-methylallyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



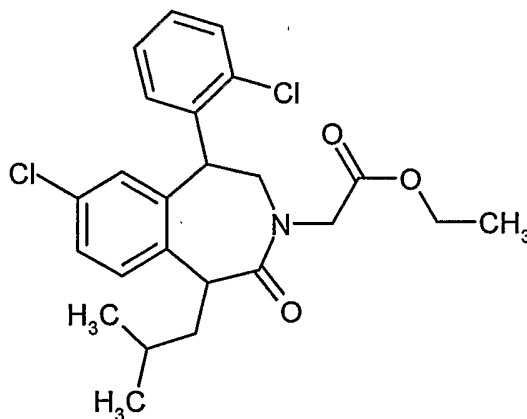
39 mg der Verbindung aus Beispiel 3A (0.10 mmol) und 30 μ l 3-Brom-2-methylpropen (41 mg, 0.30 mmol) werden in 550 μ l THF gelöst. Bei -78°C werden 75 μ l (0.15 mmol) einer 2 M Lösung von 1-*tert.*-Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2 λ^5 -4 λ^5 -catenadi(phosphazen) in THF zuge-
 5 tropft und die Reaktionsmischung 4.5 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml 1 M Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 27 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, J = 7.2, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 15.7 und 6.1, 1H), 2.97 (dd, J = 15.7 und 8.0, 1H), 3.78 (dd, J = 15.7 und 5.6, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.10-4.27 (m, 4H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 10.9 und 6.5, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.12 min.; MS (ESIpos): m/z = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Beispiel 6A

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure-
 ethylester



505 mg der Verbindung aus Beispiel 3A (1.29 mmol) werden in 5 ml THF gelöst. Bei -78°C
 20 werden 1.93 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert.*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in THF zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 0.45 ml 1-Iod-2-methylpropan (711 mg, 3.86 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 5 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

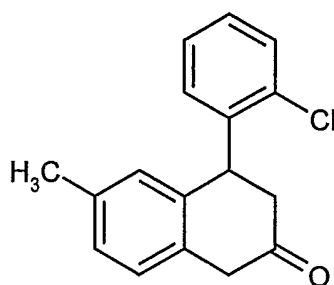
organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 149 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (d, J = 7.3, 3H), 1.02 (d, J = 6.9, 3H), 1.20 (t, J = 7.1, 3H), 1.67-1.84 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 3.55-4.28 (m, 6H), 4.39-4.50 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 1): R_t = 3.07 min.; MS (ESIpos): m/z = 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7A

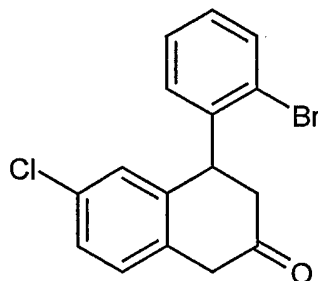
- 10 4-(2-Chlorphenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-1H-naphthalin-2-on



- Unter Argonatmosphäre werden 5.93 g Aluminiumtrichlorid (44.48 mmol) in 250 ml Dichlormethan suspendiert und bei -20°C mit einer Lösung von 5.00 g *p*-Tolyl-acetylchlorid (29.65 mmol) in 150 ml Dichlormethan versetzt. Bei -20°C wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 6.16 g 2-Chlorstyrol (44.48 mmol) in 350 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf 1000 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester 15:1) gereinigt. Es werden 4.80 g (60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.62 (d, J = 20.4, 1H), 3.72 (d, J = 20.4, 1H), 4.93 (t, J = 6.5, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.06-7.23 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 1H).

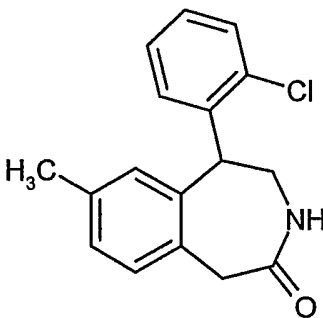
HPLC (Methode 5): R_t = 5.15 min.; MS (CI): m/z = 288 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 8A**4-(2-Bromphenyl)-6-chlor-3,4-dihydro-1H-naphthalin-2-on**

Unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 5.01 g Aluminiumtrichlorid (38.24 mmol) in 400 ml
5 Dichlormethan suspendiert und bei gleicher Temperatur mit einer Lösung von 4.82 g 4-Chlor-
phenyl-acetylchlorid (25.49 mmol) in 200 ml Dichlormethan versetzt. Bei 0°C wird innerhalb von
30 min eine Lösung von 7.00 g 2-Bromstyrol (38.24 mmol) in 500 ml Dichlormethan zugetropft.
Nach 10 min Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung auf 1000 ml Eiswasser gegeben und
dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natrium-
10 sulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromato-
graphie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 25:1 → 15:1) gereinigt. Es
werden 4.46 g (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (d, *J* = 7.0, 2H), 3.65 (d, *J* = 20.4, 1H), 3.74 (d, *J* = 20.4,
1H), 4.93 (t, *J* = 7.0, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* =
15 7.9, *J* = 1.2, 1H).

HPLC (Methode 5): *R*_t = 5.22 min.; MS (CI): *m/z* = 352 [M+NH₄]⁺.

Beispiel 9A**5-(2-Chlorphenyl)-7-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on**

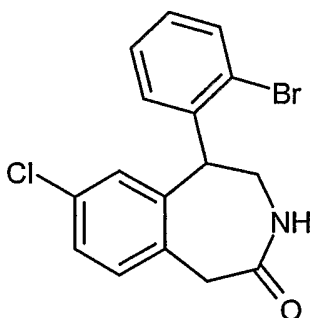
4.80 g der Verbindung aus Beispiel 7A (17.73 mmol) werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und mit 20.0 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 3.06 g Trimethylsilylazid (3.53 ml, 26.59 mmol) in 55 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 1500 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:3 → 1:2) gereinigt. Es werden 1.48 g (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.88 (d, J = 14.5, 1H), 3.97 (d, J = 14.5, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.54-5.64 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H).

HPLC (Methode 5): R_t = 4.51 min.; MS (CI): m/z = 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 10A

5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on



5.80 g der Verbindung aus Beispiel 8A (17.28 mmol) werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und mit 20.0 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 2.99 g Trimethylsilylazid (3.44 ml, 25.92 mmol) in 55 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 1500 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer

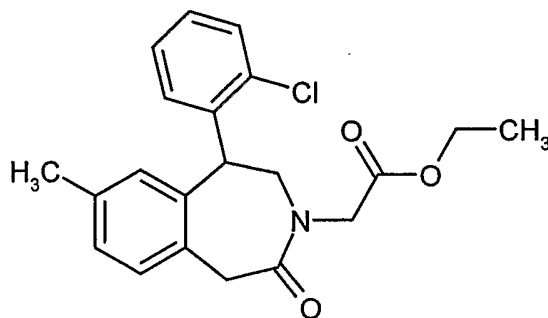
eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1 → 1:3) gereinigt. Es werden 1.59 g (24% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.62-3.69 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.91 (dd, *J* = 6.7, *J* = 3.9, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, *J* = 1.3, 1H).

HPLC (Methode 6): R_t = 4.63 min.; MS (CI): m/z = 367 [M+NH₄]⁺.

Beispiel 11A

[1-(2-Chlorphenyl)-8-methyl-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



10

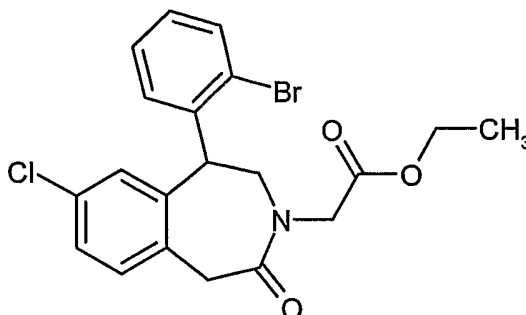
1400 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (4.90 mmol) werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 3192 mg Cäsiumcarbonat (9.80 mmol) versetzt. Es werden 1.09 ml Bromessigsäureethylester (1636 mg, 9.80 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 670 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.2, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 17.5, 1H), 3.85-4.18 (m, 6H), 4.22 (d, *J* = 17.5, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.67 min.; MS (ESIpos): m/z = 372 [M+H]⁺.

Beispiel 12A

[1-(2-Bromphenyl)-8-chlor-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester

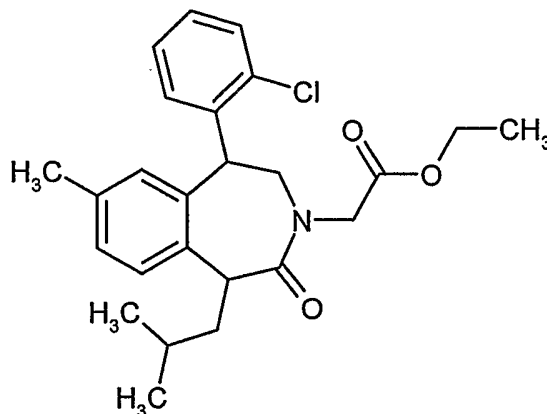


1500 mg der Verbindung aus Beispiel 10A (4.28 mmol) werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst
5 und mit 2788 mg Cäsiumcarbonat (8.56 mmol) versetzt. Es werden 0.95 ml Bromessigsäureethyl-
ester (1429 mg, 8.56 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht
gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsver-
dampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit
10 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 450 mg (24% d. Th.) der Titel-
verbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.08$ min.; MS (CI): $m/z = 453$ $[M+NH_4]^+$.

Beispiel 13A

[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure-
15 ethylester



660 mg der Verbindung aus Beispiel 11A (1.77 mmol) werden in 9.2 ml THF gelöst. Bei -78°C
werden 2.66 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert.*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-

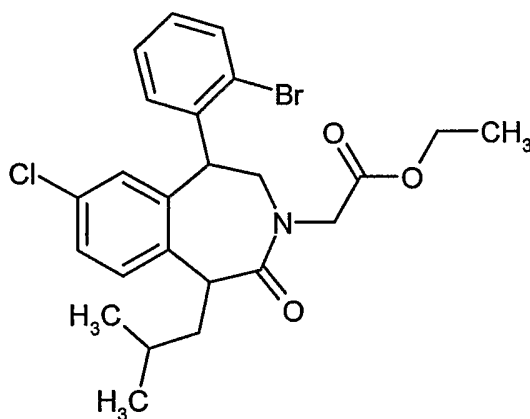
[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in *n*-Hexan zuge-
tropft und die Reaktionslösung für 45 min. bei -78°C gerührt. Es werden 490 mg 1-Iod-2-methyl-
propan (2.66 mmol) zugetropft und weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit
25 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die ver-
einigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand
wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient
20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 410 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, J = 6.2, 3H), 1.02 (d, J = 6.4, 3H), 1.20 (t, J = 7.2, 3H),
1.68-1.88 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.95-4.22 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7.2, 2H), 4.38-
4.43 (m, 1H), 5.04 (t, J = 7.4, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.10-7.20
(m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.21 min.; MS (ESIpos): m/z = 428 [M+H]⁺.

Beispiel 14A

[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure-
ethylester



440 mg der Verbindung aus Beispiel 12A (1.01 mmol) werden in 5.2 ml THF gelöst. Bei -78°C
werden 1.51 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert.*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-
[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in *n*-Hexan (1.51
mmol) zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 278 mg 1-Iod-
2-methylpropan (1.51 mmol) zugetropft und weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung
wird mit 14 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand

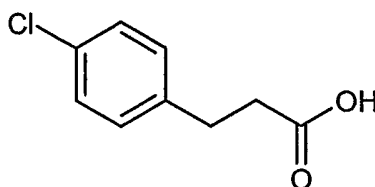
wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 200 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.66-1.87 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.83-4.19 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2, 2H), 4.23 (d, *J* = 17.4, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 7.6, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09-7.24 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, *J* = 1.4, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.24 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 492 [M+H]⁺.

Beispiel 15A

3-(4-Chlorphenyl)propionsäure



10

Zu 55.2 g Ameisensäure (45.3 ml, 1.20 mol) werden unter Kühlen und Rühren 48.2 g Triethylamin (67.2 ml, 0.48 mol) zugetropft. Zu diesem Gemisch werden bei Raumtemperatur 28.1 g 4-Chlorbenzaldehyd (0.20 mol), 28.8 g Meldrumsäure (0.20 mmol) und 100 ml DMF gegeben. Das Gemisch wird unter Rühren langsam auf 95°C erwärmt und für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 6 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und für 16 h bei 5°C gelagert. Die auskristallisierte Zielverbindung wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 32.4 g (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

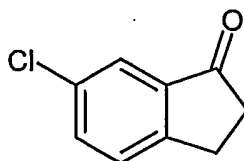
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.53 (t, *J* = 7.6, 3H), 2.80 (d, *J* = 7.6, 3H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 12.14 (br. s, 1H).

20

LC/MS (Methode 1): *R*_t = 1.75 min.; MS (ESI_{neg}): *m/z* = 183 [M-H]⁻.

Beispiel 16A

6-Chlorindan-1-on



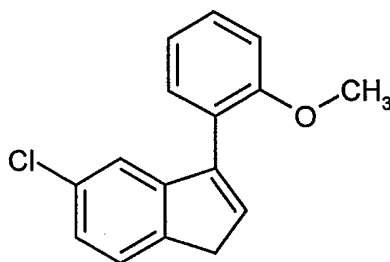
55.0 g der Verbindung aus Beispiel 15A (297.8 mmol) werden in 212.7 g Thionylchlorid (130 ml, 1788.5 mmol) suspendiert und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene rohe Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Hierfür werden 60.5 g des Säurechlorids (297.9 mmol) in 100 ml *n*-Heptan gelöst und portionsweise mit insgesamt 47.7 g Aluminiumtrichlorid (357.5 mmol) versetzt. Die Zugabe erfolgt derart, dass die Temperatur des Gemisches 25°C nicht überschreitet. Es wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch langsam auf 500 ml Eiswasser gegeben. Das Gemisch wird viermal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird bis auf 200 ml Restvolumen eingeeengt und für 16 h bei 5°C gelagert. Die auskristallisierte Zielverbindung wird abfiltriert, mit wenig *n*-Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es fallen 34.1 g (69% d. Th.) der Titelverbindung an.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.71-2.75 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.09 min.; MS (ESIpos): m/z = 167 [M+H]⁺.

Beispiel 17A

2-(5-Chlor-1*H*-inden-3-yl)phenyl-methylether



Unter Argonatmosphäre werden 88 ml einer 1 M Lösung von 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid in THF (88.0 mmol) vorgelegt und bei 0°C mit einer Lösung von 12.80 g 6-Chlorindan-1-on (73.45 mmol) aus Beispiel 16A in 60 ml THF tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und zur Aufarbeitung mit 200 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 400 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.10 g 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.53 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über

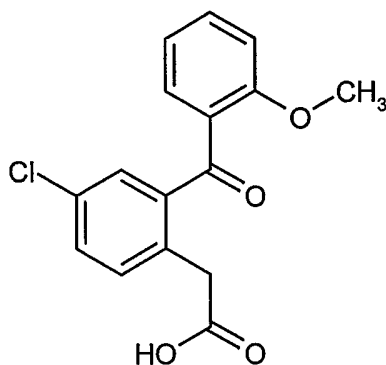
Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 150:1) gereinigt. Es werden 12.02 g (61% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.50 (d, *J* = 2.0, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.62 (t, *J* = 2.0, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.10 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 257 [M+H]⁺.

Beispiel 18A

[4-Chlor-2-(2-methoxybenzoyl)phenyl]essigsäure



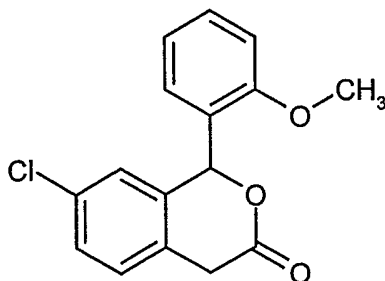
10 12.02 g der Verbindung aus Beispiel 17A (44.76 mmol) werden mit 120 ml Acetonitril, 120 ml Hexan und 180 ml Wasser versetzt. Es werden 39.25 g Natriumperodat (183.51 mmol) sowie 0.18 g Ruthenium(III)chlorid-Hydrat (0.81 mmol) hinzugefügt und das Gemisch für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit einer 5%-igen wässrigen Trifluoressigsäure-Lösung angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten
15 organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung bei 5°C für 16 h gelagert. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 5.12 g (38% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H).

LC/MS (Methode 1): *R*_t = 1.97 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 305 [M+H]⁺.

Beispiel 19A

7-Chlor-1-(2-methoxyphenyl)-1,4-dihydro-3H-isochroman-3-on



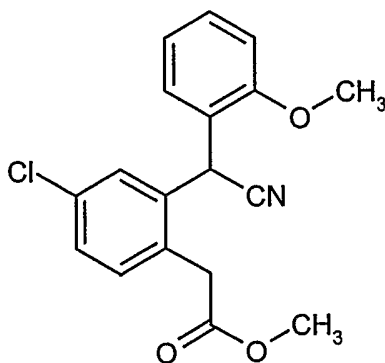
898 mg der Verbindung aus Beispiel 18A (2.95 mmol) werden in 25 ml Ethanol gelöst. Es werden
5 167 mg Natriumborhydrid (4.42 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h lang bei
Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml 20%-iger Salzsäure versetzt, mit
Wasser verdünnt, die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibende
wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden
über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rück-
10 stand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1)
gereinigt. Es werden 712 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.98-7.05
(m, 2H), 7.17-7.32 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 1): R_t = 2.35 min.; MS (ESIpos): m/z = 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Beispiel 20A**

Methyl {4-chlor-2-[cyano(2-methoxyphenyl)methyl]phenyl}acetat



2.462 g der Verbindung aus Beispiel 19A (8.53 mmol) werden in 85 ml Ethanol gelöst und mit
1.015 g Trimethylsilylcyanid (10.23 mmol) sowie 0.108 g Iod (0.43 mmol) versetzt. Die Reak-

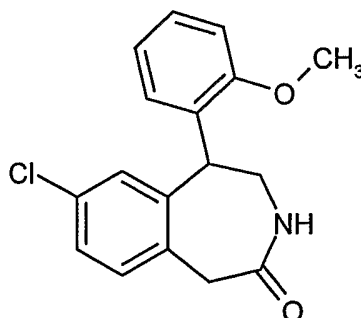
tionsmischung wird bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt und dann erneut mit 0.443 mg Trimethylsilylcyanid (4.26 mmol) sowie 0.108 g Iod (0.43 mmol) versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Wasser sowie 30 ml Acetonitril hinzugefügt, die Mischung 20 min bei 40°C gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 60 ml
5 Methanol gelöst, tropfenweise mit 1.947 g Trimethylsilylchlorid (17.92 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 1.20 g (43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (d, *J* = 16.0, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 16.0, 1H), 3.85
10 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 4H), 7.49-7.50 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 2.66 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 330 [M+H]⁺.

Beispiel 21A

7-Chlor-5-(2-methoxyphenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on



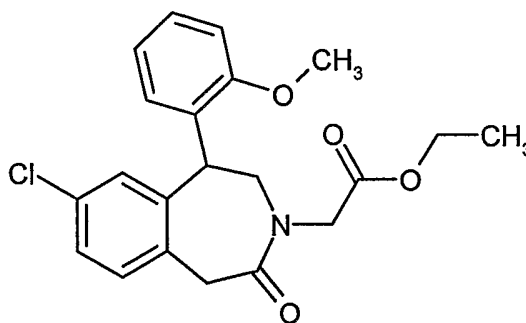
15 201 mg der Verbindung aus Beispiel 20A (0.61 mmol) werden in 30 ml Ethanol gelöst, in einer Hydrierapparatur vorgelegt und mit wasserfreiem Raney-Nickel versetzt. Der Katalysator wurde zuvor durch mehrmaliges Waschen von 1.0 ml einer 50%-igen wässrigen Raney-Nickel-Suspension mit Ethanol gewonnen. Es wird für 2.5 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator unter Argonatmosphäre abfiltriert, dreimal mit Ethanol
20 gewaschen und die vereinigten Filtrate eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Toluol gelöst und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 55 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (t, *J* = 6.3, 2H), 3.82 (d, *J* = 14.6, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (d, *J* = 14.6, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.3, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 7.4, *J* = 1.1, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.10-7.11 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.29$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 302$ $[M+H]^+$.

Beispiel 22A

Ethyl [8-chlor-1-(2-methoxyphenyl)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]acetat



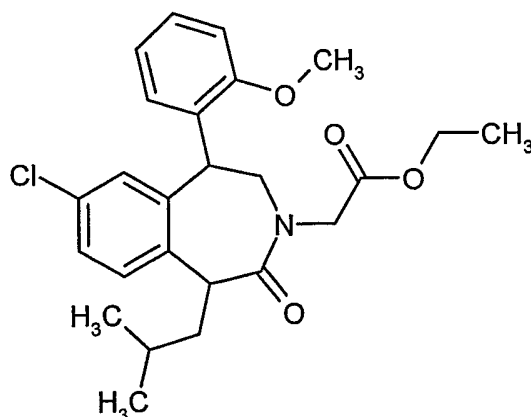
- 5 254 mg der Verbindung aus Beispiel 21A (0.84 mmol) werden in 5 ml DMF gelöst und mit 549 mg Cäsiumcarbonat (1.68 mmol) sowie 190 μ l Bromessigsäureethylester (281 mg, 1.68 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden 6 ml Wasser zugegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das
- 10 Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 254 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.2$, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.79-4.05 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.83-4.86 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H).

- 15 LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.59$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 388$ $[M+H]^+$.

Beispiel 23A

Ethyl [7-chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]-acetat



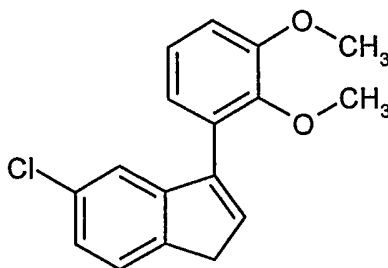
134 mg der Verbindung aus Beispiel 22A (0.35 mmol) werden in 1.35 ml THF gelöst. Bei -78°C werden 0.52 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-(tris(dimethylamino)phosphoranyliden)amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphasphazadien (P₄-*t*-Bu; 328 mg, 0.52 mmol) in *n*-Hexan zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 191 mg 1-Iod-2-methylpropan (1.04 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 87 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, J = 6.8, 3H), 1.03 (d, J = 7.2, 3H), 1.19 (t, J = 7.2, 3H), 1.61-1.85 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 3.68-4.28 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.2, 2H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 10.2, J = 6.4, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.10-7.27 (m, 3H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.10 min.; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]⁺.

Beispiel 24A

5-Chlor-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1*H*-inden



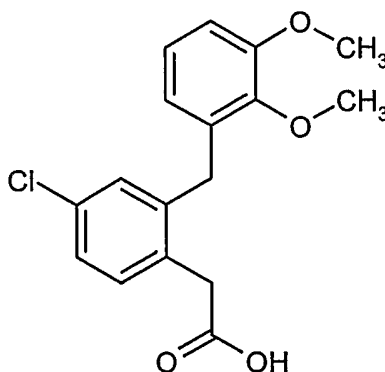
Unter Argonatmosphäre werden 45.9 ml Veratrol (49.78 g, 360.1 mmol) in 240 ml THF gelöst und bei -78°C mit 236.2 ml einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in THF (377.7 mmol) tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird auf -60°C abgekühlt und 30.0 g der Verbindung aus Beispiel 16A (180.1 mmol), gelöst in 150 ml THF, zugetropft. Innerhalb von 3 h wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, dann mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) aufgereinigt. Das Rohprodukt [6-Chlor-1-(2,3-dimethoxyphenyl)indan-1-ol] wird in 1 l Dichlormethan gelöst, mit 75 mg 4-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.39 mmol) versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Es werden 10.5 g (20% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (d, *J* = 1.8, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.66 (t, *J* = 1.8, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, *J* = 7.5, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.9, *J* = 2.0, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.00 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 287 [M+H]⁺.

20 Beispiel 25A

[4-Chlor-2-(2,3-dimethoxybenzyl)phenyl]essigsäure



Es werden 701.6 mg Natriumperiodat (3.28 mmol) und 3.6 mg Ruthenium(III)chlorid-Monohydrat (0.02 mmol) in 3 ml Wasser vorgelegt. Es werden 229.4 mg der Verbindung aus Beispiel 24A (0.80 mmol), gelöst in 2 ml Tetrachlorkohlenstoff, zugegeben, 2 ml Acetonitril hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch

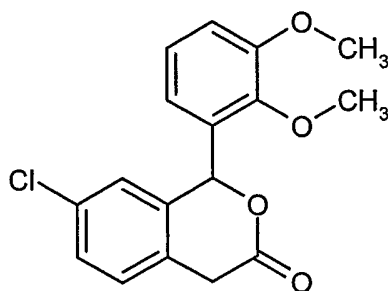
auf 20 ml einer 5%-igen wässrigen Trifluoressigsäure-Lösung gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 5 ml Essigsäureethylester sowie 2 ml *n*-Heptan verrührt und für 3 h bei 5°C gelagert. Das abgeschiedene Produkt wird abfiltriert, mit *n*-Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 119.0 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, 3H), 3.90 (s, 5H), 7.05 (dd, *J* = 6.4, *J* = 2.8, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, *J* = 2.1, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.19 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 335 [M+H]⁺.

10 **Beispiel 26A**

7-Chlor-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1,4-dihydro-3*H*-isochroman-3-on



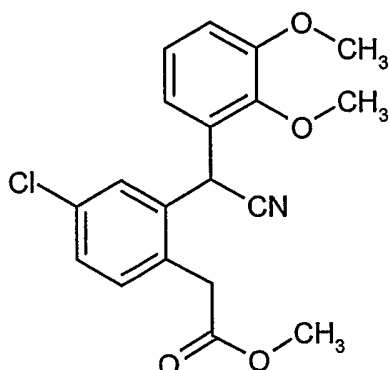
1.607 g der Verbindung aus Beispiel 25A (4.80 mmol) werden in 48 ml Ethanol gelöst. Es werden 0.182 g Natriumborhydrid (4.80 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 120 ml 10%-iger Salzsäure hinzugefügt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt, bis nur eine wässrige Phase zurückbleibt. Das Produkt scheidet sich dabei ab. Durch Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur wird die Fällung vervollständigt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.319 g (86% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.5, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, *J* = 2.0, 1H).

LC/MS (Methode 1): R_t = 2.28 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 319 [M+H]⁺.

Beispiel 27A

Methyl {4-chlor-2-[cyano(2,3-dimethoxyphenyl)methyl]phenyl}acetat



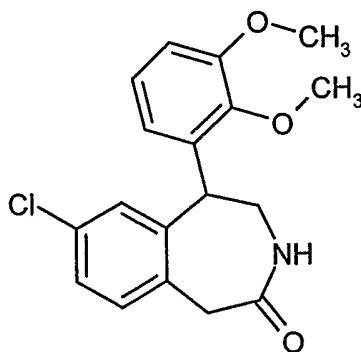
Unter Argonatmosphäre werden 1.478 g mg der Verbindung aus Beispiel 26A (4.64 mmol) in 35
5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 552 mg Trimethylsilylcyanid (5.56 mmol) sowie 59 mg
Iod (0.23 mmol) versetzt. Bei 0°C werden 46 mg Iodtrimethylsilan (0.23 mmol) zugetropft und das
Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 139 mg Iodtrimethylsilan
(0.69 mmol) hinzugefügt und für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung
wird mit 20 ml Methanol versetzt, 15 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann am Rotations-
10 verdampfer eingengt. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol gelöst, mit 151 mg Chlortrimethyl-
silan (1.39 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird
am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand über Chromatographie an Kieselgel (Lauf-
mittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Es werden 902 mg (54% d. Th.) der Titel-
verbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 (d, *J* = 15.8), 3.65 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 15.8, 1H), 3.73 (s,
3H), 3.87 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.1, 1H), 7.20 (d,
J = 8.3, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, *J* = 2.1, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.2, 1H).

LC/MS (Methode 2): *R*_t = 2.65 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 360 [M+H]⁺.

Beispiel 28A

20 7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on



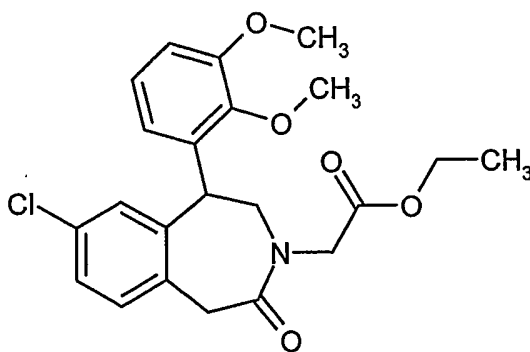
118 mg der Verbindung aus Beispiel 27A (0.33 mmol) werden in 2.3 ml Methanol gelöst und mit 156 mg Cobalt(II)chlorid-Hexahydrat (0.66 mmol) versetzt. Unter Rühren werden bei 0°C innerhalb von 10 min. portionsweise 133 mg Natriumborhydrid (3.51 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min. bei 0°C sowie 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 7 ml 1 N Salzsäure zugegeben und die Mischung gerührt, bis eine homogene Lösung entsteht. Die Lösung wird mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird in 10 ml Toluol gelöst und für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 42 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.53-3.62 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 14.5, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (d, *J* = 14.5, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.3, *J* = 4.7, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.2, *J* = 1.2, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.11-7.12 (m, 2H).

LC/MS (Methode 1): *R*_t = 2.03 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 332 [M+H]⁺.

Beispiel 29A

Ethyl [8-chlor-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl]acetat



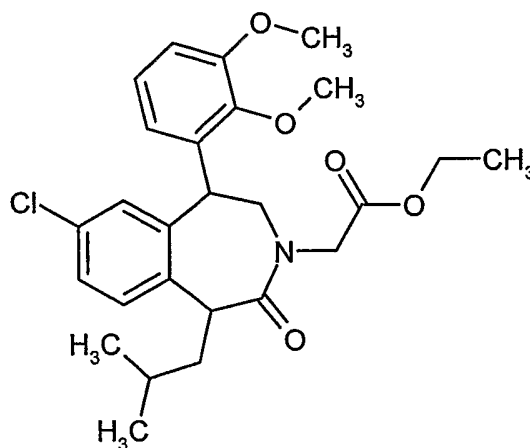
451 mg der Verbindung aus Beispiel 28A (1.36 mmol) werden in 8 ml DMF gelöst und mit 885 mg Cäsiumcarbonat (2.72 mmol) sowie 300 µl Bromessigsäureethylester (454 mg, 2.72 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 418 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, *J* = 7.1, 3H), 3.56-3.80 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.10-4.35 (m, 5H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.2, *J* = 1.4, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H).

LC/MS (Methode 2): *R*_t = 2.56 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 418 [M+H]⁺.

Beispiel 30A

Ethyl [7-chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl]acetat



94 mg der Verbindung aus Beispiel 29A (0.22 mmol) werden in 0.90 ml THF gelöst. Bei -78°C werden 0.34 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert*.-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-(tris(dimethylamino)phosphoranyliden)amino-1λ⁵,3λ⁵,5λ⁵-1,4-triphasphazadien (P₄-*t*-Bu; 213 mg, 0.34 mmol) in *n*-Hexan zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 124 mg 1-Iod-2-methylpropan (0.67 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der

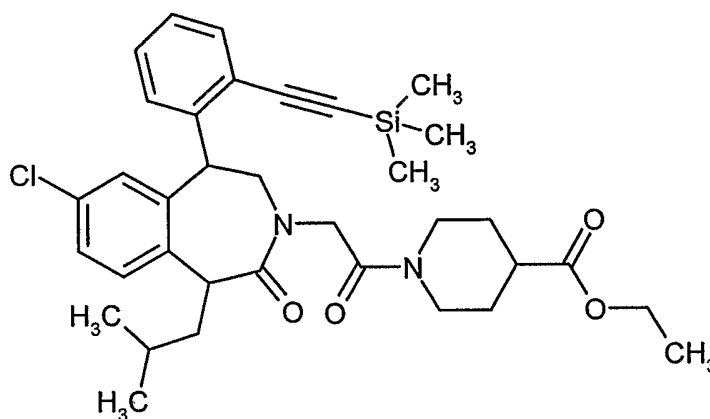
Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 53 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.6, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.45-4.75 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.21 (d, *J* = 17.4, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 3.12 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 474 [M+H]⁺.

Beispiel 31A

1-[(7-Chlor-1-isobutyl-2-oxo-5-{2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)acetyl]piperidin-4-carbonsäureethylester



100 mg der Verbindung aus Beispiel 22 (0.166 mmol) werden in 6 ml DMF/Triethylamin (5:1) gelöst. Es werden 12 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (0.017 mmol), 9 mg Kupfer(I)iodid (0.05 mmol) sowie 183 mg Tetra-*n*-butylammoniumiodid (0.497 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 5 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 94 µl Trimethylsilylacetylen (65 mg, 0.662 mmol) zugegeben und das Gemisch 16 h bei 85°C gerührt. Es werden erneut 12 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (0.017 mmol), 9 mg Kupfer(I)iodid (0.05 mmol) sowie 188 µl Trimethylsilylacetylen (130 mg, 1.324 mmol) zugegeben und das Gemisch für weitere 16 h bei 85°C gerührt. Weitere 282 µl Trimethylsilylacetylen (195 mg, 1.986 mmol) werden zugegeben und das Gemisch erneut für 16 h bei 85°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan versetzt, mit 1 N Salzsäure gewaschen, über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 13 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

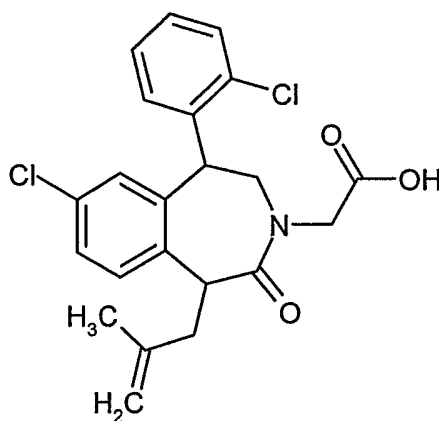
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.29 (s, 9H), 0.99-1.03 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.1, 3H), 1.56-1.93 (m, 6H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.77-3.06 (m, 2H), 3.54-4.32 (m, 6H), 4.14 (t, J = 7.1, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 1H).

- 5 LC/MS (Methode 1): R_t = 3.27 min.; MS (ESIpos): m/z = 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

- 10 [7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-(2-methylallyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure



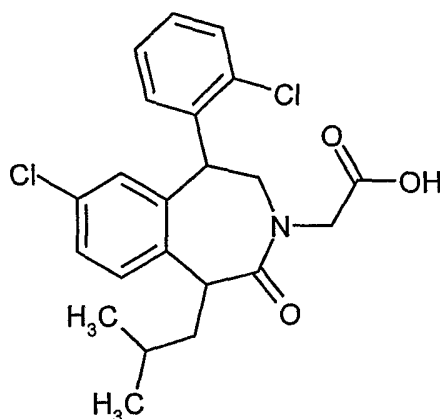
- 21 mg der Verbindung aus Beispiel 5A (0.05 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 70 μl 1 M Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 5 ml 1 M Salzsäure zugegeben und die Mischung dreimal mit Dichlormethan
15 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 11 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (dd, J = 16.0 und 6.5, 1H), 2.95 (dd, J = 16.0 und 8.2, 1H),
20 3.78-4.06 (m, 2H), 4.09-4.29 (m, 2H), 4.64 (d, J = 7.5, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.07 (dd, 10.1 und 6.1, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.68 min.; MS (ESIpos): m/z = 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 2

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure

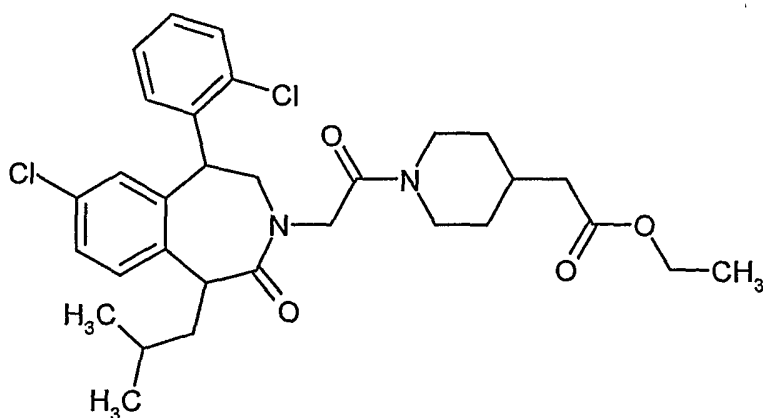


62 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.14 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst
 5 und mit 210 µl 1 M Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raum-
 temperatur gerührt. Es werden 5 ml 1 M Salzsäure zugegeben und die Mischung dreimal mit
 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat ge-
 trocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC
 (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden
 10 49 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.65$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3

(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-
 piperidin-4-yl)-essigsäureethylester

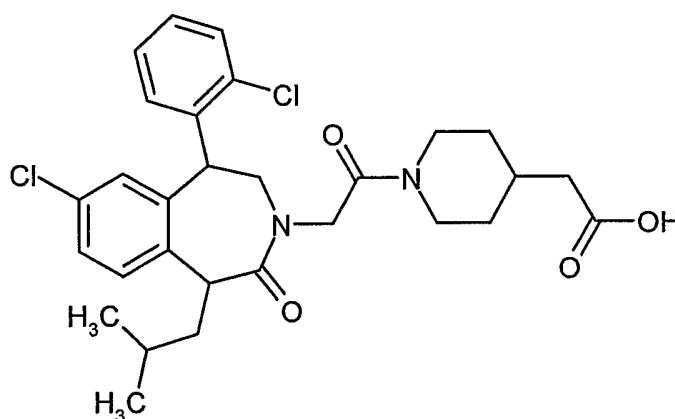


- 47 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 35 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (0.17 mmol), 18 mg 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Hydrat (0.13 mmol), 26 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0.13 mmol) und 22 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.17 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 34 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.04$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

10 Beispiel 4

(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

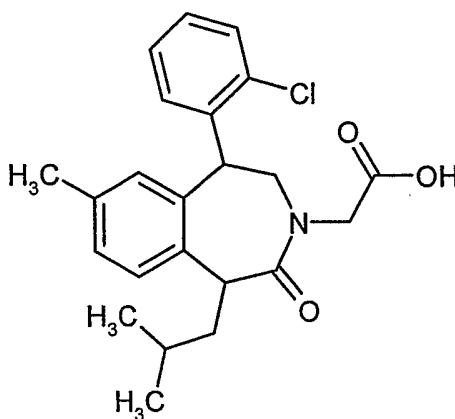


- 30 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.05 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst. Es werden 80 μ l 1 M Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird mit 1 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 25 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.76$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase werden die Enantiomeren getrennt (Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, Säule 250 x 20 mm; Eluent: *iso*-Hexan/Ethanol 65:35; Fluss: 20 ml/min; Detektion: UV 220 nm):

Enantiomer 4-1: $R_t = 10.2$ min.Enantiomer 4-2: $R_t = 24.0$ min.5 Beispiel 5

[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure



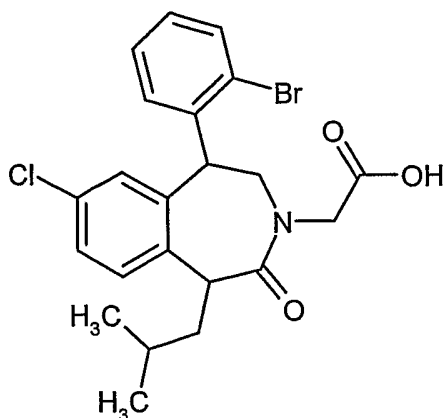
385 mg der Verbindung aus Beispiel 13A (0.90 mmol) werden in 12 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 3 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Raum-
10 temperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 355 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.2$, 3H), 1.01 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H),
15 2.15-2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.96-4.14 (m, 3H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.98-5.01 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H).

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.11$ min.

Beispiel 6

[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure



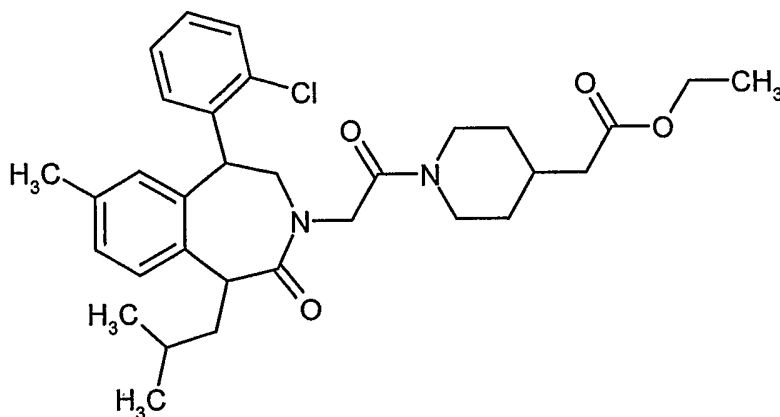
185 mg der Verbindung aus Beispiel 14A (0.38 mmol) werden in 6 ml THF/Methanol (1:1) gelöst und mit 1 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit
 5 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es werden 172 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.67-1.82 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 17.4, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 5.02 (t, *J* = 7.1,
 10 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, *J* = 1.1, 1H).

HPLC (Methode 6): *R*_t = 5.21 min.; MS (CI): *m/z* = 464 [M+H]⁺.

Beispiel 7

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäureethylester

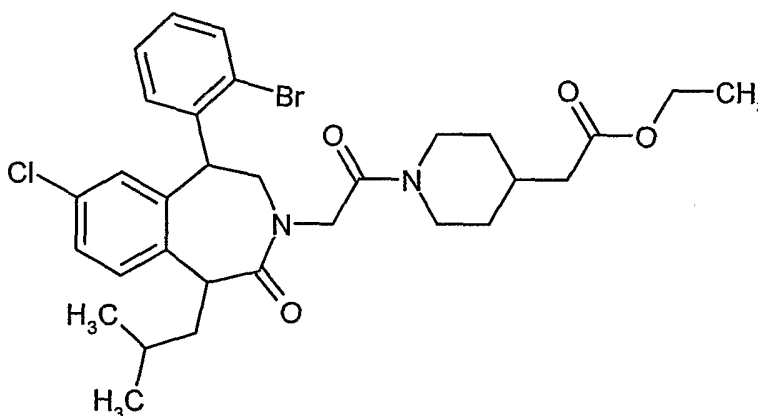


340 mg der Verbindung aus Beispiel 5 (0.85 mmol) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 388 mg *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (1.02 mmol) sowie 177 µl Diisopropylethylamin (132 mg, 1.02 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 212 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (1.02 mmol) und weitere 353 µl Diisopropylethylamin (264 mg, 2.04 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann direkt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 300 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.54$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 8**

(1-{2-[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäureethylester

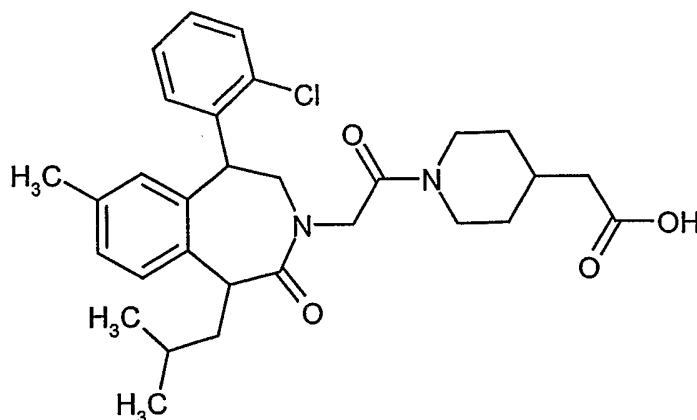


150 mg der Verbindung aus Beispiel 6 (0.32 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 147 mg *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (0.39 mmol) sowie 67 µl Diisopropylethylamin (50 mg, 0.39 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 80 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (0.39 mmol) und weitere 135 µl Diisopropylethylamin (100 mg, 0.77 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann direkt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 130 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.24$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 618$ $[M+H]^+$.

Beispiel 9

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

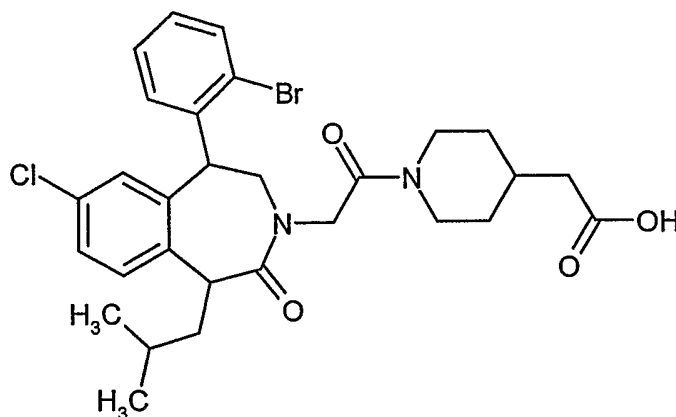


- 5 300 mg der Verbindung aus Beispiel 7 (0.54 mmol) werden in 6 ml Methanol gelöst. Es werden 1.5 ml 2 N Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer
- 10 HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 200 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.03$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$.

Beispiel 10

- (1-{2-[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 15

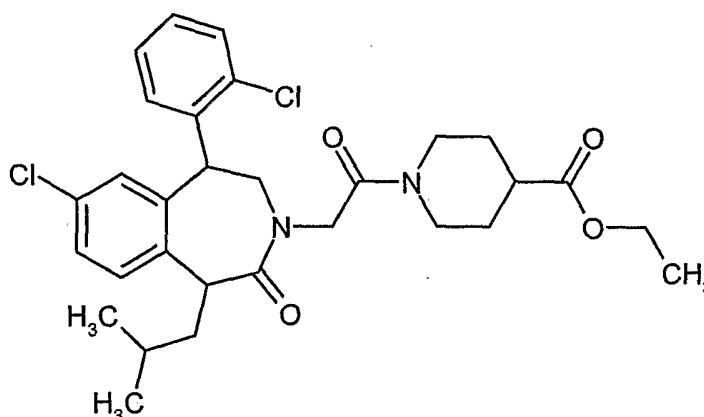


110 mg der Verbindung aus Beispiel 8 (0.18 mmol) werden in 6 ml Dioxan/Methanol (1:1) gelöst. Es werden 1.0 ml 1 N Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 105 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.17$ min.

Beispiel 11

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*a*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäureethylester



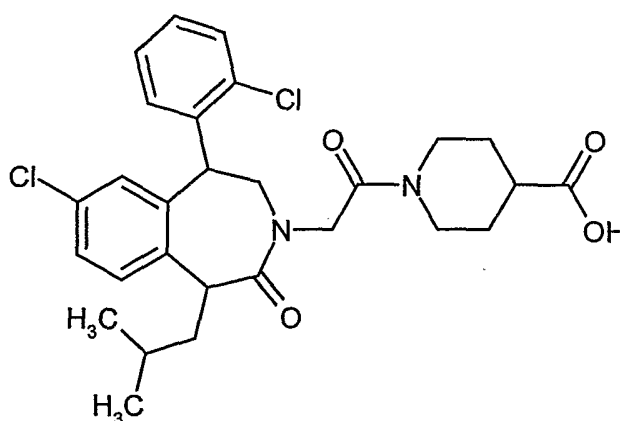
45 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) und 18 mg Piperidin-4-carbonsäureethylester (0.11 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 21 mg Cyanophosphonsäurediethylester (0.12 mmol) sowie 22 μ l Triethylamin (16 mg, 0.16 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) aufgereinigt. Es werden 22 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.2$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.46-1.91 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.79-3.06 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 7.1$, 3H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.40-7.42 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.15$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

Beispiel 12

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

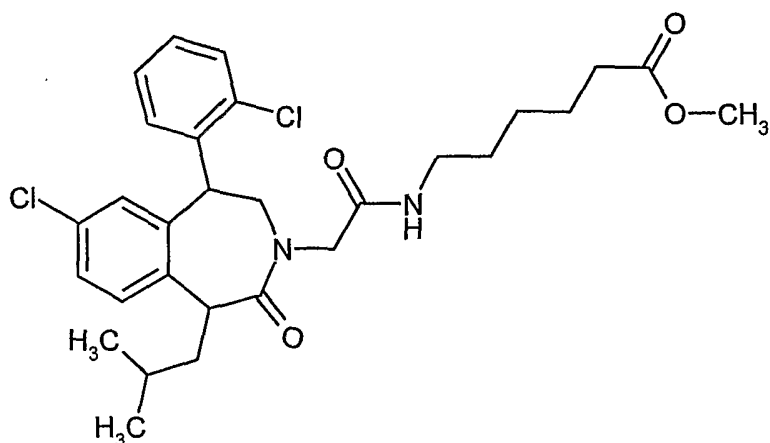
18 mg der Verbindung aus Beispiel 11 (0.11 mmol) werden in Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 50 μ l 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und 20 min. gerührt, wobei das Produkt als Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 11.7 mg
10 (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.1$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.54-1.97 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.85-4.53 (m, 6H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 1H).

15 LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.70$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

Beispiel 13

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-hexansäuremethylester



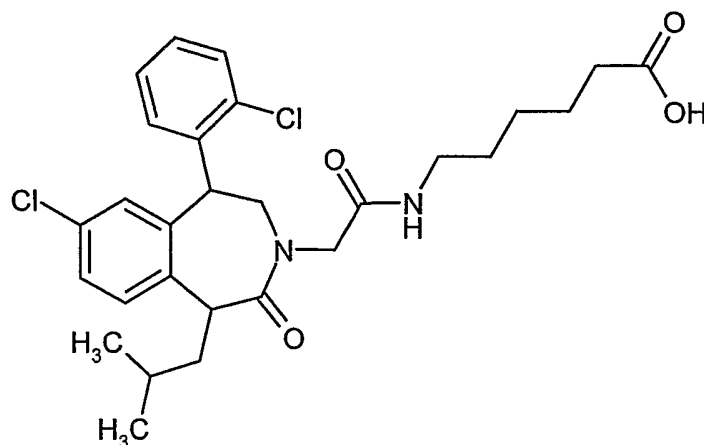
45 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) und 20 mg 6-Aminohexansäuremethylester-Hydrochlorid (0.11 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 21 mg Cyano-phosphonsäurediethylester (0.12 mmol) sowie 40 µl Triethylamin (27 mg, 0.27 mmol) versetzt.
 5 Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethyl-ester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rück-stand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient
 10 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 36 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.15-1.36 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 7.6, 2H), 3.01-3.20 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 15.1, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, *J* = 6.4, 1H), 5.92-5.98 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H),
 15 7.42 (dd, *J* = 7.6, *J* = 1.9, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.04 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 547 [M+H]⁺.

Beispiel 14

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-hexansäure



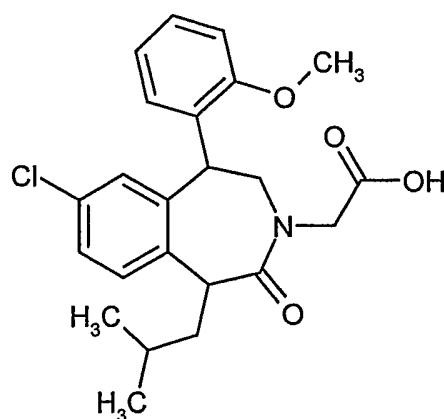
32 mg der Verbindung aus Beispiel 13 (0.06 mmol) werden in Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 90 μ l 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 27 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 6.1, 3H), 1.02 (d, J = 6.1, 3H), 1.18-1.38 (m, 5H), 1.58 (sept, J = 7.3, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.23 (t, J = 7.3, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.24 (d, J = 14.9, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.42 (dd, J = 7.6, J = 1.5, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.68 min.; MS (ESIpos): m/z = 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 15

[7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]essigsäure



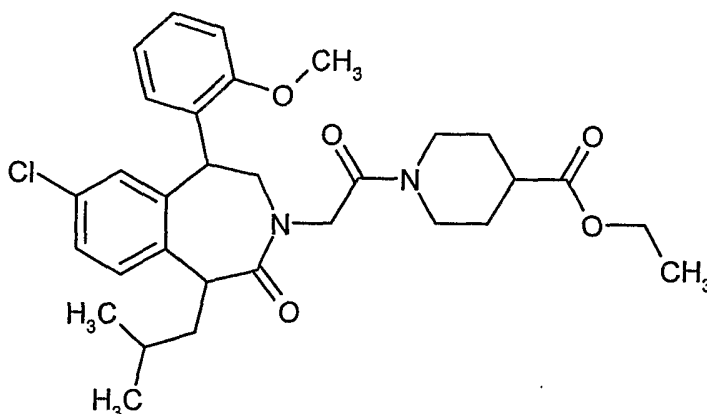
85 mg der Verbindung aus Beispiel 23A (0.19 mmol) werden in 3.5 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 0.29 ml 1 N Natronlauge (0.29 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 5 ml 1 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es werden 80 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99-1.02 (m, 6H), 1.64-1.80 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.08-4.23 (m, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.80 (dd, *J* = 9.5, *J* = 6.2, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.86-9.94 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H).

LC/MS (Methode 1): *R*_t = 2.49 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 416 [M+H]⁺.

Beispiel 16

Ethyl 1-{[7-chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl]acetyl}piperidin-4-carboxylat



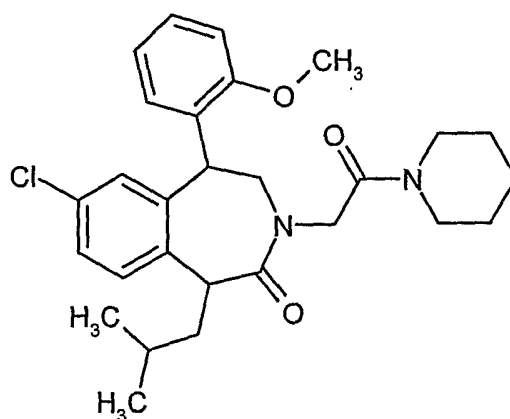
53 mg der Verbindung aus Beispiel 15 (0.13 mmol) sowie 21 mg Piperidin-4-carbonsäureethylester (0.13 mmol) werden in 1.9 ml Dimethylformamid gelöst und mit 25 mg Cyanophosphonsäurediethylester (0.14 mmol) sowie 30 µl Triethylamin (19 mg, 0.19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 52 mg (74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.95-0.99 (m, 6H), 1.17 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.29-1.67 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.02-4.39 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 7.3, 2H), 4.69-4.77 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.4, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.04 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 555 [M+H]⁺.

Beispiel 17

7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on



10

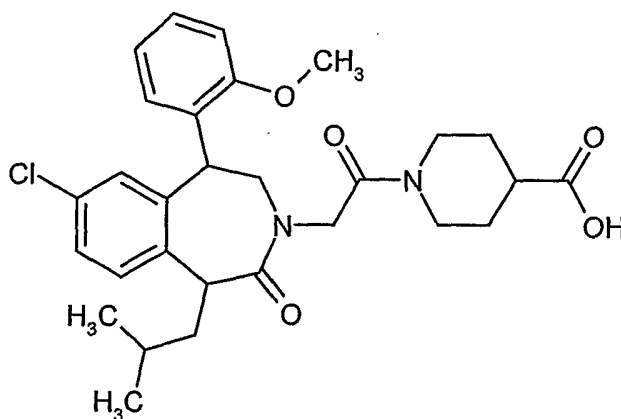
25 mg der Verbindung aus Beispiel 15 (0.06 mmol) und 6 mg Piperidin (0.06 mmol) werden in 1.0 ml Dimethylformamid gelöst und mit 12 mg Cyanophosphorsäurediethylester (0.07 mmol) sowie 13 µl Triethylamin (9 mg, 0.09 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 16 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5, 3H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.63-1.80 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79-4.34 (m, 4H), 4.64 (br. s, 1H), 4.76 (dd, *J* = 10.6, *J* = 7.0, 1H), 6.86-6.95 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 3H).

LC/MS (Methode 2): *R*_t = 3.04 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 483 [M+H]⁺.

Beispiel 18

1-{[7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]-acetyl}piperidin-4-carbonsäure



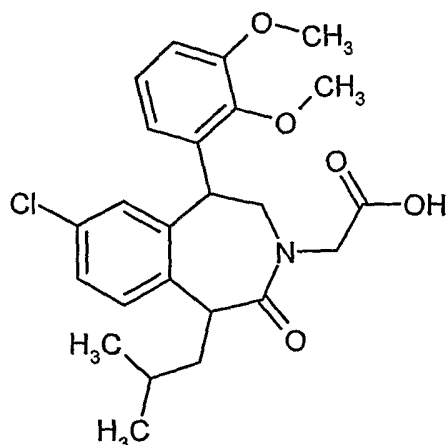
- 5 46 mg der Verbindung aus Beispiel 16 (0.08 mmol) werden in 2.5 ml Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 120 µl 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 30 mg (69% d. Th.) der Titelver-
- 10 bindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.51-1.83 (m, 5H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.79-3.03 (m, 2H), 3.62-4.43 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 4H), 7.09-7.25 (m, 3H).

- 15 LC/MS (Methode 2): *R*_t = 2.61 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 527 [M+H]⁺.

Beispiel 19

[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]-essigsäure



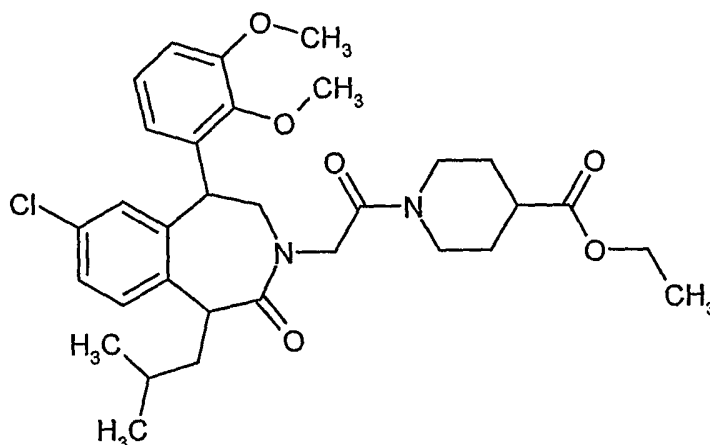
73 mg der Verbindung aus Beispiel 30A (0.15 mmol) werden in 3.5 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 0.23 ml 1 N Natronlauge (0.23 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 5 ml 1 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit
 5 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 69 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.96 (d, *J* = 6.2, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.01-4.14 (m, 2H), 4.33-4.42 (m,
 10 1H), 4.69 (dd, *J* = 12.0, *J* = 7.1, 1H), 4.74-4.79 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 2H), 12.55 (br. s, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.67 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 446 [M+H]⁺.

Beispiel 20

Ethyl 1-{[7-chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-
 15 3-yl]acetyl}piperidine-4-carboxylat



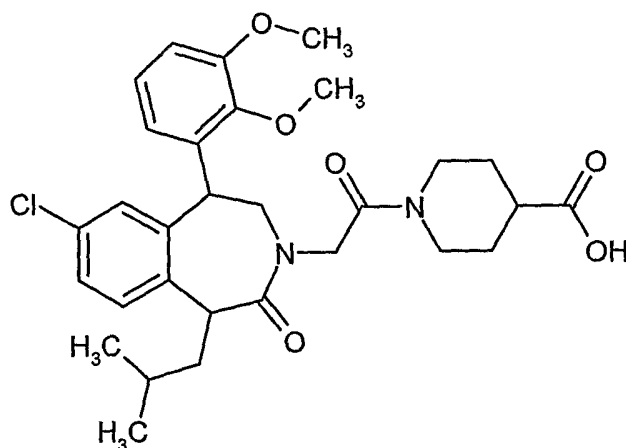
69 mg der Verbindung aus Beispiel 19 (0.15 mmol) und 26 mg Piperidin-4-carbonsäureethylester (0.16 mmol) werden in 2.5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 30 mg Cyanophosphonsäurediethylester (0.17 mmol) sowie 32 µl Triethylamin (23 mg, 0.23 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 62 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.29-1.94 (m, 6H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.76-3.07 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.53-4.55 (m, 6H), 3.86 (m, 3H), 4.13 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.96-7.20 (m, 4H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 3.04 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 585 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 21**

1-[[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl]-acetyl]piperidin-4-carbonsäure



64 mg der Verbindung aus Beispiel 20 (0.11 mmol) werden in 3.3 ml Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 165 µl 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1%

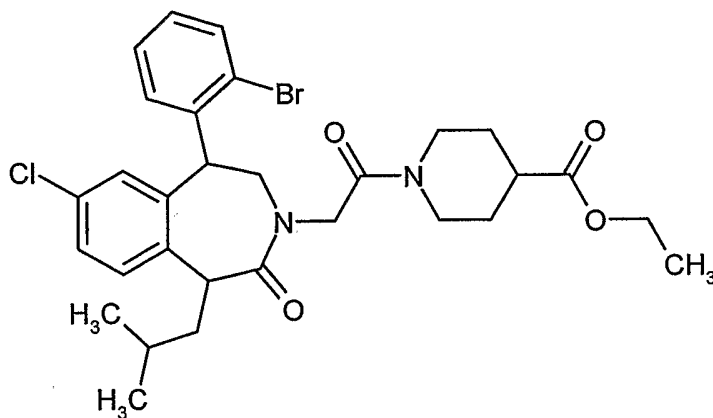
Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 61 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.5, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.48-1.97 (m, 6H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 1H), 2.77-3.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.54-4.63 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.67-7.20 (m, 6H).

LC/MS (Methode 2): *R*_t = 2.61 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 557 [M+H]⁺.

Beispiel 22

Ethyl 1-{[5-(2-bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl]-acetyl}piperidin-4-carboxylat



10

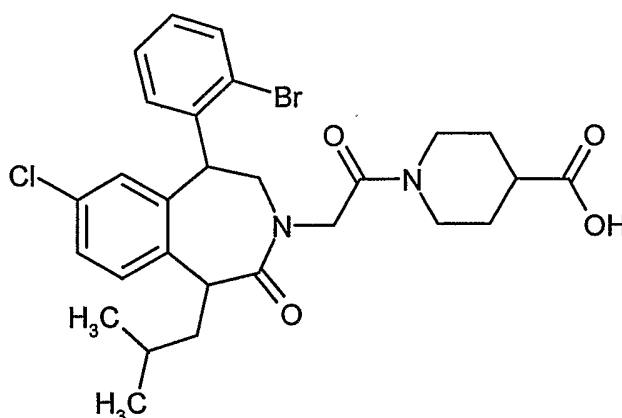
190 mg der Verbindung aus Beispiel 6 (0.39 mmol) und 65 mg Piperidin-4-carbonsäureethylester (0.41 mmol) werden in 5.0 ml Dimethylformamid gelöst und mit 75 mg Cyanophosphonsäurediethylester (0.43 mmol) sowie 81 µl Triethylamin (59 mg, 0.58 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 2.5 h lang gerührt, dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 204 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.46-1.93 (m, 6H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.55-4.33 (m, 6H), 4.14 (t, *J* = 7.1, 2H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.09-7.24 (m, 4H), 7.59-7.61 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.16$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 603$ $[M+H]^+$.

Beispiel 23

1- $\{[5-(2\text{-Bromphenyl})-7\text{-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]acetyl\}$ -piperidin-4-carbonsäure



5

24 mg der Verbindung aus Beispiel 22 (0.04 mmol) werden in 2.0 ml THF/Methanol (1:1) gelöst. Es werden 0.1 ml 1 N Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 23 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

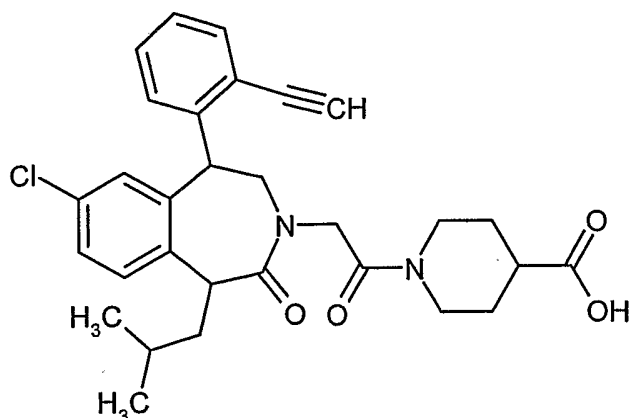
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.2$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.41-1.98 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.81-3.06 (m, 2H), 3.56-4.43 (m, 6H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 7.09-7.25 (m, 4H), 7.60 (dd, $J = 7.9$, $J = 1.1$, 1H).

15

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.75$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 575$ $[M+H]^+$.

Beispiel 24

1- $\{[7\text{-Chlor-5-(2-ethynylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl]acetyl\}$ piperidin-4-carbonsäure



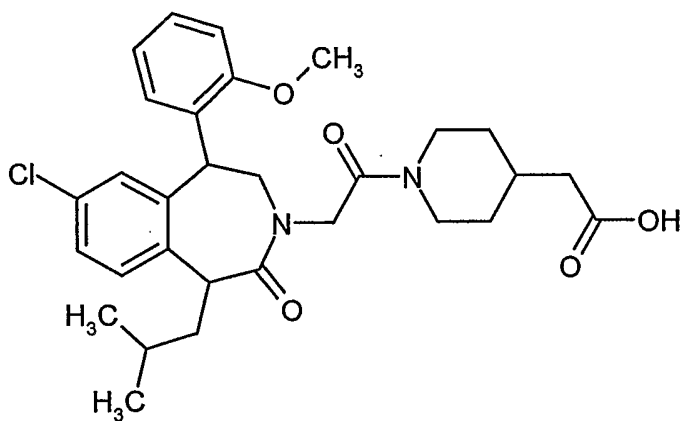
- 12 mg der Verbindung aus Beispiel 31A (0.019 mmol) werden in 2.0 ml THF/Methanol (1:1) gelöst, mit 100 μ l 1 N Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 6 mg (58% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.47$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

- 10 Die folgenden Verbindungen werden analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

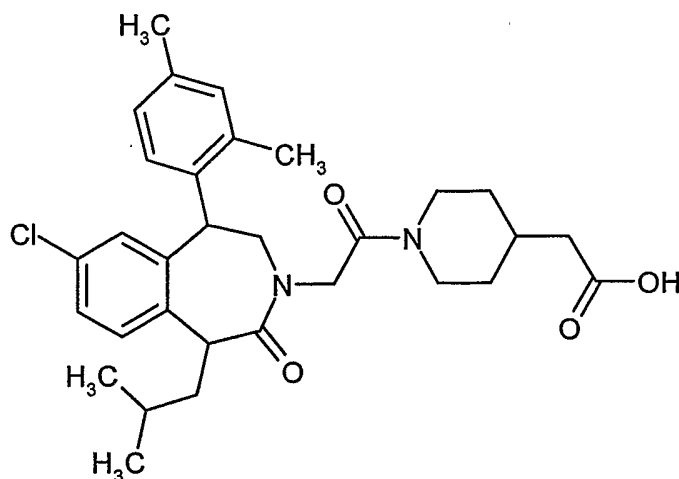
Beispiel 25

(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

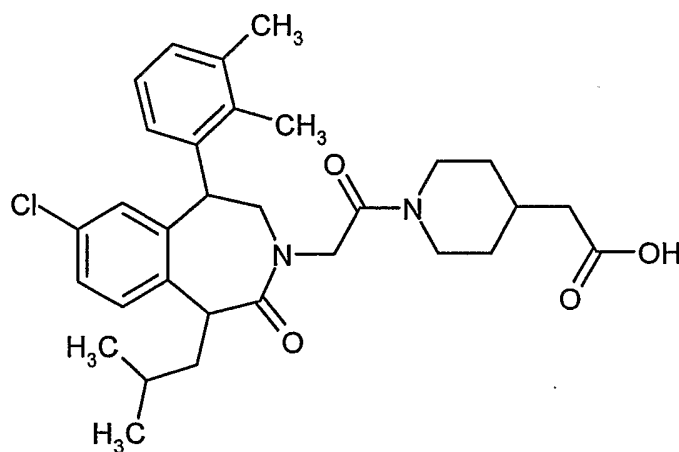


Beispiel 26

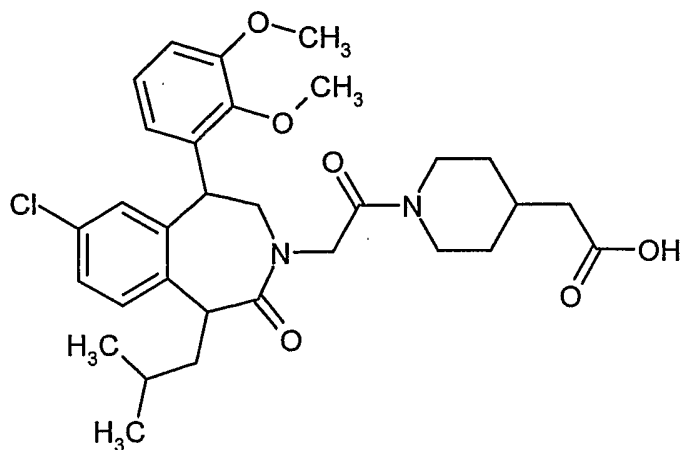
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,4-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**5 Beispiel 27**

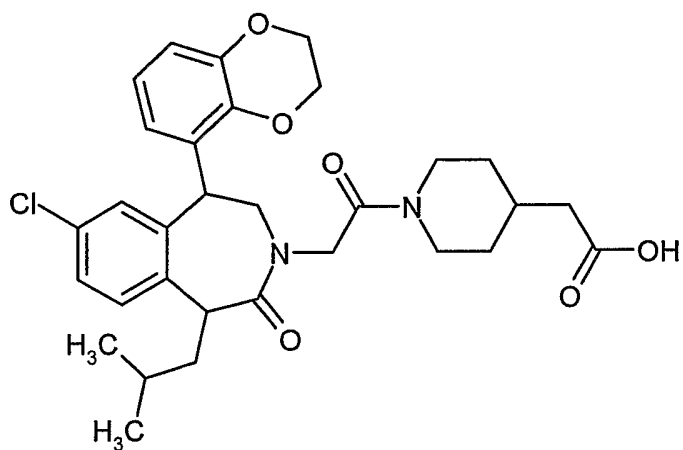
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 28**

10 (1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 29**

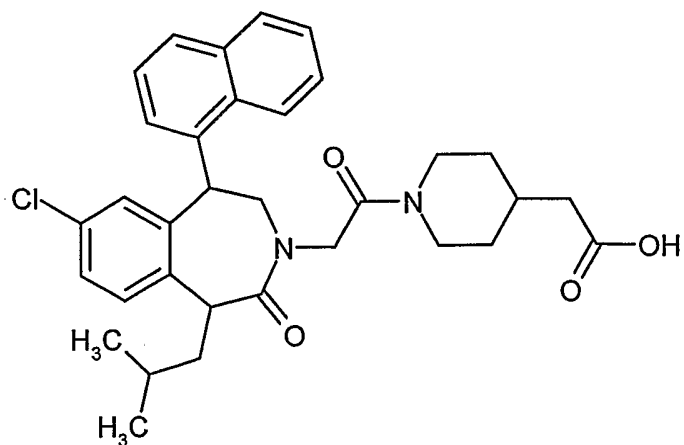
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



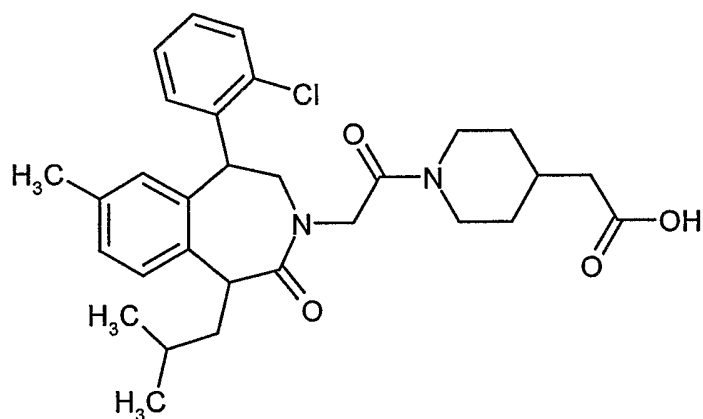
5

Beispiel 30

(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(naphthalin-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 31**

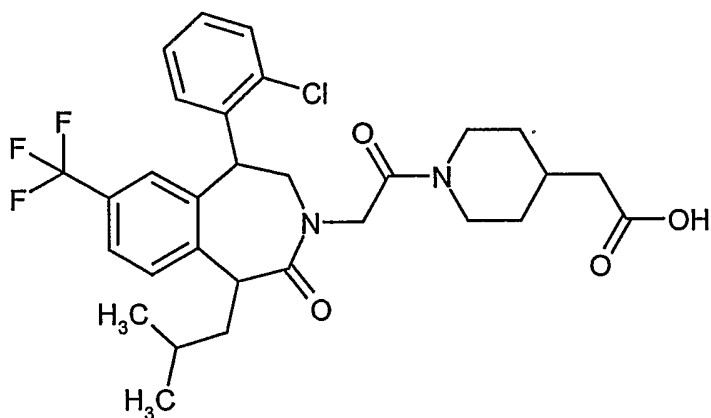
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



5

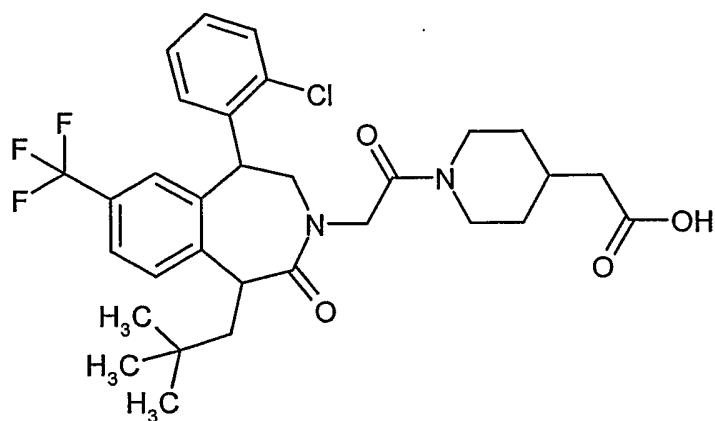
Beispiel 32

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

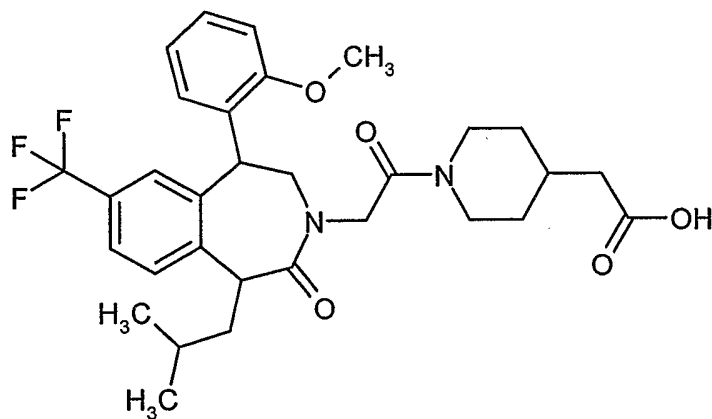


Beispiel 33

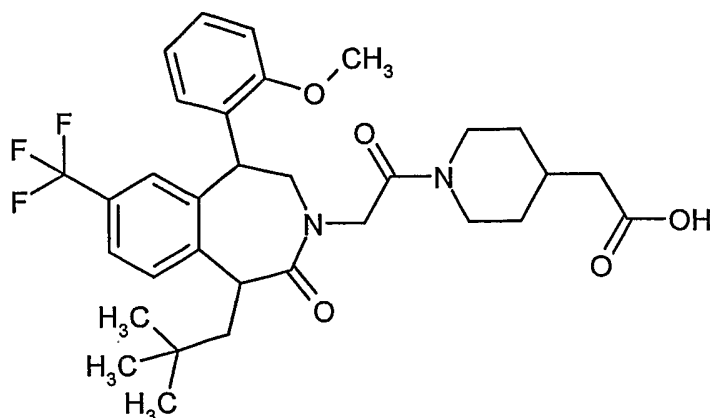
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

5 **Beispiel 34**

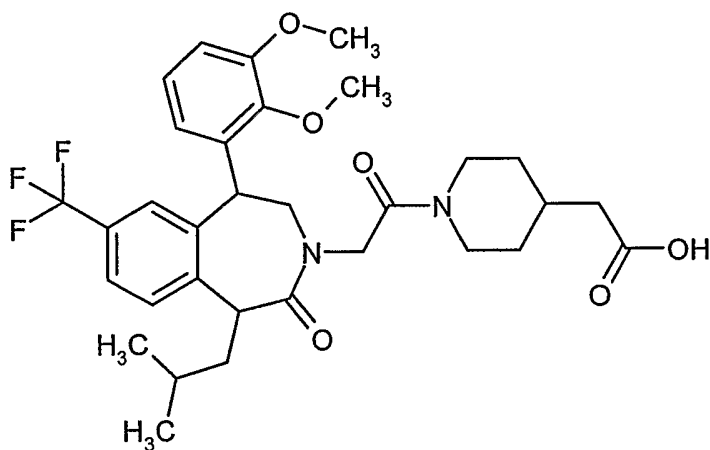
(1-{2-[1-Isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 35**

10 (1-{2-[1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 36**

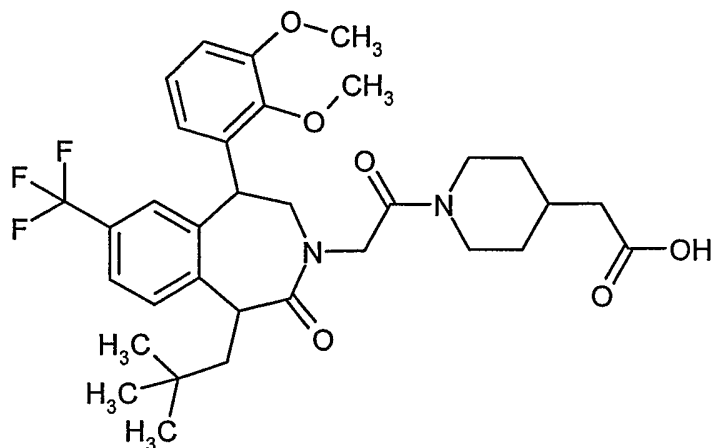
(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



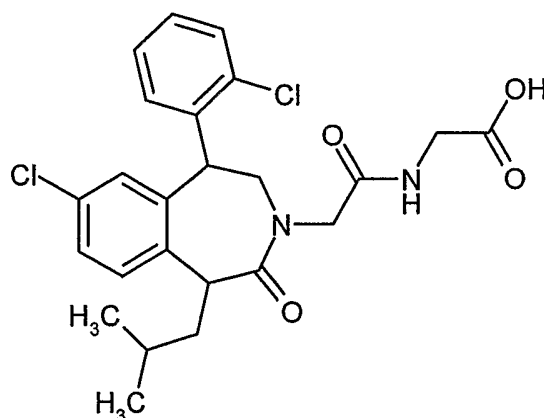
5

Beispiel 37

(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 38**

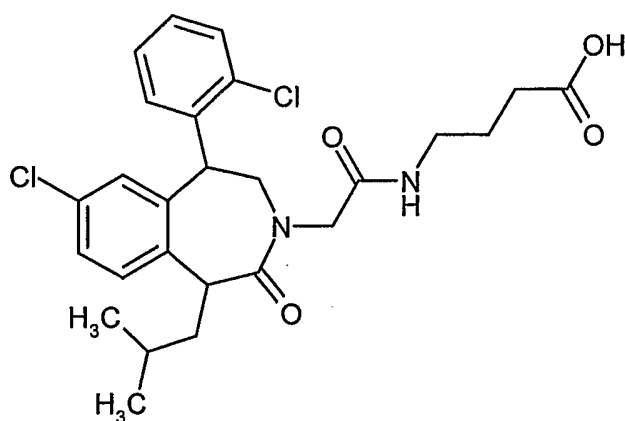
{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-essigsäure



5

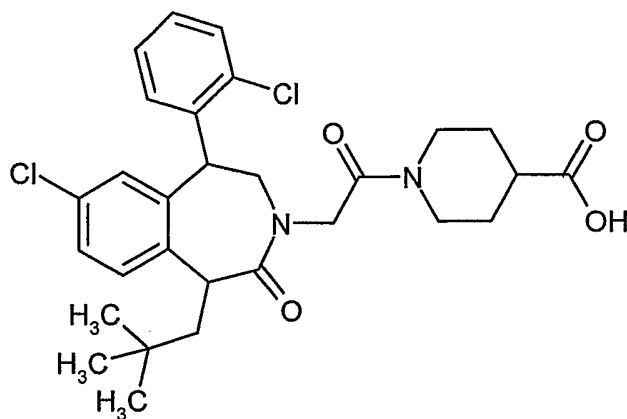
Beispiel 39

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-buttersäure

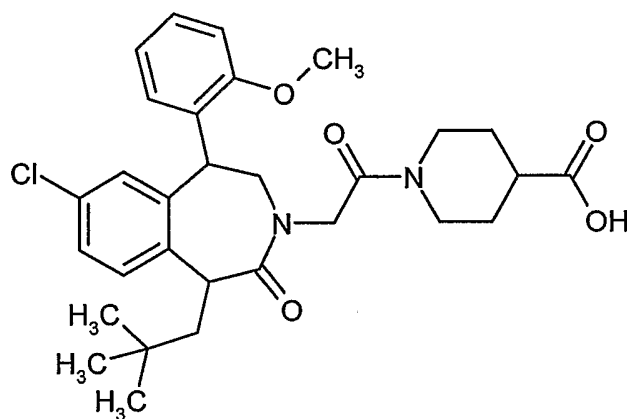


Beispiel 40

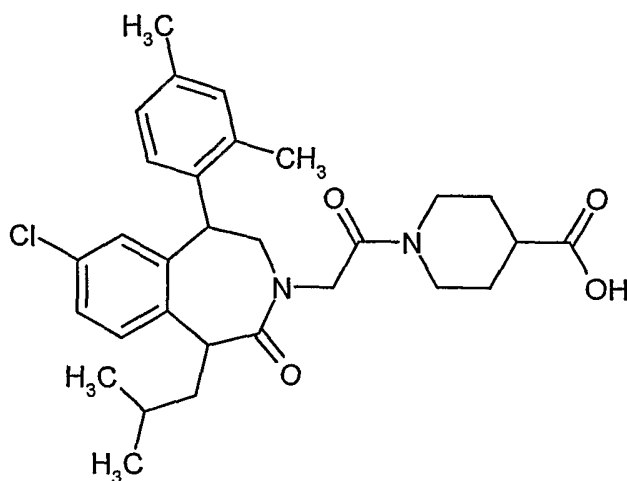
(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorophenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

5 **Beispiel 41**

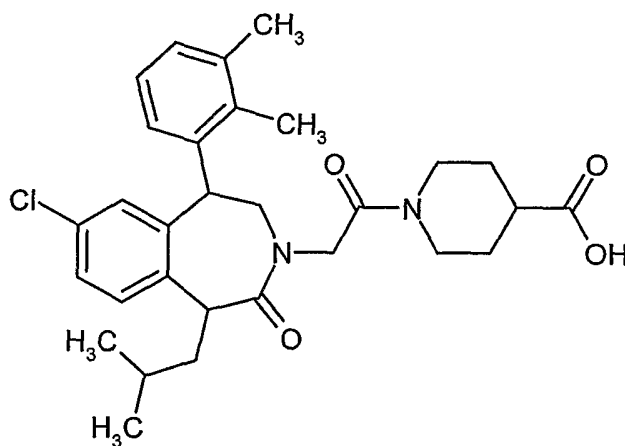
(1-{2-[7-Chlor-1-(2,2-dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 42**

10 (1-{2-[7-Chlor-5-(2,4-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 43**

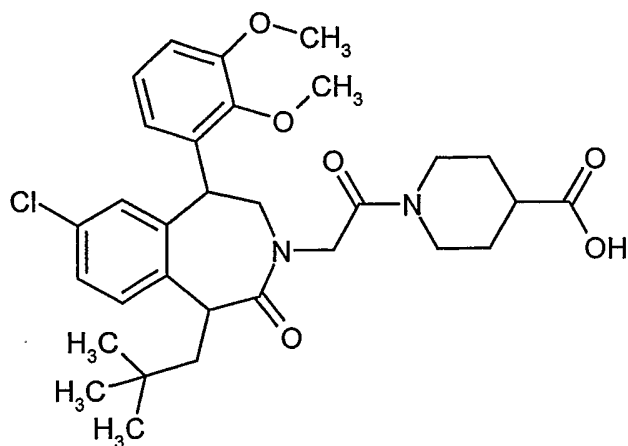
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



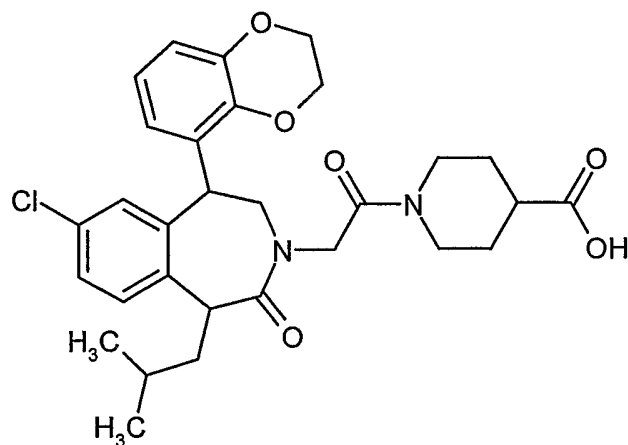
5

Beispiel 44

(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 45**

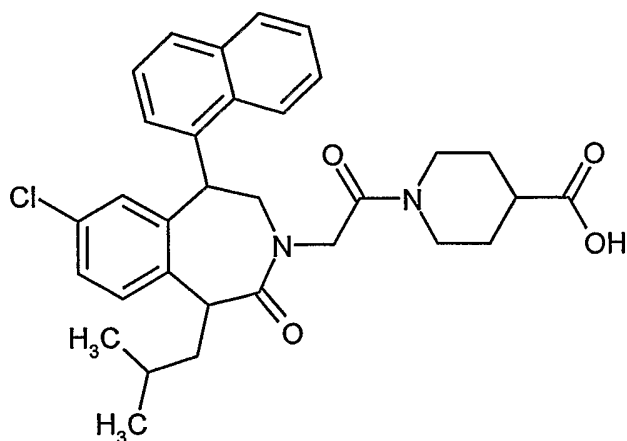
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



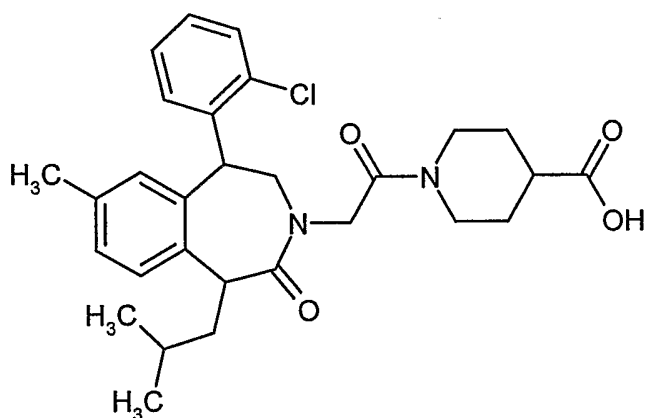
5

Beispiel 46

(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(naphthalin-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 47**

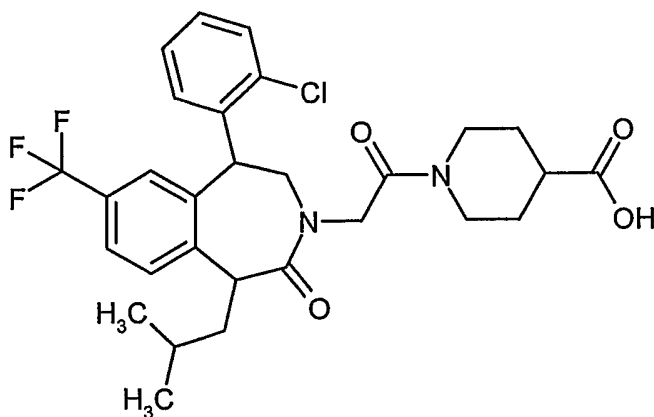
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

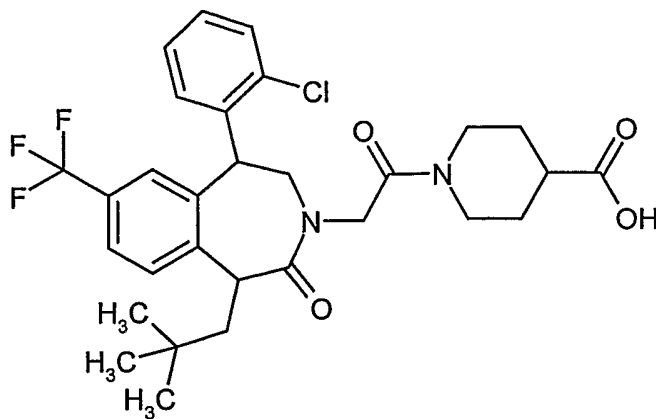
Beispiel 48

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

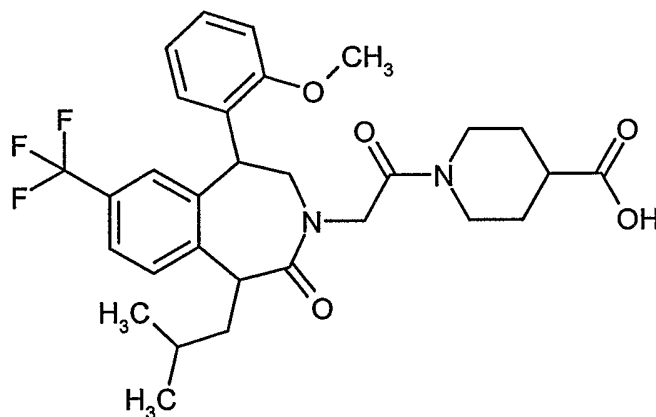


Beispiel 49

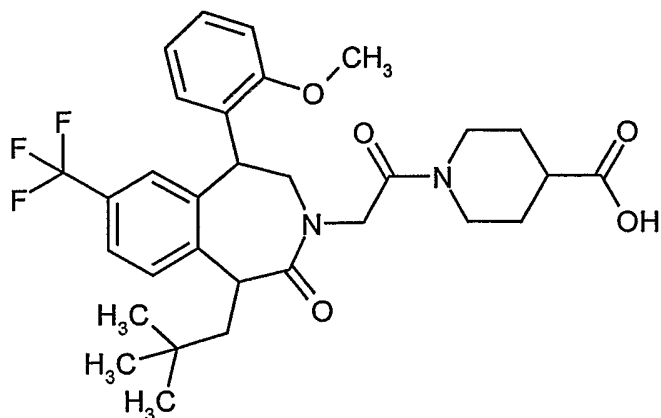
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

5 **Beispiel 50**

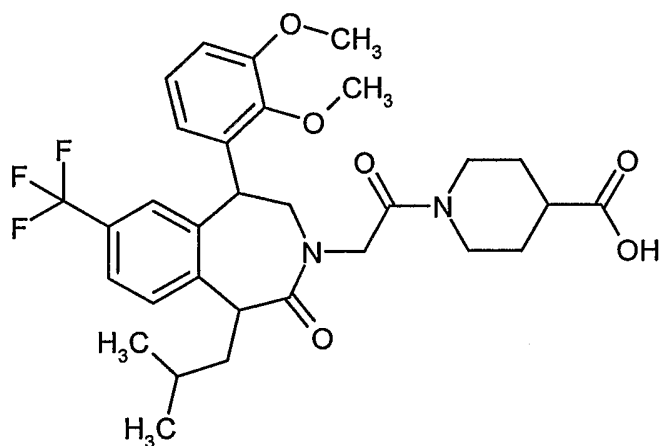
(1-{2-[1-Isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 51**

10 (1-{2-[1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 52**

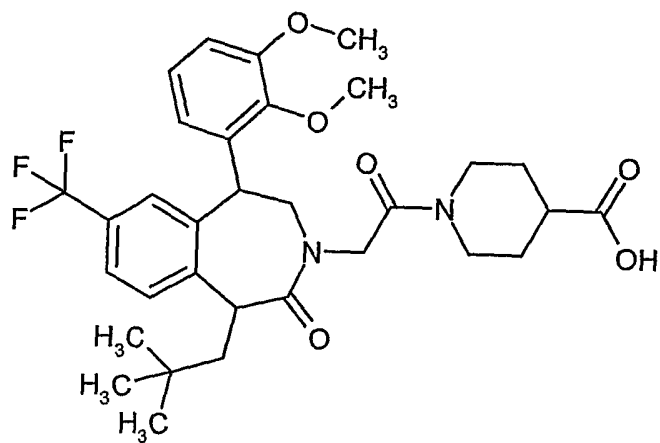
(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

Beispiel 53

(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

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

1. Squalen-Synthase-Inhibitionsassay**5 a) Gewinnung von Mikrosomen:**

Als Quelle für Squalen-Synthase für den Aktivitäts-Assay werden Mikrosomen aus Rattenlebern präpariert. Die Rattenlebern werden in doppeltem Volumen Homogenisierungspuffer [100 mM Tris/HCl, 0.2 M Sucrose, 30 mM Nicotinamid, 14 mM Natriumfluorid, 5 mM Dithiothreitol, 5 mM MgCl₂, Protease-Inhibitor-Cocktail (Fa. Sigma, Taufkirchen), pH 7.5] zerkleinert und homogenisiert (Dounce Homogenisator). Der Überstand einer 10.000 g - Zentrifugation wird anschließend bei 100.500 g zentrifugiert. Die pelletierten Mikrosomen werden in Homogenisierungspuffer aufgenommen, auf 10 mg/ml Protein verdünnt und bei -80°C gelagert.

b) Aktivitäts-Assay der Squalen-Synthase:

Die Umsetzung von trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat zu [³H]-Squalen durch die mikrosomale Squalen-Synthase erfolgt unter folgenden Reaktionsbedingungen: Rattenleber-Mikrosomen (Proteingehalt 65 µg/ml), 1 mM NADPH, 6 mM Glutathion, 10% PBS, 10 mM Natriumfluorid, 5 mM MgCl₂, pH 7.5. Die jeweils zu testende Verbindung wird in DMSO gelöst und dem Assay in definierter Konzentration zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Farnesylpyrophosphat (Endkonzentration 5 µM) und 20 kBq/ml trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat gestartet und für 10 min. bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 100 µl der Reaktionslösung mit 200 µl Chloroform, 200 µl Methanol und 60 µl 5 N Natronlauge versetzt und auf 2 mM Squalen eingestellt. Nach intensivem Mischen und anschließender Phasentrennung wird ein Aliquot der organischen Phase in Szintillationsflüssigkeit (Packard Ultima Gold LSC Cocktail) überführt und die organisch extrahierbaren radioaktiven Verbindungen quantifiziert (LS 6500, Fa. Beckman). Die Reduktion des radioaktiven Signals ist direkt proportional zur Inhibition der Squalen-Synthase durch die jeweils eingesetzte Verbindung.

Die Ausführungsbeispiele zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von < 20 µM.

2. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Mäusen

Männliche NMRI-Mäuse werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6 Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 25 g und 40 g in Gruppen von 8-10

Tieren in die Versuche eingesetzt. Futter und Trinkwasser stehen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

- Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Mevalonolacton intraperitoneal injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ^{14}C -Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J. Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).
- Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold®-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

- Nach Berechnung der spezifischen ^{14}C -Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%) wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

3. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Ratten

- Männliche Wistar-Ratten werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Makrolon®-Typ III-Käfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6 Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 150 g und 200 g in Gruppen von 6-8 Tieren in die Versuche eingesetzt. Das Futter wird den Tieren 18-22 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen, Trinkwasser steht ad libitum bis Versuchsende zur Verfügung.

Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10

ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Mevalonolacton intraperitoneal
5 injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ^{14}C -Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J.*
10 *Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).

Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold[®]-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

Nach Berechnung der spezifischen ^{14}C -Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die
15 Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%) wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit
20 Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

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

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

10 **Herstellung:**

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

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

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

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

Herstellung:

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

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

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

5 Herstellung:

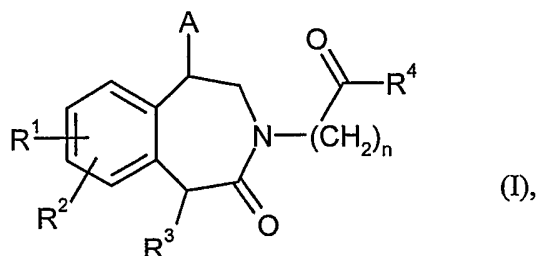
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

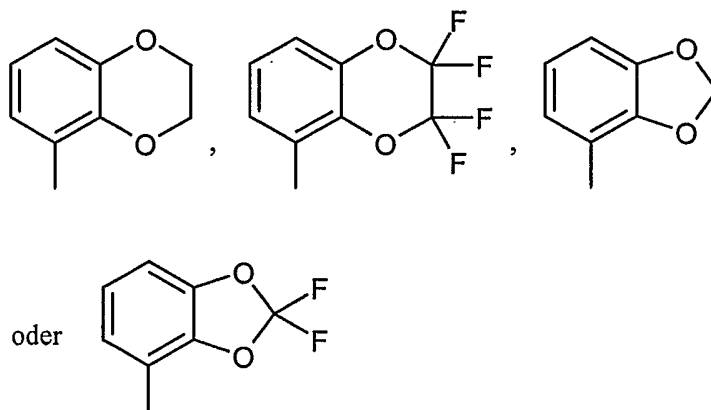


in welcher

- 5 A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

- 10 für eine Gruppe der Formel



steht,

- n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

- 15 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R^3 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl, welche jeweils durch Phenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Acyloxy oder Amino substituiert sein können, steht,

und

5 R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

10

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe $N-R^{10}$, O, S, SO oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

15

(C_1-C_6) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

20

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Acyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl bedeutet,

25 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

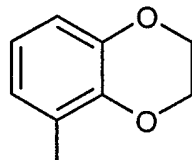
2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom,

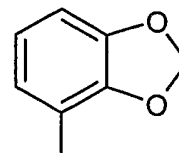
Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkynyl und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Hydroxy substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰ und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

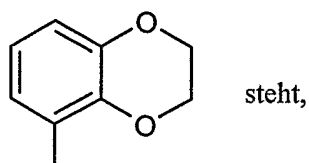
und

5 R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

10 A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Ethinyl oder Methoxy substituiert sein kann, für Naphthyl oder für eine Gruppe der Formel



n für die Zahl 1 steht,

R¹ für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

15 R² für Wasserstoff steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder für Benzyl steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

20 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

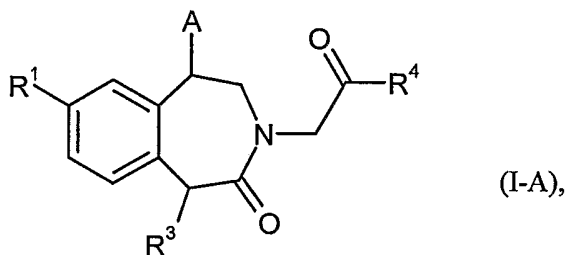
(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

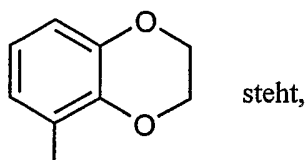
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I-A)



in welcher

A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethinyl oder Methoxy substituiert ist, oder für eine Gruppe der Formel



R^1 für Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

und

R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

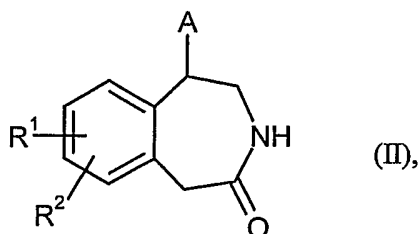
(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

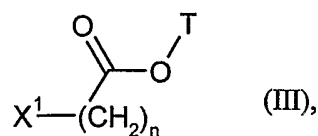
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

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



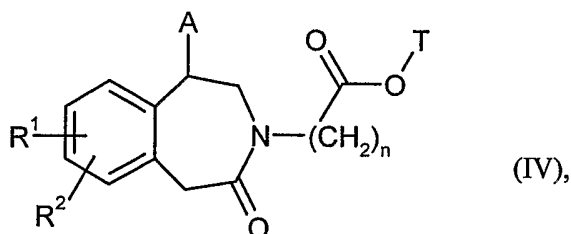
in welcher n die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen hat,

T für (C_1-C_4) -Alkyl oder Benzyl

und

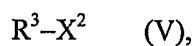
X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher R^1 , R^2 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

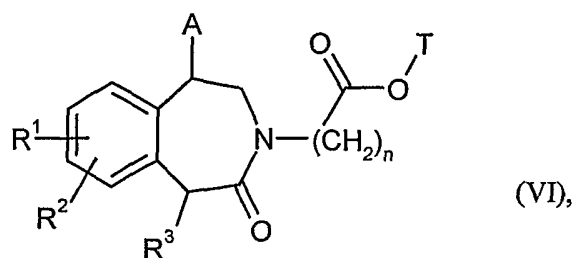
umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base, vorzugsweise einer Phosphazenen-Base, mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen hat und

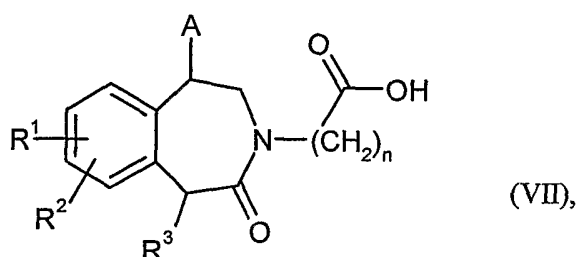
X^2 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

in Verbindungen der Formel (VI)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu Carbonsäuren der Formel (VII)



5

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung von Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) überführt

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

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Her-
 15 stellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende,
 20 Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidationshemmer und anti-entzündlich wirkende Verbindungen.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.
- 5 11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/16 C07D401/06 A61K31/55 A61P9/00

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)

IPC 7 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 practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | US 2003/078251 A1 (KORI MASAKUNI ET AL) 24 April 2003 (2003-04-24) abstract examples claims page 1, left-hand column | 1-11 |
| A | WO 02/057258 A (LES LABORATOIRES SERVIER; CASARA, PATRICK; LE DIGUARHER, THIERRY; DORE) 25 July 2002 (2002-07-25) cited in the application abstract examples claims | 1,6,8 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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

23 May 2005

Date of mailing of the international search report

01/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/000960

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 11 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000960

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|--------------|---------------------|
| US 2003078251 | A1 | 24-04-2003 | AU | 7458801 A | 02-01-2002 |
| | | | BR | 0111835 A | 29-04-2003 |
| | | | CA | 2413429 A1 | 27-12-2001 |
| | | | CN | 1437587 A | 20-08-2003 |
| | | | CZ | 20024151 A3 | 14-05-2003 |
| | | | EP | 1292585 A1 | 19-03-2003 |
| | | | HU | 0301301 A2 | 28-08-2003 |
| | | | WO | 0198282 A1 | 27-12-2001 |
| | | | JP | 2002080468 A | 19-03-2002 |
| | | | JP | 2003064063 A | 05-03-2003 |
| | | | MX | PA02012481 A | 06-06-2003 |
| | | | NO | 20026164 A | 20-12-2002 |
| | | | PL | 360243 A1 | 06-09-2004 |
| | | | SK | 17602002 A3 | 03-06-2003 |
| | | | ZA | 200209055 A | 07-11-2003 |
| WO 02057258 | A | 25-07-2002 | FR | 2819512 A1 | 19-07-2002 |
| | | | WO | 02057258 A1 | 25-07-2002 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D223/16 C07D401/06 A61K31/55 A61P9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| A | US 2003/078251 A1 (KORI MASAKUNI ET AL) 24. April 2003 (2003-04-24) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche Seite 1, linke Spalte | 1-11 |
| A | WO 02/057258 A (LES LABORATOIRES SERVIER; CASARA, PATRICK; LE DIGUARHER, THIERRY; DORE) 25. Juli 2002 (2002-07-25) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Beispiele Ansprüche | 1,6,8 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :^A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist^E* älteres Dokument, 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 anderen 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

23. Mai 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl Anspruch 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000960

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 2003078251 A1 | 24-04-2003 | AU 7458801 A | 02-01-2002 |
| | | BR 0111835 A | 29-04-2003 |
| | | CA 2413429 A1 | 27-12-2001 |
| | | CN 1437587 A | 20-08-2003 |
| | | CZ 20024151 A3 | 14-05-2003 |
| | | EP 1292585 A1 | 19-03-2003 |
| | | HU 0301301 A2 | 28-08-2003 |
| | | WO 0198282 A1 | 27-12-2001 |
| | | JP 2002080468 A | 19-03-2002 |
| | | JP 2003064063 A | 05-03-2003 |
| | | MX PA02012481 A | 06-06-2003 |
| | | NO 20026164 A | 20-12-2002 |
| | | PL 360243 A1 | 06-09-2004 |
| | | SK 17602002 A3 | 03-06-2003 |
| | | ZA 200209055 A | 07-11-2003 |
| WO 02057258 A | 25-07-2002 | FR 2819512 A1 | 19-07-2002 |
| | | WO 02057258 A1 | 25-07-2002 |