

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

14. September 2017 (14.09.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2017/153235 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 233/81 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)
C07C 317/50 (2006.01) C07D 493/08 (2006.01)
C07C 323/63 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/054874

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16159492.4 9. März 2016 (09.03.2016) EP

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

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

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

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: SUBSTITUTED N-CYCLO-3-ARYL-1-NAPHTHAMIDES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE N-CYCLO-3-ARYL-1-NAPHTHAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted N-cyclo-3-aryl-1-naphthamide derivatives, to methods for producing same, to the use thereof, either alone or in combination, for the treatment and/or prevention of diseases, and to their use for producing drugs for the treatment and/or prevention of diseases, especially for the treatment and/or prevention of fibrotic and inflammatory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte N-Cyclo-3-aryl-1-naphthamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen



WO 2017/153235 A1

SUBSTITUIERTE N-CYCLO-3-ARYL-1-NAPHTHAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte *N*-Cyclo-3-aryl-1-naphthamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen und inflammatorischen Erkrankungen.

Prostaglandin F₂α (PGF₂α) gehört zur Familie der bioaktiven Prostaglandine, die Derivate der Arachidonsäure darstellen. Nach Freisetzung aus Membranphospholipiden durch A₂-Phospholipasen wird die Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen zu dem Prostaglandin H₂ (PGH₂) oxidiert, welches durch die PGF-Synthase weiter zu PGF₂α umgewandelt wird. Zu einem wesentlich geringeren Anteil kann PGF₂α auch aus anderen Prostaglandinen wie PGE₂ oder PGD₂ enzymatisch gebildet werden [Watanabe *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 7035-7041]. PGF₂α wird nicht gespeichert, sondern nach der Synthese sofort freigesetzt, wodurch es lokal seine Wirkungen entfaltet. PGF₂α ist ein instabiles Molekül ($t_{1/2} < 1$ Minute), welches schnell enzymatisch in Lunge, Leber und Niere zu einem inaktiven Metaboliten, 15-Ketodihydro-PGF₂α, umgelagert wird [Basu *et al.*, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 108-110]. 15-Ketodihydro-PGF₂α ist in größeren Mengen im Plasma und später auch im Urin sowohl unter physiologischen als auch pathophysiologischen Bedingungen detektierbar.

Die biologischen Effekte von PGF₂α kommen durch die Bindung und Aktivierung eines membranständigen Rezeptors, des PGF₂α-Rezeptors oder auch so genannten FP-Rezeptors, zustande. Der FP-Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch sieben Transmembrandomänen charakterisiert sind. Neben dem humanen FP-Rezeptor konnten auch die FP-Rezeptoren von Maus und Ratte kloniert werden [Abramovitz *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2632-2636; Sugimoto *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 1356-1360; Kitanaka *et al.*, *Prostaglandins* **1994**, 48, 31-41]. Im Menschen existieren zwei Isoformen des FP-Rezeptors, FPA und FPB. Von den Prostanoid-Rezeptoren ist der FP-Rezeptor am wenigsten selektiv, da an ihn neben PGF₂α noch PGD₂ und PGE₂ mit nanomolaren Affinitäten binden [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538]. Stimulation des FP-Rezeptors führt primär zur Gq-abhängigen Aktivierung der Phospholipase C, was in Freisetzung von Calcium und einer Aktivierung der Diacylglycerol-abhängigen Proteinkinase C (PKC) resultiert. Der erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel führt zur Calmodulin-vermittelten Stimulation der Myosin-leichte Ketten-Kinase (MLCK). Neben der Kopplung an das G-Protein Gq kann der FP-Rezeptor über G₁₂/G₁₃ auch die Rho/Rhokinase-Signaltransduktionskaskade aktivieren sowie über Gi-Kopplung alternativ den Raf/MEK/MAP-Signalweg stimulieren [Woodward *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 471-538].

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

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

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

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

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

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

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

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

- rose im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. In FP-/- Mäusen war nach Bleomycin-Gabe eine signifikante Reduktion des Hydroxyprolinegehalts sowie eine verminderte Induktion von profibrotischen Genen im Lungengewebe zu sehen. Außerdem war die Funktion der Lunge in FP-/- Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen deutlich verbessert.
- 5 In humanen Lungenfibroblasten stimuliert PGF2 α die Proliferation und die Kollagenproduktion über den FP-Rezeptor. Da dies unabhängig von dem profibrotischen Mediator TGF β erfolgt, stellt die PGF2 α / FP-Rezeptor-Signalkaskade einen eigenständigen Weg bei der Entstehung der Lungenfibrose dar [Oga *et al.*, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 1426-1430]. Diese Befunde zeigen, dass der FP-Rezeptor ein therapeutisches Zielprotein zur Behandlung von IPF ist [Olman, *Nat. Med.*
- 10 **2009**, *15*, 1360-1361]. Die Beteiligung von PGF2 α bei der Induktion von fibrotischen Veränderungen konnte auch an kardialen Maus-Fibroblasten [Ding *et al.*, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **2012**, *44*, 1031-1039], in einem Tiermodell der Sklerodermie [Kanno *et al.*, *Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 492-502] sowie an Synoviozyten aus Patienten mit Kniegelenksarthrose [Bastiaansen *et al. Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 2070-2080] gezeigt werden.
- 15 Es wird daher angenommen, dass der FP-Rezeptor bei vielen Erkrankungen, Verletzungen und pathologischen Veränderungen, deren Entstehung und/oder Progression mit einem entzündlichen Geschehen und/oder einem proliferativen und fibroproliferativen Gewebe- und Gefäßumbau in Zusammenhang steht, eine wichtige Rolle spielt. Dies können insbesondere Erkrankungen und/ oder Schädigungen der Lunge, des Herz-Kreislauf-Systems oder der Niere
- 20 sein, oder es kann sich hierbei um eine Erkrankung des Blutes, eine Krebs-Erkrankung oder um andere entzündliche Erkrankungen handeln.

In diesem Zusammenhang zu nennende inflammatorische und fibrotische Erkrankungen und Schädigungen der Lunge sind insbesondere die idiopathische Lungenfibrose, die pulmonale Hypertonie, das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma und zystische Fibrose. Erkrankungen und Schädigungen des Herz-

25 Kreislauf-Systems, in denen der FP-Rezeptor involviert ist, sind zum Beispiel Gewebeveränderungen nach einem Myokardinfarkt und bei der Herzinsuffizienz. Erkrankungen der Niere sind zum Beispiel Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Eine Erkrankung des Blutes ist zum Beispiel die Sichelzellanämie. Beispiele für einen Gewebeab- und -umbau bei Krebsprozessen sind

30 das Einwandern von Krebszellen in das gesunde Gewebe (Metastasenbildung) und die Neuausbildung von versorgenden Blutgefäßen (Neo-Angiogenese). Andere entzündliche Krankheiten, bei denen der FP-Rezeptor eine Rolle spielt, sind zum Beispiel Arthrose und Multiple Sklerose.

Die idiopathische Lungenfibrose oder idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progrediente Lungenerkrankung, die unbehandelt durchschnittlich innerhalb von 2.5 bis 3.5 Jahren

35 nach Diagnosestellung zum Tode führt. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist älter als 60 Jahre, und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Der

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

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

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

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

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

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

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

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

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

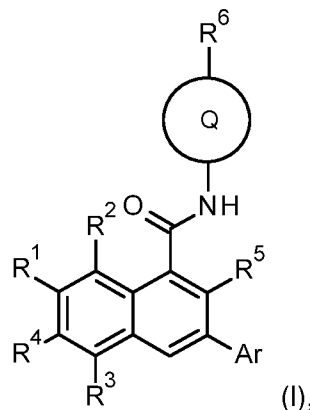
Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine langsam fortschreitende Lungenerkrankung, die durch eine Behinderung der Atemströmung charakterisiert ist, welche durch ein Lungenemphysem und/oder eine chronische Bronchitis hervorgerufen wird. Die ersten Symptome der Erkrankung zeigen sich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

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

Unter anderem aus WO 95/32948-A1, WO 96/02509-A1, WO 97/19926-A1 und WO 2000/031038-A1 sind 2-Arylchinolin-4-carboxamide als NK₃- oder duale NK₂/NK₃-Antagonisten bekannt, welche sich zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge und des Zentralnervensystems eignen. WO 2016/004035 offenbart 2-Arylchinolin-4-carboxamide als TSH-Rezeptor-Agonisten, welche zur Behandlung von Funktionsstörungen und malignen Veränderungen der Schilddrüse dienen können. In WO 2000/064877 werden Chinolin-4-carboxamid-Derivate bean-

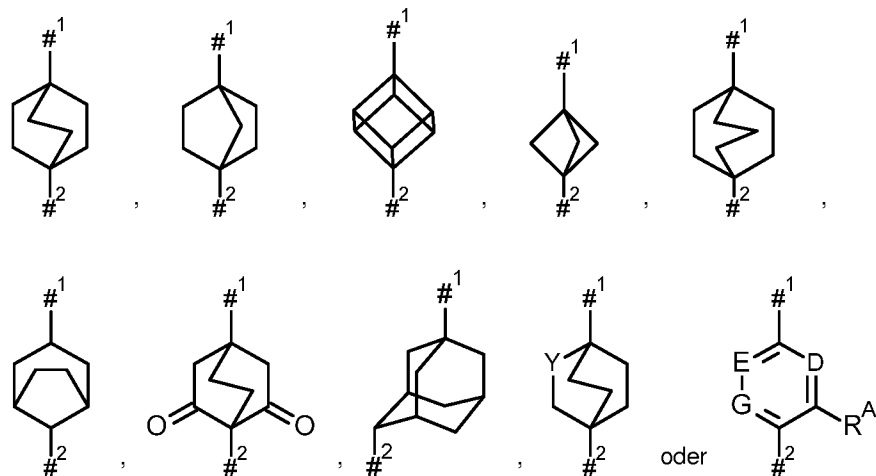
spricht, welche als NK₃-Antagonisten zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen, u.a. der Lunge und des Zentralnervensystems, eingesetzt werden können. In WO 2006/094237-A2 werden Chinolin-Derivate als Sirtuin-Modulatoren offenbart, die zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen eingesetzt werden können. In WO 2011/153553-A2 werden verschiedene bicyclische Heteroaryl-Verbindungen als Kinase-Inhibitoren für die Behandlung insbesondere von Krebserkrankungen beansprucht. In WO 2013/074059-A2 werden verschiedene Chinolin-4-carboxamid-Derivate aufgeführt, die als Inhibitoren von Cytosin-Deaminasen zur Verstärkung einer DNA-Transfektion von Zellen dienen können. In WO 2013/164326-A1 werden *N*,3-Diphenylnaphthalin-1-carboxamide als Agonisten des EP2-Prostaglandin-Rezeptors zur Behandlung von Atemwegserkrankungen offenbart. In WO 2014/117090-A1 werden verschiedene 2-Arylchinolin-Derivate als Inhibitoren von Metalloenzymen beschrieben. In WO 2012/122370-A2 sind Chinolin-4-carboxamid-Derivate offenbart, die zur Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



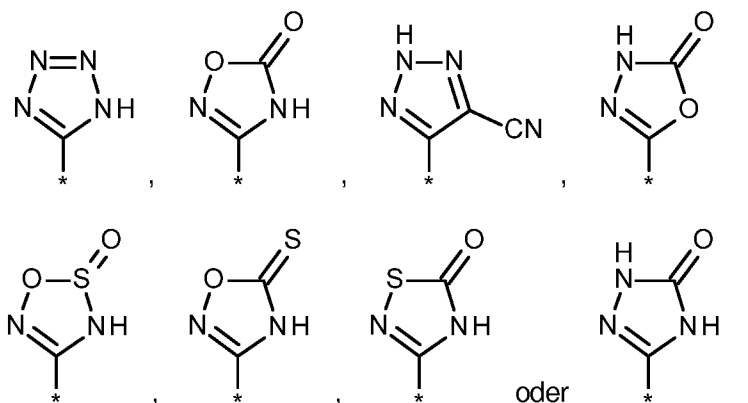
steht, wobei

- #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,
- #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
- Y für eine Gruppe der Formel -O-, -CF₂-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht
- 5 R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁷, -NH-C(=O)-NH-R⁷ oder -S(=O)_n-R⁸ steht,
- wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,
- 10 und worin
- R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,
- R⁸ (C₁-C₄)-Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet
- 15 und
- n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- D für C-R^D oder N steht,
- E für C-R^E oder N steht,
- G für C-R^G oder N steht,
- 20 wobei maximal zwei der Ringglieder D, E und G zugleich für N stehen,
- und worin
- R^D und R^E unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten
- und
- 25 R^G Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,
- R¹ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,
- wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,
- 30 R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methyl stehen,

R⁵ für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

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

5 R⁶ für -C(=O)OH, -C(=O)NH-R⁹, oder -C(=O)NH-SO₂-R¹⁰, -C(=O)NH-SO₂-NR^{11A}R^{11B} oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

10 R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R¹⁰ (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

15 R^{11A} und R^{11B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

und

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

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

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

25

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

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

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

- 10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen insbesondere die von üblichen Basen abgeleiteten Salze, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze), Zinksalze sowie Ammoniumsalze abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, 15 DIPEA, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Cholin (2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium), Procain, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, Arginin, Lysin und 1,2-Ethylendiamin.

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

- Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung 30 Hydrate bevorzugt.

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

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

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

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

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

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

verstanden, die in physiologischen Medien, unter den Bedingungen der im weiteren beschriebenen biologischen Tests und insbesondere *in vivo* auf enzymatischem oder chemischem Wege zu den freien Carbonsäuren, als den biologisch hauptsächlich aktiven Verbindungen, hydrolysiert werden können. Als solche Ester werden (C₁-C₄)-Alkylester, in welchen die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann, bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Methyl-, Ethyl- oder *tert.*-Butylester.

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

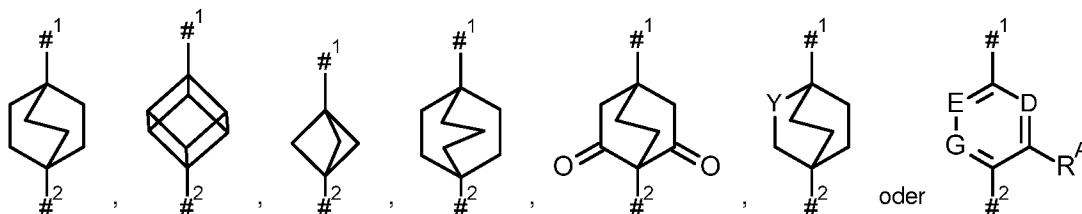
(C₁-C₄)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec.*-Butyl und *tert.*-Butyl.

(C₁-C₄)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und bevorzugt können die Folgenden erwähnt werden: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy, Isobutoxy, *sek.*-Butoxy und *tert.*-Butoxy.

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

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

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



steht, wobei

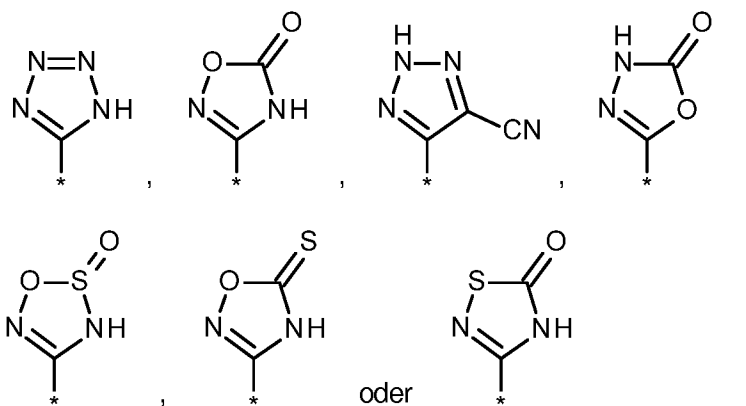
#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

- R^8 Methyl oder Trifluormethyl bedeutet
 und
 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,
 D für C- R^D oder N steht, worin
 5 R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
 E für C-H steht,
 G für C- R^G oder N steht, worin
 R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
 R^1 für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl
 10 steht,
 R^2 für Wasserstoff steht,
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,
 R^5 für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,
 15 R^6 für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel

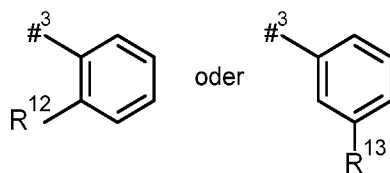


steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

20 und

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



steht, wobei

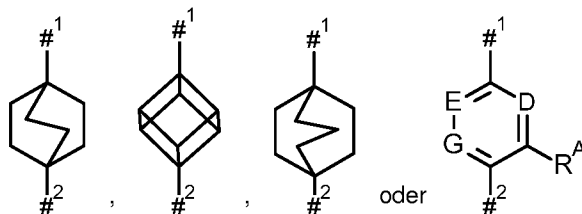
#³ für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,

R¹² Chlor oder Methyl bedeutet, und

5 R¹³ Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



10 steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

15 R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

20 G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,

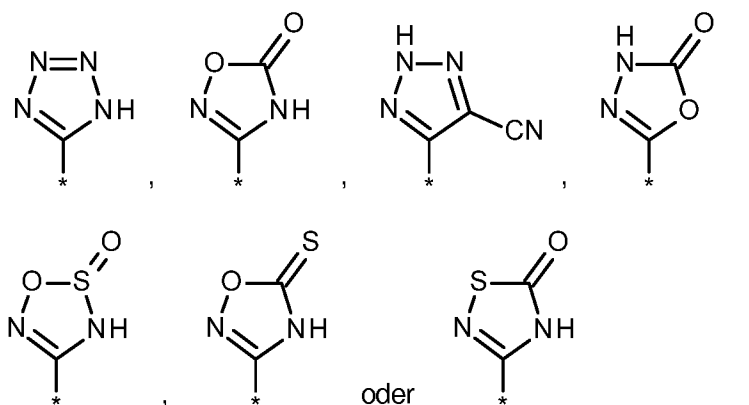
R² für Wasserstoff steht,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,

wobei wenigstens einer der Reste R^3 und R^4 jeweils für Wasserstoff steht,

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

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



steht, wobei

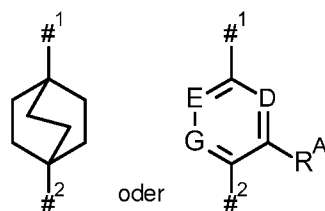
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

10 Ar für Phenyl, das einfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



15 steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R^6 steht,

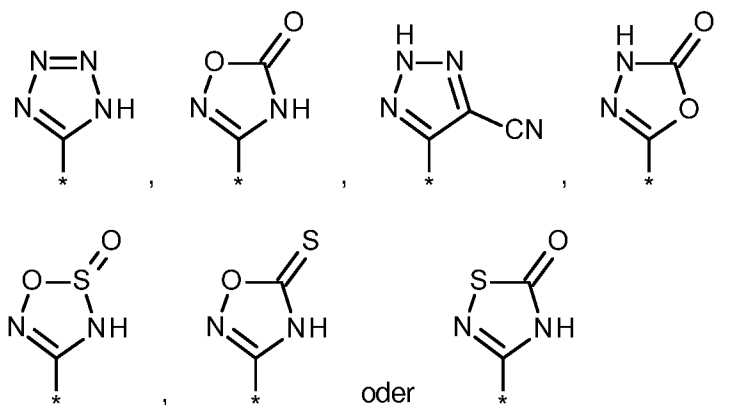
#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

D für C-H steht,

20 E für C-H steht,

- G für C-H steht,
 R¹ für Brom steht,
 R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,
 R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,
 5 R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

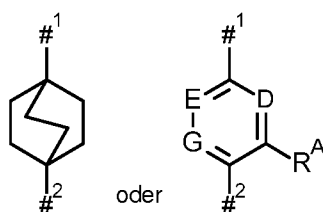
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

- 10 Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



- 15 steht, wobei

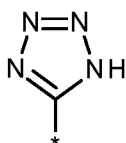
#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,

D für C-H steht,

- E für C-H steht,
 G für C-H steht,
 R¹ für Brom steht,
 R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,
 5 R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,
 R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

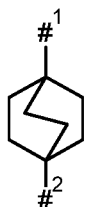
* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

10 und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



15

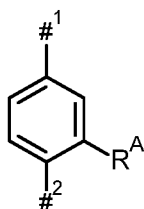
steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

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



steht, wobei

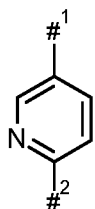
#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht, und

5 R^A für Fluor steht,

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

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



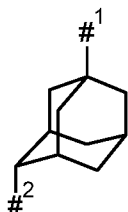
10 steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

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



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

20 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

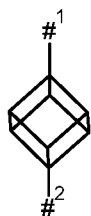


steht, wobei

- 5 #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und
 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

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



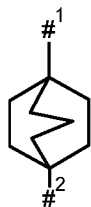
10

steht, wobei

- #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und
 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

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

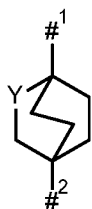


steht, wobei

- 20 #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht, und
 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

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

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



steht, wobei

- 5 #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,
 #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht, und
 Y für eine Gruppe der Formel -O- steht,

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

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

R⁶ für eine Gruppe der Formel -C(=O)OH steht,

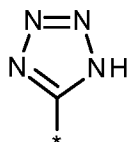
sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

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

- 15 R⁶ für eine Gruppe der Formel -C(=O)NH₂ steht,

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

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für eine Gruppe der Formel



- 20 steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

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

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

- 25 R¹ für Brom steht, und

R^2 , R^3 und R^4 jeweils für Wasserstoff stehen,

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

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

5 R^5 für Methyl steht,

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

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

Ar für Phenyl steht,

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

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

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

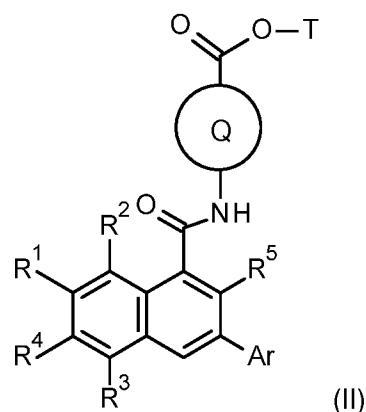
15 Vorzugsbereiche.

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen

20 Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

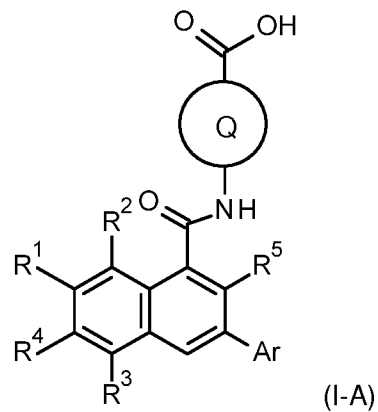
[A] eine Verbindung der Formel (II)



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

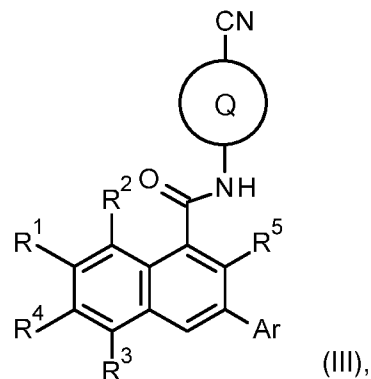
T für eine Ester-Schutzgruppe, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl oder 4-Methylphenylsulfonyl, steht,

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

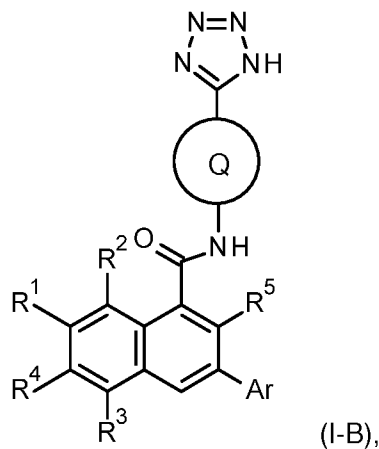


5 in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

[B] eine Verbindung der Formel (III)



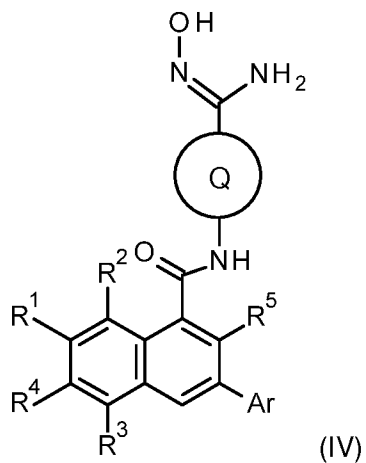
10 in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten Azidverbindung zu einer Verbindung der Formel (I-B)



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

oder

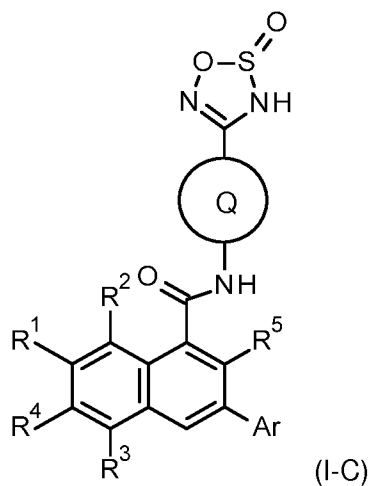
[C] eine Verbindung der Formel (IV)



5

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

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

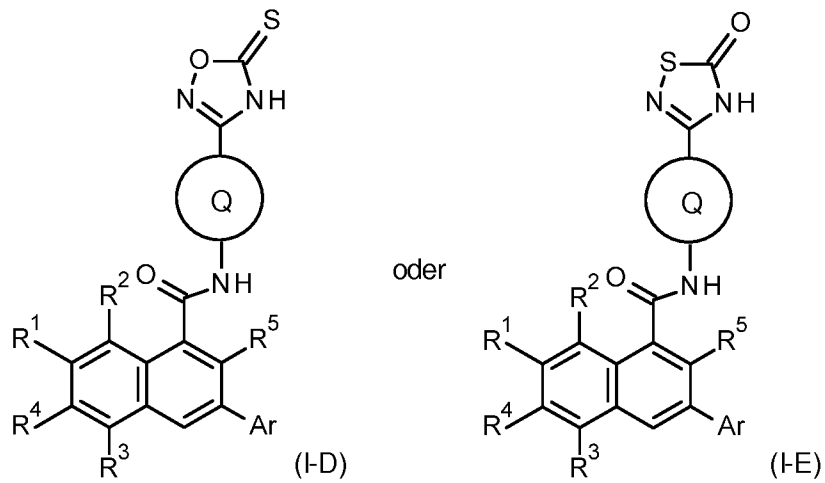


10

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

oder

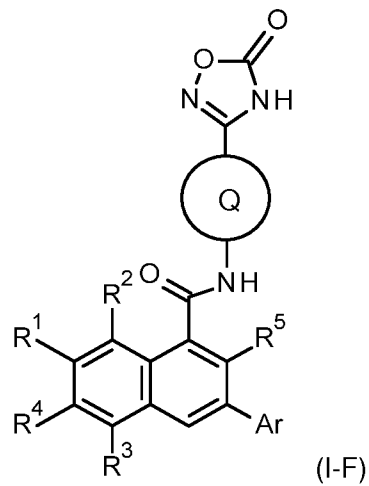
[C-2] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und einem jeweils geeigneten Additiv zu einer Verbindung der Formel (I-D) oder (I-E)



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

oder

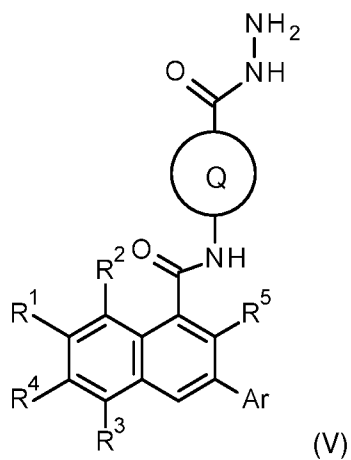
- 5 [C-3] mit N,N' -Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon zu einer Verbindung der Formel (I-F)



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

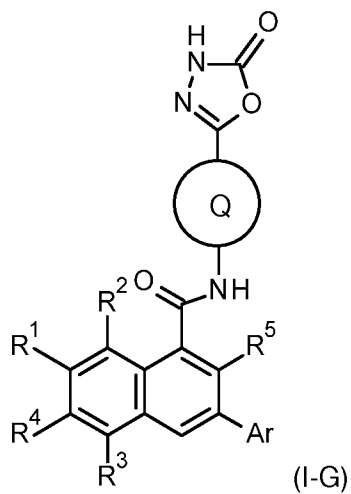
10 oder

- [D] eine Verbindung der Formel (V)



in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon

zu einer Verbindung der Formel (I-G)

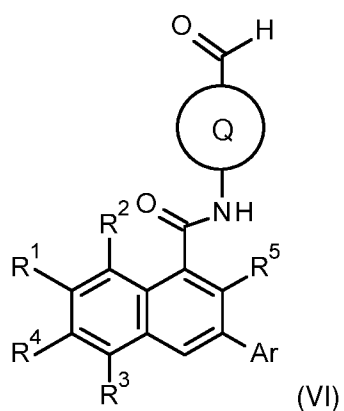


5

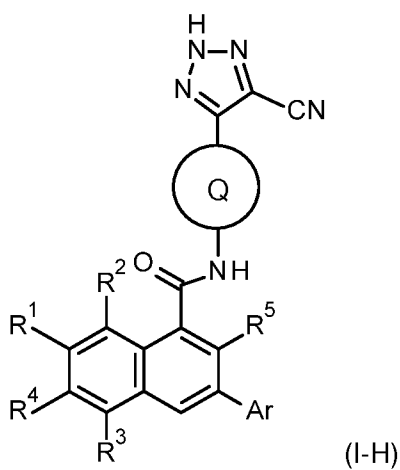
in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[E] eine Verbindung der Formel (VI)



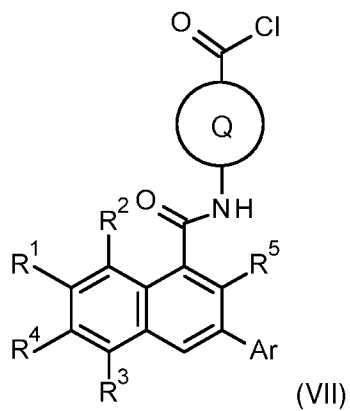
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-H)



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

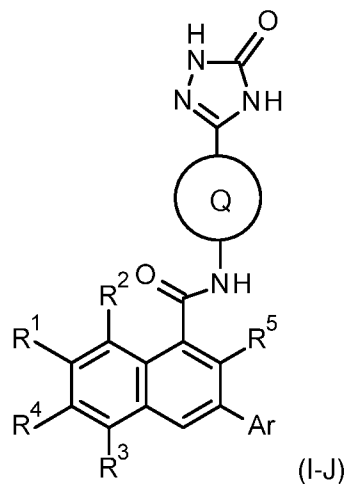
oder

[F] eine Verbindung der Formel (VII)



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

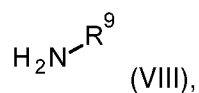
[F-1] mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-J)



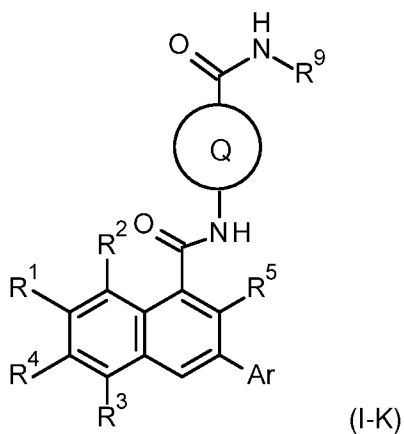
5 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

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



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



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

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

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

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

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

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

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

Für Verbindungen der Formel (II) eignen sich als Ester-Schutzgruppe T im Allgemeinen alle dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl, geeignet substituiertes Methyl, wie Methylthiomethyl (MTM), Tetrahydropyranyl (THP), 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), Benzyloxymethyl (BOM), Phenacyl und *N*-Phthalimidomethyl, geeignet 2-substituiertes Ethyl, wie 4-Methylphenylsulfonyl ethyl (TSE), 2,2,2-Trichlorethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl und 2-(2'-Pyridyl)ethyl (PET), Allyl, Benzyl, geeignet substituiertes Benzyl, wie Diphenylmethyl (DPM), Bis(ortho-nitrophenyl)methyl, 9-Anthrylmethyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, 4-Brombenzyl, 4-Methoxybenzyl (PMB), Piperonyl und geeignet substituiertes Silyl, wie Triethylsilyl (TES), tert-Butyldimethylsilyl (TBDMS) und Di-tert-butylmethylsilyl (DTBMS), insbesondere und bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren als Ester-Schutzgruppe T Methyl eingesetzt.

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

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

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

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

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

Im Verfahrensschritt (III) → (I-B) werden geeignete Azidverbindungen eingesetzt. Geeignete Azidverbindungen sind beispielsweise Natriumazid, Trimethylsilylazid, Dialkylaluminiumazid und Stickstoffwasserstoffsäure. Die Reaktion kann unter Zugabe eines Additivs bzw. Katalysators, wie Tributylzinnoxid, Tributylzinnchlorid, Ammoniumhalogenid, Kupfersulfat, Nickelferrit (NiFe_2O_4) oder weiterer Metallverbindungen, wie Kupfer-, Zink-, Zirkonium-, Scandium-Salze oder unter Zugabe von Essigsäure durchgeführt werden. Die Reaktion kann beispielsweise in Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Toluol durchgeführt werden. Der Verfahrensschritt (III) → (I-B) erfolgt bevorzugt entweder mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in DMF oder mit Trimethylsilylazid und Dibutylzinnoxid in Toluol.

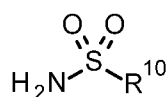
Im Verfahrensschritt (IV) → (I-D) und (IV) → (I-E) kann die Konstitution des entstehenden Produkts durch die Wahl eines geeigneten Additivs beeinflusst werden. Geeignete Additive für den Verfahrensschritt (IV) → (I-D) sind DBU oder andere Amin-Basen, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin. Geeignete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

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

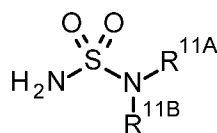
Der Verfahrensschritt (VI) → (I-H) erfolgt bevorzugt mit (Phenylsulfonyl)acetonitril in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) und einer Lösung aus Natriumazid in Wasser. [vgl. *Tetrahedron Letters* 2012, 53 (1), 59-63]

- Für den Verfahrensschritt (VII) → (I-J) kann anstatt des Säurechlorids der Formel (VII) auch ein
- 5 entsprechender Carbonsäureester oder ein entsprechender Carbonsäureorthoester mit dem Semicarbazid umgesetzt werden. Alternativ kann zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I-J) aus einer Cyano-Verbindung der Formel (III) durch Umsetzung mit Hydrazin-hydrat ein Hydrazonamid generiert werden, welches durch Umsetzung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder einem Phosgenanalogon zu dem gewünschten Triazolon umgesetzt werden kann.
- 10 Die Amid-Bildung im Verfahrensschritt (VII) → (I-K) erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines größeren Überschusses an der Amin-Komponente der Formel (VIII), gegebenenfalls unter Zusatz einer üblichen tertiären Aminbase als Hilfsbase, wie beispielsweise Triethylamin, DIPEA, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).
- 15 Inerte Lösungsmittel für diese Umsetzung sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton,
- 20 Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), oder auch Wasser. Ebenso können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Die bevorzugten Lösungsmittel unterscheiden sich in Abhängigkeit von R⁹. Steht R⁹ für Wasserstoff, findet die Umsetzung der Verbindung der Formel (VII) bevorzugt in Wasser, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol oder Ethanol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel
- 25 statt. Steht R⁹ für einen der anderen oben genannten Substituenten außer Wasserstoff, wird bevorzugt Tetrahydrofuran oder Dichlormethan verwendet. Die Reaktion wird in der Regel bei einer Temperatur von 0°C bis +40°C durchgeführt.

- Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für eine Gruppe der Formel
- 30 -C(=O)-NH-SO₂-R¹⁰ oder -C(=O)NH-SO₂-NR^{11A}R^{11B} steht, können in Analogie zur oben beschriebenen Amid-Bildung (VII) → (I-K) durch basenvermittelte Umsetzung des Säurechlorids (VII) mit einer Verbindung der Formel (VIII-A) bzw. (VIII-B)



(VIII-A)



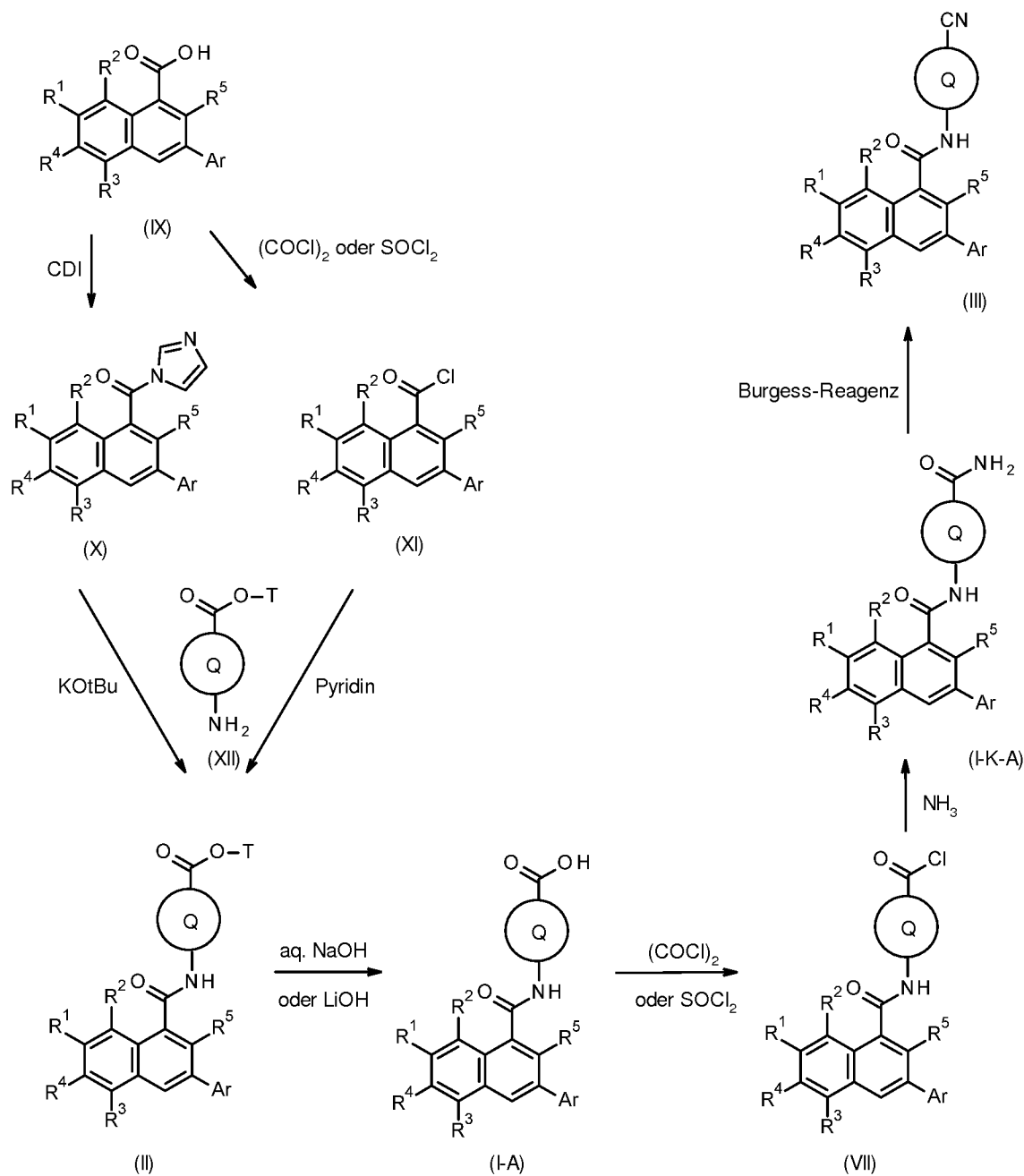
(VIII-B)

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

erhalten werden. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von Natriumhydrid als Base in Tetrahydrofuran oder *N,N*-Dimethylformamid als inertem Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0°C bis +80°C.

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

Schema 1a:



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

Als solche Kondensations- oder Aktivierungsmittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-

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

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

Inerte Lösungsmittel für die genannten Kupplungsreaktionen sind – je nach eingesetztem Verfahren – beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder polar-aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP). Auch können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt wird *N,N*-Dimethylformamid verwendet.

Die Kupplungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +110°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C durchgeführt.

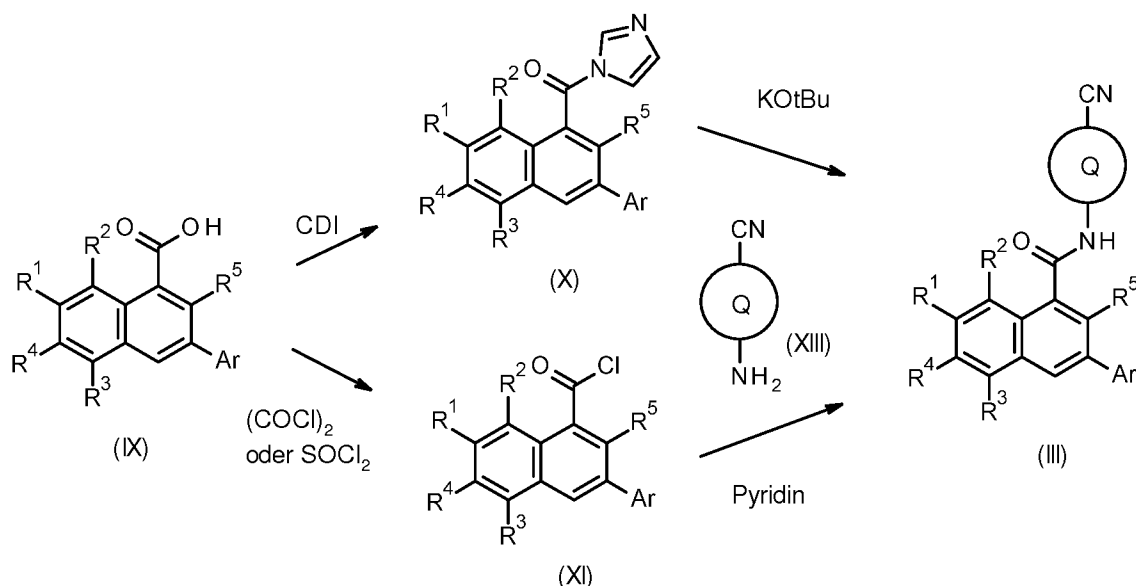
Die Carbonsäureimidazole selbst sind nach bekanntem Verfahren durch Umsetzung von (IX) mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) bei erhöhter Temperatur (+60°C bis +150°C) in einem entsprechend höhersiedenden Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid (DMF) erhältlich. Die Herstellung der Carbonsäurechloride geschieht auf übliche Weise durch Behandlung von (IX) mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan.

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

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

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

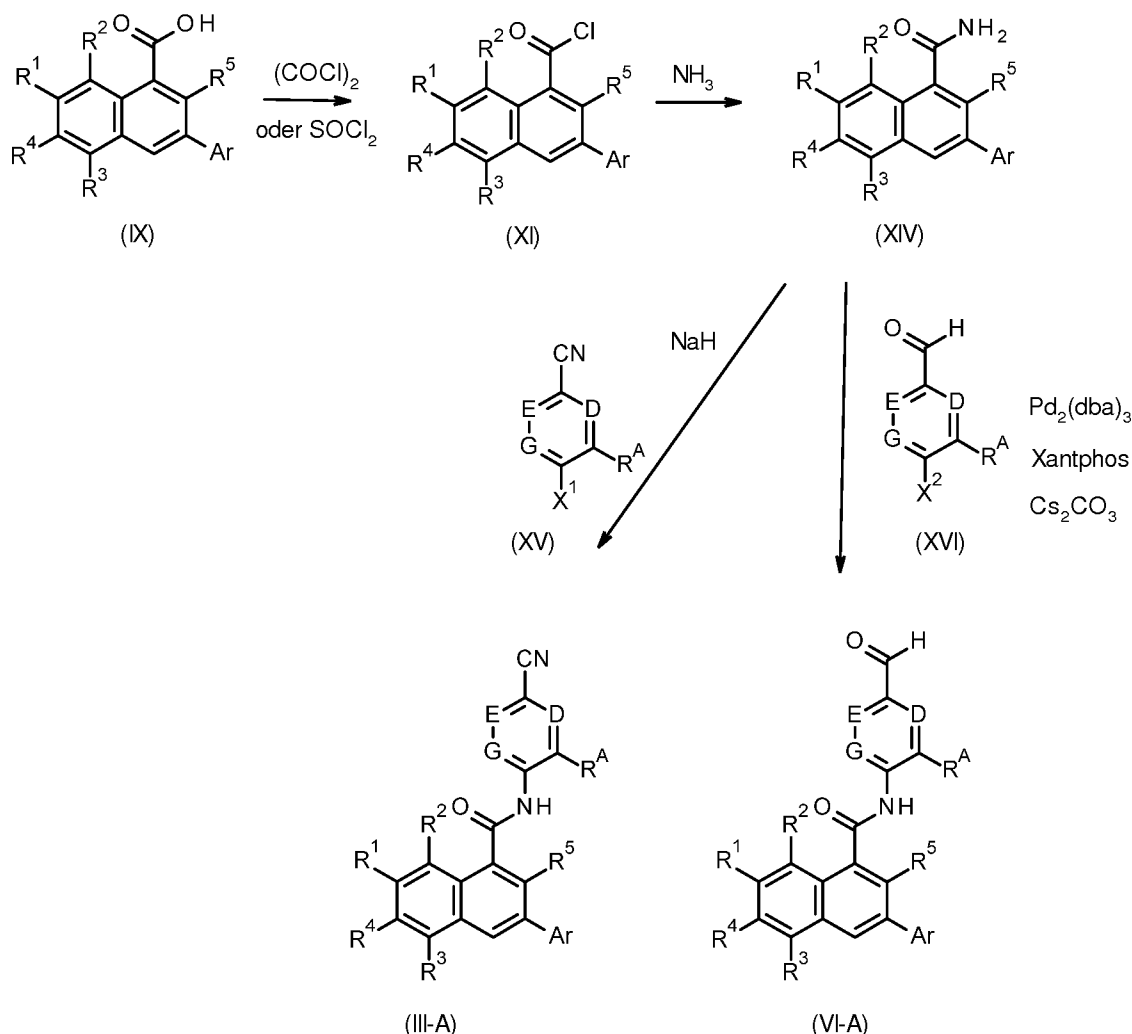
Schema 1b:



Alternativ können Verbindungen der Formel (III-A) oder (VI-A) über eine nukleophile Substitutionsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XV) oder über eine Palladium-katalysierte

Kupplungsreaktion eines Halogenaromaten der Formel (XVI) mit einem Chinolincarboxamid der Formel (XIV) hergestellt werden (Schema 2).

Schema 2:



5 [(X¹): F, Cl; (X²): Br, I].

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

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) → (VI-A) erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators. Als Palladium-Katalysator ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-

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

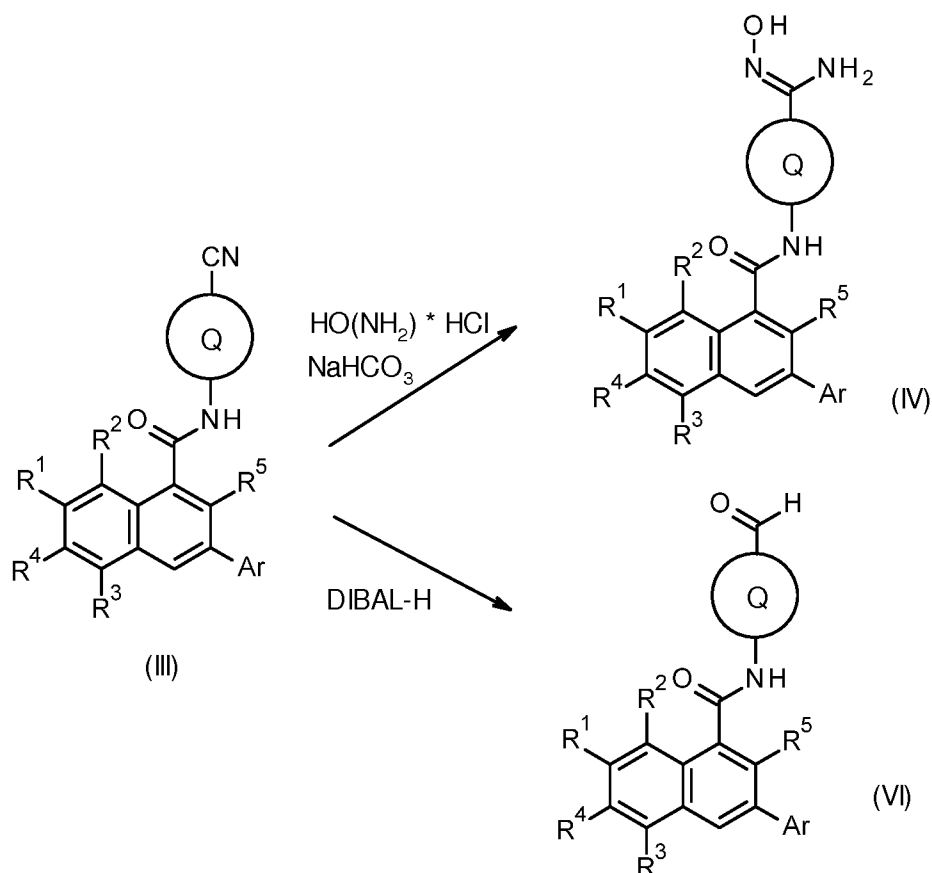
Der Verfahrensschritt (XIV) + (XVI) $\rightarrow$ (VI-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat,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

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

Der Verfahrensschritt (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (III-A) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether,

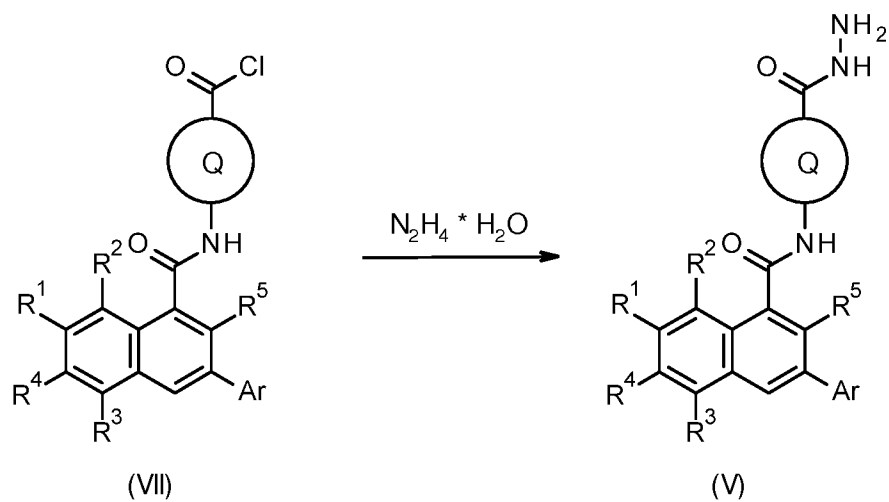
- Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder andere Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methyl-pyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso
- 5 ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Der Verfahrensschritt (XVI) + (XVII) $\rightarrow$ (II-A) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Natriumhydrid, und verläuft im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20 °C bis 50 °C. Der nachfolgende Substitutionsschritt wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 150 °C durchgeführt.
- 10 Verbindungen der Formel (IV) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) mit Hydroxylammoniumchlorid in Gegenwart von Hydrogencarbonat hergestellt werden, Verbindungen der Formel (VI) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) hergestellt werden (Schema 3).

Schema 3:



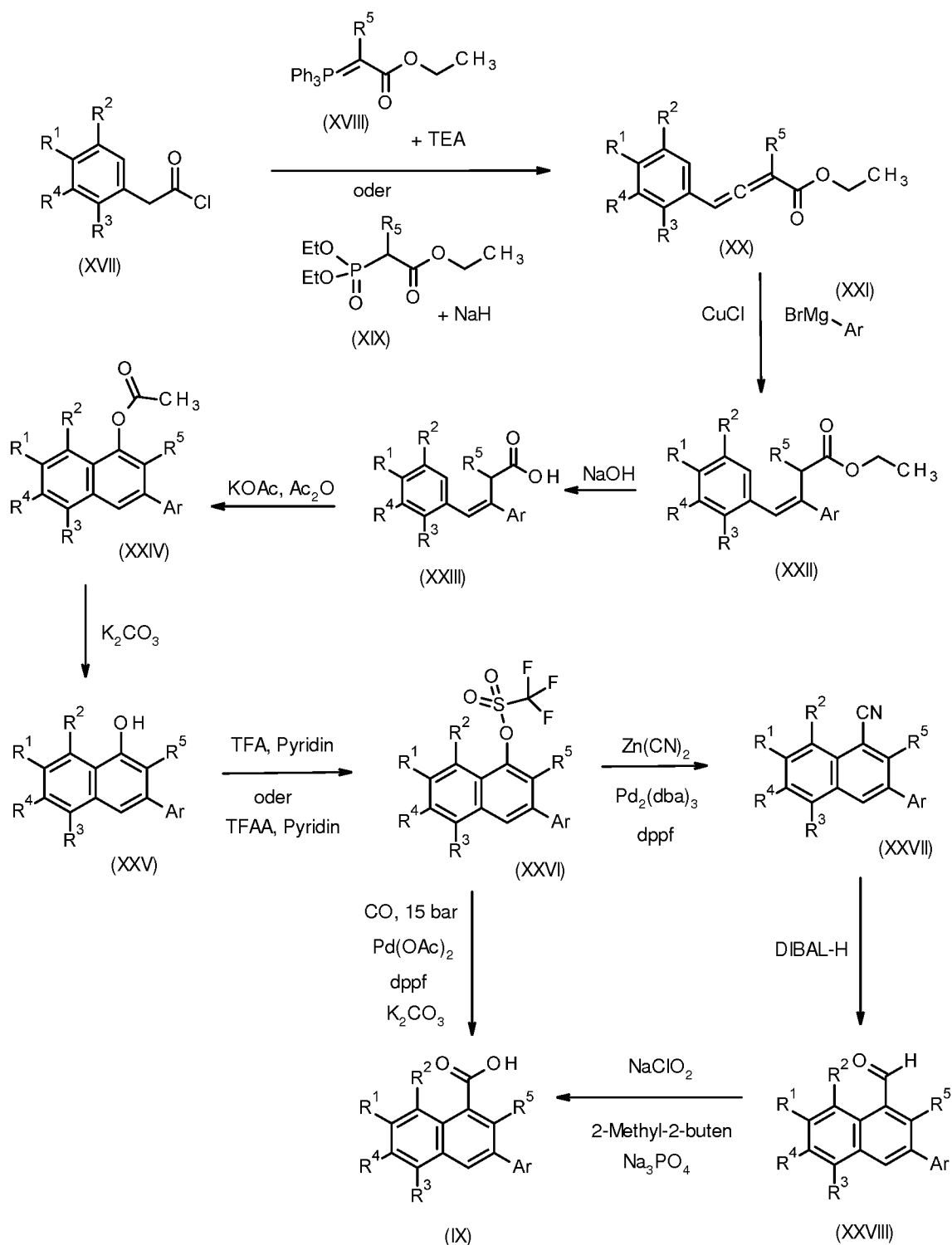
15

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

Schema 4:

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

Schema 5:



Das Säurechlorid der Formel (XVII) wird mit einem Ester-substituierten Triphenylphosphinphosphoran (XVIII) unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin (über die korrespondierende Keten-Zwischenstufe) in einer Wittig-Reaktion zu dem Allen (XX) umgesetzt. Alternativ kann das Säurechlorid (XVII) auch in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu dem Allen (XX) umgesetzt werden. Das dabei verwendete Ester-substituierte

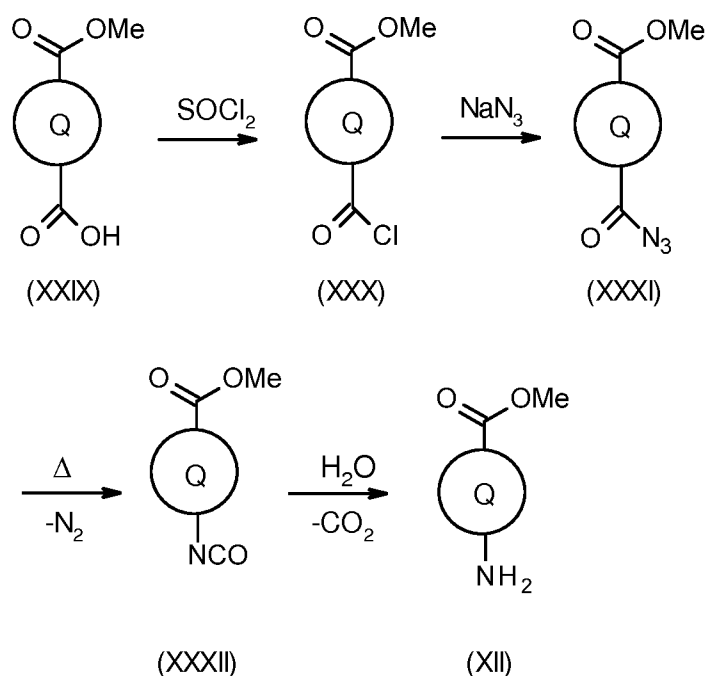
Phosphonat der Formel (XIX) wird durch eine Base wie Natriumhydrid oder Natriumethanolat deprotoniert. Als zusätzliche Base kann Triethylamin Verwendung finden, um das Säurechlorid in die korrespondierende Keten-Zwischenstufe zu überführen. Die Darstellung des Alkens (XXII) erfolgt durch Michael-Addition einer Aryl-Grignardverbindung der Formel (XXI) an das Allen (XX) unter Zusatz eines Kupferkatalysators. Die anschließende Verseifung zur Säure (XXIII) erfolgt unter Zugabe einer Base wie Natrium-, Lithium- oder Cäsiumhydroxid. Die Cyclisierung zum Naphthalin-Derivat (XXIV) erfolgt durch Zugabe von Kalium- oder Natriumacetat und Acetanhydrid oder Essigsäure zur Carbonäure der Formel (XXIII). Die Acetatgruppe in Verbindung (XXIV) wird durch Zugabe von Kaliumcarbonat oder einer Base wie Natrium-, Lithium- oder Cäsiumhydroxid zum Phenol der Formel (XXV) abgespalten. Alternativ kann die Verbindung der Formel (XXV) auch in einem Schritt aus der Carbonsäure der Formel (XXIII) unter Verwendung von Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure oder über eine Trifluoracetat-Zwischenstufe (analog zum Acetat der Formel (XXIV)) unter Verwendung von Triethylamin und Trifluoressigsäureanhydrid, gefolgt von anschließender alkalischer Verseifung, hergestellt werden. Unter Verwendung von Phenyl-Zinkiodid oder Diphenylzink kann das Phenol (XXV) auch in einem Schritt aus dem Allen (XX) hergestellt werden [Chemistry - A European Journal **2009**, 15 (42), 11083-11086]. Aus dem Phenol (XXV) wird unter Verwendung von Trifluoressigsäure und Pyridin oder Trifluoressigsäureanhydrid und Pyridin das Triflat (XXVI) hergestellt. Das Triflat (XXVI) wird entweder in einem einstufigen oder einem dreistufigen Verfahren in die Carbonsäure (IX) überführt. In dem einstufigen Verfahren wird Kohlenmonoxid unter Druck unter Palladium- oder Nickel-Katalyse umgesetzt. Die Palladiumkatalyse wird mit Palladiumacetat, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) und Kaliumcarbonat oder Triethylamin [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2006**, 16 (1), 142-145], oder einem anderen geeigneten Palladiumsystem, z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) durchgeführt. Als Nickel-System kann 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocennickel(II)chlorid / 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) verwendet werden [Journal of the American Chemical Society **2014**, 136 (3), 1062-1069]. In dem dreistufigen Verfahren wird zunächst das Triflat der Formel (XXVI) mit Hilfe einer Cyanid-Quelle wie Zinkcyanid und unter Palladium-Katalyse (z.B. Pd₂(dba)₃ und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)) gegen Cyanid ausgetauscht. Die entstandene Verbindung der Formel (XXVII) wird anschließend mit DIBAL-H zum Aldehyd der Formel (XXVIII) reduziert, welcher dann unter Verwendung eines geeigneten Oxidationsmittels, wie beispielsweise Natriumchlorit, zur Carbonsäure der Formel (IX) oxidiert wird.

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

Die Aminfunktionalität der Verbindungen der Formel (XII) kann auch durch die bekannte Curtius-Umlagerung aus dem korrespondierenden Carbonsäureazid dargestellt werden (Schema

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

Schema 6:



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

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

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können, falls zweckmäßig, auch durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Reste und Substituenten, ins-

besondere den unter R^1 und R^5 aufgeführten, hergestellt werden, wobei von anderen, nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) oder deren Vorstufen ausgegangen wird. Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile oder elektrophile Substitutionsreaktionen, Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktionen, Herstellungs- und Additionsreaktionen von Metallorganen (z.B. Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganen), Oxidations- und Reduktionsreaktionen, Hydrierung, Halogenierung (z.B. Fluorierung, Bromierung), Dehalogenierung, Aminierung, Alkylierung und Acylierung, die Bildung von Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden und Sulfonamiden, die Esterspaltung und -hydrolyse sowie die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit

intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktäres Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiektasien, Pneumonie, Farmer-
5 lunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

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

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz wie auch spezifische oder verwandte Krankheitsformen hiervon, wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative
35 Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, diabetische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aorten-

klappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen sowie diastolische und systolische Herzinsuffizienz.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Erkrankungen des weiblichen Reproduktionssystems, wie Uterusmyome, Endometriose, Dysmenorrhöe und vor-

zeitige Geburtswehen, verwendet werden. Weiterhin eignen sie sich zur Prophylaxe oder Behandlung von Hirsutismus und Hypertrichose.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen anti-inflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prävention von

5 Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Pankreatitis, Peritonitis, Cystitis, Urethritis, Prostatitis, Epidymitis, Oophoritis, Salpingitis, Vulvovaginitis, rheumatoiden Erkrankungen, Arthrose, entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, multipler Sklerose, entzündlichen Hauterkrankungen und entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

10

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

15

20

Auch können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

25 Anämien verwendet werden, wie hämolytischen Anämien, insbesondere Hämoglobinopathien wie Sichelzellanämie und Thalassämien, megaloblastären Anämien, Eisenmangel-Anämien, Anämien durch akuten Blutverlust, Verdrängungsanämien und aplastischen Anämien.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zudem zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet, wie beispielsweise von Hautkrebs, Hirntumoren, Brustkrebs, Knochenmarktumoren, Leukämien, Liposarcomen, Karzinomen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie von bösartigen Tumoren des lymphoproliferativen Systems, wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom.

30

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Dyslipidämien

35 (Hypolipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholesterolämie, Abetalipoproteinämie, Sitosterolämie), Xanthomatose, Tangier-Krankheit,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptors wie PRX-08066;

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

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

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

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

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

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

antifibrotisch wirkende Mittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Adenosin-A2b-Rezeptor-Antagonisten, Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor 3 (S1P3)-Antagonisten, Autotaxin-Inhibitoren, Lysophosphatidsäure-Rezeptor 1 (LPA-1)- und Lysophosphatidsäure-Rezeptor 2 (LPA-2)-Ant-

agonisten, Lysyloxidase (LOX)-Inhibitoren, Lysyloxidase-like-2-Inhibitoren, CTGF-Inhibitoren, IL-4-Antagonisten, IL-13-Antagonisten, $\alpha_v\beta_6$ -Integrin-Antagonisten, TGF- β -Antagonisten, Inhibitoren des Wnt-Signalwegs oder CCR2-Antagonisten;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise 5 Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

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

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

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

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin- 20 Antagonisten, Renin-Inhibitoren, α -Rezeptoren-Blocker, β -Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

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

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem α_1 -Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem β -Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise 30 Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, 5 Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft 15 und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon oder Finerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, 20 Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht. 30

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.
- 10

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR- γ -Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.
- 15

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.
- 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

br.	breit (bei NMR-Signal)
c	Konzentration

ca.	<i>circa</i> , ungefähr
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Dublett (bei NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphoryl azid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dt	Dublett von Triplett (bei NMR)
ΔT	Erwärmung, Temperaturerhöhung (in Reaktionsschemata)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
iPr	Isopropyl
konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC	Flüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar
m	Multiplett (bei NMR)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Ph_2Zn	Diphenylzink
PhZnI	Phenyl-Zinkiodid
Pr	Propyl
q (oder quart)	Quartett (bei NMR)
qd	Quartett von Dublett (bei NMR)
quant.	quantitativ (bei chemischer Ausbeute)
quint	Quintett (bei NMR)
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (Umkehrphase, bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC, LC/MS)
s	Singulett (bei NMR)
S.	Seite
sept	Septett (bei NMR)
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
t	Triplett (bei NMR)
tBu	<i>tert.</i> -Butyl
td	Triplett von Dublett (bei NMR)
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie

Andere Abkürzungen haben ihre dem Fachmann an sich geläufigen Bedeutungen.

HPLC- und LC/MS-Methoden:

Methode 1 (LC/MS):

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

Methode 2 (LC/MS):

Instrument: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000;
 10 Säule: Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01%

Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.90 ml/min; UV- Detektion: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm.

Methode 3 (LC/MS):

- 5 Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µm 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-De tektion: 210 nm.

Methode 4 (LC/MS):

- 10 Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbo- nat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-De tek tion: 210 nm

Methode 5 (LC/MS):

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

Methode 6 (GC/MS):

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

Methode 7 (präparative HPLC):

- Säule: Reprosil C18, 10 µm, 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Aceto- nitril; Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 10% B → 5.5 min 10% B → 17.65 min 95% B → 19.48 min 95% B → 19.66 min 10% B → 20.51 min 10% B; Fluss: 75 ml/min. UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (präparative HPLC):

- Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 x 40 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Aceto- nitril; Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 10% B → 6.0 min 10% B → 27 min 95% B → 38 min 95% B → 39 min 10% B → 40.2 min 10% B; Fluss: 50 ml/min. UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (präparative HPLC):

Säule: Reprosil C18, 10 µm, 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Acetonitril; Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 30% B → 5.5 min 30% B → 17.65 min 95% B → 19.48 min 95% B → 19.66 min 30% B → 20.51 min 30% B; Fluss: 75 ml/min. UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% TFA, Eluent B: Acetonitril; Injektion bei 3 min; Gradient: 0.0 min 30% B → 5.5 min 30% B → 17.65 min 95% B → 19.48 min 95% B → 19.66 min 30% B → 20.51 min 30% B; Fluss: 75 ml/min. UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (präparative HPLC):

Instrument: Waters Prep LC/MS System, Säule: Phenomenex Kinetex C18, 5 µm 100x30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Fluß: 65 ml/min plus 5ml 2%ige Ameisensäure in Wasser, Raumtemperatur, Wellenlänge 200-400 nm, At-Column Injektion (Kompletteinjektion). Gradientenprofil: 0 bis 2 min 30% Eluent B, 2 bis 2.2 min auf 50% Eluent B, 2.2 bis 7 min auf 90% Eluent B, 7 bis 7.5 min auf 92% Eluent B, 7.5 bis 9 min bei 92% B.

Weitere Angaben:

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

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

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

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

- 5 Die ^1H -NMR-Daten ausgewählter Beispiele werden in Form von ^1H -NMR-Peaklisten notiert. Zu jedem Signalpeak wird erst der δ -Wert in ppm und dann die Signalintensität in runden Klammern aufgeführt. Die δ -Wert-Signalintensitäts-Zahlenpaare von verschiedenen Signalpeaks werden durch Kommata voneinander getrennt aufgelistet. Die Peakliste eines Beispiels hat daher die Form: δ_1 (Intensität₁), δ_2 (Intensität₂), ..., δ_i (Intensität_i), ..., δ_n (Intensität_n).
- 10 Die Intensität scharfer Signale korreliert mit der Höhe der Signale in einem gedruckten Beispiel eines NMR-Spektrums in cm und zeigt im Vergleich mit anderen Signalen die wirklichen Verhältnisse der Signalintensitäten. Bei breiten Signalen können mehrere Peaks oder die Mitte des Signals und ihre relative Intensität im Vergleich zum intensivsten Signal im Spektrum gezeigt werden. Die Listen der ^1H -NMR-Peaks sind ähnlich den klassischen ^1H -NMR-Ausdrucken und enthalten somit gewöhnlich alle Peaks, die bei einer klassischen NMR-Interpretation aufgeführt werden. Darüber hinaus können sie wie klassische ^1H -NMR-Ausdrucke Lösungsmittelsignale, Signale von Stereoisomeren der Zielverbindungen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind, und/oder Peaks von Verunreinigungen zeigen. Die Peaks von Stereoisomeren der Targetverbindungen und/oder Peaks von Verunreinigungen haben gewöhnlich im Durchschnitt eine geringere Intensität als die Peaks der Zielverbindungen (zum Beispiel mit einer Reinheit von >90%). Solche Stereoisomere und/oder Verunreinigungen können typisch für das jeweilige Herstellungsverfahren sein. Ihre Peaks können somit dabei helfen, die Reproduktion unseres Herstellungsverfahrens anhand von "Nebenprodukt-Fingerabdrücken" zu erkennen. Ein Experte, der die Peaks der Zielverbindungen mit bekannten Verfahren (MestreC, ACD-Simulation, oder unter Verwendung von empirisch ausgewerteten Erwartungswerten) berechnet, kann je nach Bedarf die Peaks der Zielverbindungen isolieren, wobei gegebenenfalls zusätzliche Intensitätsfilter eingesetzt werden. Diese Isolierung wäre ähnlich dem betreffenden Peak-Picking bei der klassischen ^1H -NMR-Interpretation. Eine detaillierte Beschreibung der Darstellung von NMR-Daten in Form von Peaklisten kann der Publikation "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (vgl. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014 oder <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). In der Peak Picking Routine, die in der Research Disclosure Database Number 605005 beschrieben ist, kann der Parameter "MinimumHeight" zwischen 1% und 4% eingestellt werden. Abhängig von der Art der chemischen Struktur und/oder abhängig von der Konzentration der zu vermessenden Verbindung kann es sinnvoll sein, den Parameter "MinimumHeight" auf Werte <1% einzustellen.
- 35

Die nachfolgenden Beschreibungen der Kopplungsmuster von ^1H -NMR-Signalen wurden teilweise direkt den Vorschlägen des ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product

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

Schmelzpunkte und Schmelzbereiche, soweit angegeben, sind nicht korrigiert.

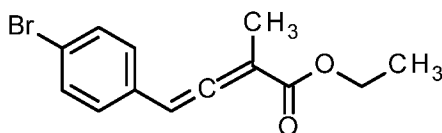
Für alle Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden nicht explizit beschrieben ist, gilt, dass sie von allgemein zugänglichen Quellen kommerziell bezogen wurden. Für alle übrigen Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden ebenfalls nicht beschrieben ist und die nicht kommerziell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

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Formiat", "Acetat", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl", "x HCOOH", "x CH₃COOH", "x CF₃COOH", "x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

30 Beispiel 1A:

Ethyl-4-(4-bromphenyl)-2-methylbuta-2,3-dienoat (*Racemat*)

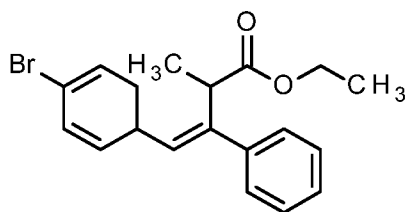


Zu einer Lösung aus Ethyl-2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (844 g, 2.33 mol) in Dichlormethan (7 Liter) wurde bei 0 °C unter Stickstoff tropfenweise eine Lösung aus Triethylamin (323 ml) in Dichlormethan (2 Liter) gegeben. Nach 10 min Rühren bei 0 °C wurde das Gemisch tropfenweise mit einer Lösung aus (4-Bromphenyl)acetylchlorid (543.7 g, 2.33 mol) in Dichlormethan (2 Liter) versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und dann über Nacht bei 0 °C gehalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zunächst in Hexan (10 Liter) verrührt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und danach zweimal mit Hexan (2.5 Liter) verrührt. Die vereinigten Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedunstet, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Heptan-Diisopropylether-Gradient) gereinigt. Es wurden 228.76 g (35% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.6-7.4 (m, 2H), 7.25-7.1 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.3-4.15 (q, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.4-1.2 (m, 3H).

Beispiel 2A:

15 Ethyl-4-(4-bromphenyl)-2-methyl-3-phenylbut-3-enoat (*Racemat*)

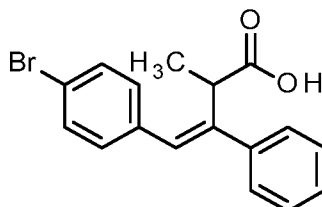


Zu einem Gemisch aus Kupfer(I)chlorid (4 g, 40 mmol) und Ethyl-4-(4-bromphenyl)-2-methylbuta-2,3-dienoat (228.76 g, 810 mmol, *Racemat*, Beispiel 1A) in Toluol (9 Liter) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei -70 °C eine 1 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung in THF (975 ml, 975 mmol) tropfenweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -70 °C gerührt. Es wurde erneut 1 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung in THF (495 ml, 495 mmol) tropfenweise hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h bei -70 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch tropfenweise mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (3.5 Liter) versetzt (exotherme Reaktion) und das Gemisch über Nacht auf 0 °C gekühlt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (3 Liter) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1 M Salzsäure (4 Liter), gesättigter wässriger Natriumdihydrogencarbonat-Lösung (4 Liter) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (4 Liter) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Heptan-Diisopropylether-Gradient) gereinigt. Es wurden 211.2 g (72% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.6-7.5 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 7H), 4.3-4.15 (q, 2H), 4.1-4.0 (q, 1H), 1.4-1.2 (m, 6H).

Beispiel 3A:

4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-3-phenylbut-3-ensäure (*Racemat*)



5

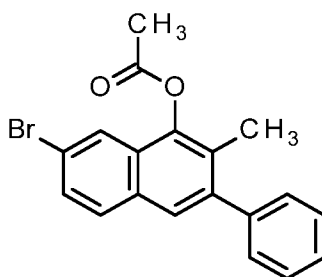
Zu einer Lösung aus Ethyl-4-(4-bromphenyl)-2-methyl-3-phenylbut-3-enoat (211.2 g, 588 mmol, *Racemat*, Beispiel 2A) in Ethanol (1.7 Liter) wurde 1 M Natronlauge (705 ml, 705 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (jeweils 350 ml) extrahiert und anschließend bei 0 °C mit 6 M Salzsäure (300 ml) angesäuert. Die wässrige Phase wurde vom gebildeten Feststoff abdekantiert und der Feststoff in Ethylacetat (1.4 Liter) aufgenommen. Die entstandene organische Phase wurde zweimal mit Wasser (jeweils 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (150 ml) verrührt und der erhaltene Feststoff abfiltriert und getrocknet. Es wurden 73.3 g (37% d. Th., siehe Analytik) einer ersten Charge der Titelverbindung erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan-Isopropanol-Gradient) gereinigt. Es wurden 26 g (13% d. Th.) einer zweiten Charge, 43.5 g (22% d. Th.) einer dritten Charge und, nach Verrühren in Pentan, 8 g (4% d. Th.) einer vierten Charge der Titelverbindung erhalten.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.6-7.5 (m, 2H), 7.55-7.2 (m, 7H), 6.8 (s, 1H), 1.35-1.15 (m, 3H).

Beispiel 4A:

7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl-acetat



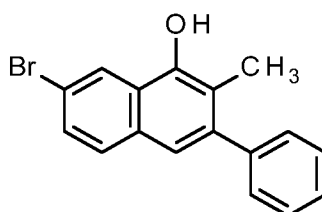
25

Eine Suspension aus 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-3-phenylbut-3-ensäure (150.85 g, 455 mmol, Beispiel 3A, Racemat) und Kaliumacetat (53.6 g, 546 mmol) in Essigsäureanhydrid (905 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre über Nacht bei 85 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch im Vakuum eingengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan verrührt. Feste Bestandteile wurden abfiltriert, und die Mutterlauge wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in einem Pentan-Diethylether-Gemisch (9:1) verrührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 145.7 g (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.95 (s, 1H), 7.8-7.35 (m, 8H), 2.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Beispiel 5A:

10 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthol

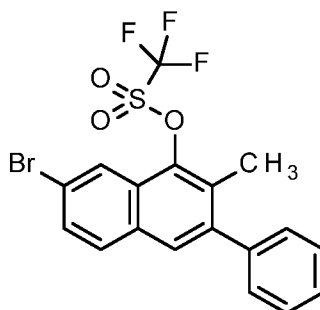


Zu einer Suspension aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl-acetat (145.7 g, 410 mmol, Beispiel 4A) in einem Gemisch aus THF (1.1 Liter) und Ethanol (1.1 Liter) wurde Kaliumcarbonat (85 g, 620 mmol) gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde erneut Kaliumcarbonat (28 g, 200 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 7 h bei 70 °C und danach über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (3 Liter) aufgenommen, und die Lösung wurde nacheinander zweimal mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (jeweils 1 Liter) und zweimal mit Wasser (jeweils 1 Liter) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Pentan (1.5 Liter) verrührt, und der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 108 g (84% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 8.4 (s, 1H), 7.75-7.35 (m, 7H), 7.6-7.35 (m, 5H), 5.25 (br. s, 1H), 2.35 (s, 3H).

25 **Beispiel 6A:**

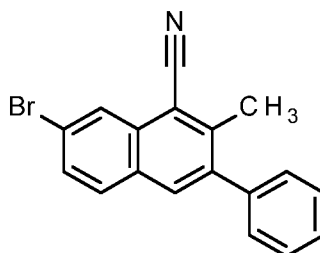
7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl-trifluormethansulfonat



- Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthol (108 g, 340 mmol, Beispiel 5A) und Pyridin (41 ml, 510 mmol) in Dichlormethan (540 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei -5 °C tropfenweise Trifluormethansulfonsäure (69.5 ml, 410 mmol) gegeben (exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan (1 Liter) und Wasser (1 Liter) versetzt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase nacheinander mit 1 M Salzsäure (1 Liter) und gesättigter wässriger Natriumdihydrogencarbonat-Lösung (1 Liter) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Pentan (500 ml) verrührt und der vorhandene Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 73.1 g (48% d. Th., siehe Analytik) einer ersten Charge der Titelverbindung erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Heptan-Ethylacetat-Gradient) gereinigt. Es wurden so 67.4 g (45% d. Th.) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.3 (s, 1H), 7.85-7.6 (m, 3H), 7.6-7.35 (m, 5H), 2.45 (s, 3H).

Beispiel 7A:

7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthonitril

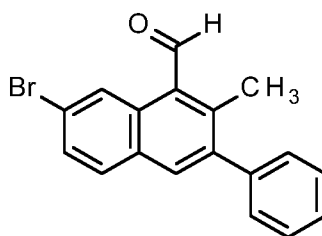


- Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl-trifluormethansulfonat (50.0 g, 112 mmol, Beispiel 6A) in DMF (250 ml) wurden nacheinander Zink(II)cyanid (4.0 g, 34 mmol) und dppf (6.2 g, 11 mmol) gegeben. Die Lösung wurde mit Stickstoff gespült, mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (Pd₂(dba)₃, 5.2 g, 6 mmol) versetzt und bei 70 °C gerührt. Nachdem sich laut LC/MS ein Gemisch aus Edukt, Produkt und Dicyano-Derivat gebildet

- hatte, wurde das Gemisch auf RT abkühlen gelassen und mit Ethylacetat (1 Liter) und Wasser (1 Liter) versetzt. Nach Schütteln und Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert (jeweils 500 ml), und die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter Calciumchlorid-Lösung (jeweils 1 Liter) gewaschen, über Magnesiumchlorid getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Pentan (1.5 Liter) verrührt, und feste Bestandteile wurden abfiltriert. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Heptan-Ethylacetat-Gradient) gereinigt. Es wurden 5.59 g (15% d. Th., siehe Analytik) einer ersten Charge der Titelverbindung und 1.84 g (5% d. Th.) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.45 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8-7.6 (m, 2H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.45-7.3 (m, 2H), 2.7 (s, 3H).

Beispiel 8A:

7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthaldehyd



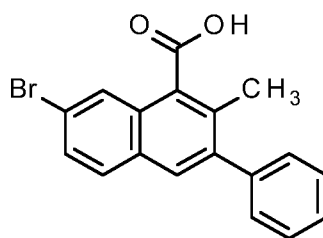
- 15 Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthonitril (36.0 g, 110 mmol, Beispiel 7A) in Toluol (360 ml) unter Stickstoffatmosphäre wurde 1.2 M LDA in Toluol (116 ml, 140 mmol) tropfenweise bei -10 °C gegeben (exotherme Reaktion), und das Gemisch wurde 2 h bei -4 °C gerührt. Anschließend wurde 3 M Salzsäure (erst 160 ml, danach weitere 40 ml) tropfenweise hinzugegeben (exotherme Reaktion), und die gebildete Suspension wurde einige Stunden bei
- 20 RT gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (100 ml) und Wasser (100 ml) wurde das Gemisch geschüttelt und nach Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (jeweils 150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Pentan (300 ml) verrührt und der er-
- 25 haltene Feststoff abfiltriert und über Nacht in einem Gemisch aus Toluol (300 ml) und 1 M Salzsäure (300 ml) erneut verrührt. Anschließend wurde das Gemisch zweimal mit Ethylacetat und einmal mit Toluol extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wurde so eine erste Charge der Titelverbindung (17.6 g, 50% d. Th.) erhalten. Die wässrige Phase wurde erneut mehrmals mit
- 30 Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wurde so eine zweite Charge der Titelverbin-

5 dung (9.56 g, 27% d. Th.) erhalten. Die aus dem Verrühren mit Toluol erhaltene Mutterlauge wurde ebenfalls wie beschrieben mit 1 M Salzsäure verrührt, und der resultierende Rückstand wurde abfiltriert und anschließend in Pentan verrührt und ergab eine dritte Charge der Titelverbindung (3.29 g, 10% d. Th.).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 11.0 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8-7.3 (m, 7H), 2.7 (s, 3H).

Beispiel 9A:

7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure



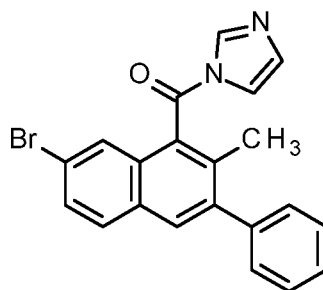
- 10 Zu einer Lösung aus Natriumchlorit (30.6 g, 338 mmol) in Wasser (130 ml) wurde Natriumphosphat (37.7 g, 241 mmol) portionsweise bei RT gegeben. Die entstandene Lösung wurde tropfenweise zu einer Suspension aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthaldehyd (31.4 g, 66 mmol, Beispiel 8A) und 2-Methyl-2-buten (82 ml, 773 mmol) in Aceton (130 ml) gegeben (exotherme Reaktion), und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden
- 15 flüchtige Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt, und die verbliebene wässrige Phase wurde mit Salzsäure (3 M, 60 ml) auf ca. pH 2 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat (einmal 500 ml und zweimal 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde in
- 20 anschließend aus Toluol (200 ml) kristallisiert. Es wurden 20.1 g (100% Reinheit, 71% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 339/341$ $[\text{M-H}]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.318 (16.00), 7.422 (3.93), 7.442 (6.55), 7.461 (2.29), 7.488 (4.14), 7.506 (3.87), 7.523 (1.44), 7.678 (1.94), 7.700 (2.28), 7.902 (7.19), 7.964 (3.21),
- 25 7.986 (2.76), 13.798 (2.20).

Beispiel 10A:

(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1H-imidazol-1-yl)methanon



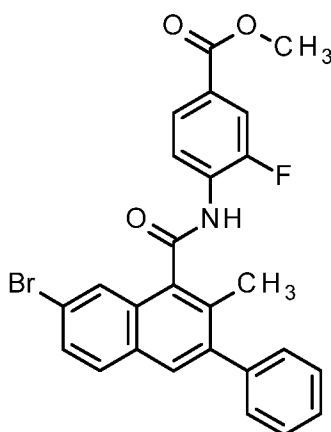
Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (200 mg, 586 μmol , Beispiel 9A) in DMF (2.3 ml) wurde CDI (143 mg, 879 μmol) gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung gegeben, und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 30 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 203 mg (100% Reinheit, 88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 391/393$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.52), 0.008 (0.54), 2.164 (16.00), 2.732 (1.41), 2.891 (1.83), 5.754 (0.70), 7.194 (0.72), 7.444 (0.77), 7.449 (0.49), 7.456 (1.60), 7.468 (1.40), 7.478 (1.35), 7.488 (0.56), 7.502 (0.90), 7.511 (15.16), 7.522 (8.78), 7.675 (1.90), 7.735 (1.91), 7.739 (1.67), 7.756 (2.10), 7.761 (1.93), 8.062 (3.42), 8.084 (3.37), 8.091 (4.98).

Beispiel 11A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-fluorbenzoat



15

Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1H-imidazol-1-yl)methanon (150 mg, 383 μmol , Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-fluorbenzoat (64.8 mg, 383 μmol) in DMF (1.5 ml) wurde eine Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (960 μl , 1.0 M, 960 μmol) getropft und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-

20

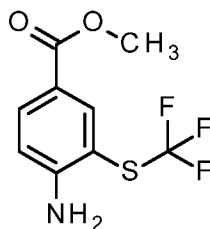
Lösung versetzt, geschüttelt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 57 mg (100% Reinheit, 30% d. Th., siehe Analytik) einer ersten Charge und 50 mg (77% Reinheit, 20% d. Th.) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 492/494$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.89), 0.008 (2.58), 1.988 (0.45), 2.328 (0.41), 2.352 (14.81), 2.366 (0.94), 2.376 (0.47), 2.710 (0.65), 3.889 (16.00), 5.754 (1.57), 7.438 (3.60), 7.454 (4.71), 7.458 (6.16), 7.477 (1.53), 7.511 (3.26), 7.528 (3.32), 7.546 (1.18), 7.689 (1.63), 7.694 (1.67), 7.711 (1.83), 7.716 (1.93), 7.825 (1.49), 7.830 (1.69), 7.853 (1.45), 7.857 (1.71), 7.891 (1.57), 7.896 (1.32), 7.912 (1.83), 7.916 (1.62), 7.938 (3.13), 7.942 (3.37), 7.947 (5.17), 7.995 (3.25), 8.017 (2.89), 8.162 (1.54), 8.182 (2.41), 8.202 (1.35), 10.944 (3.61).

Beispiel 12A:

Methyl-4-amino-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoat



Zu einer Lösung aus Dimethyl-3,3'-disulfandiylbis(4-aminobenzoat) (4.70 g, 12.9 mmol, Darstellung beschrieben in *Organic Preparations and Procedures International* **2003**, 35 (5), 520-524) in DMF (120 ml) wurde Natriumhydroxymethansulfonat (Rongalit[™], 3.05 g, 25.8 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 3,3-Dimethyl-1-(trifluormethyl)-1,2-benziodoxol (5.53 g, 16.8 mmol) versetzt, 30 min bei RT gerührt und dann über Nacht bei RT stehen gelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan und Wasser aufgenommen und geschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (650 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt. Es wurden 2.19 g (83% Reinheit, 56% d. Th., siehe LC-MS) der Titelverbindung erhalten.

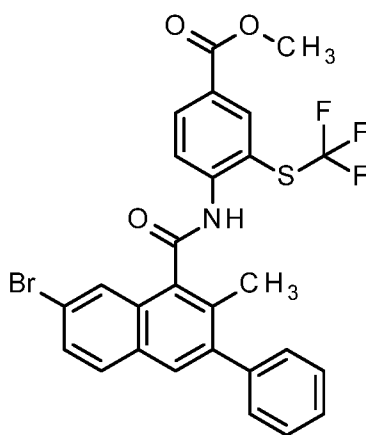
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 252$ $[M+H]^+$

Aus einem ähnlich durchgeführten Experiment wurden ausgehend von 400 mg (1.10 mmol) Dimethyl-3,3'-disulfandiylbis(4-aminobenzoat) 185 mg (Reinheit 100%, 67% d. Th.) der Titelverbindung erhalten (siehe $^1\text{H-NMR}$):

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.008 (0.92), 3.320 (15.39), 3.584 (0.41), 3.951 (0.43),
 5 5.755 (0.41), 6.708 (13.57), 6.824 (15.49), 6.846 (16.00), 7.761 (7.57), 7.766 (7.65), 7.783 (7.08), 7.788 (7.18), 7.938 (9.82), 7.943 (8.79).

Beispiel 13A:

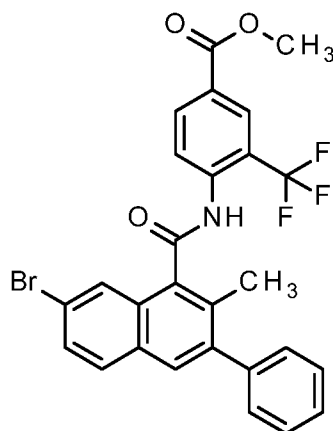
Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoat



- 10 Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μmol , Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoat (188 mg, 750 μmol , Beispiel 12A) in DMF (2.5 ml) wurde eine Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.0 M, 1.9 mmol) getropft und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben und
 15 zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 101 mg (100% Reinheit, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 574/576 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.398 (16.00), 1.610 (0.94), 2.380 (4.09), 3.917 (4.98), 7.446 (1.07), 7.462 (1.19), 7.466 (1.87), 7.516 (0.90), 7.533 (0.89), 7.870 (0.86), 7.891 (0.95), 7.978 (1.29), 8.009 (0.90), 8.031 (0.79), 8.243 (0.59), 8.248 (0.64), 11.231 (1.03).

Beispiel 14A:

- 25 Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(trifluormethyl)benzoat



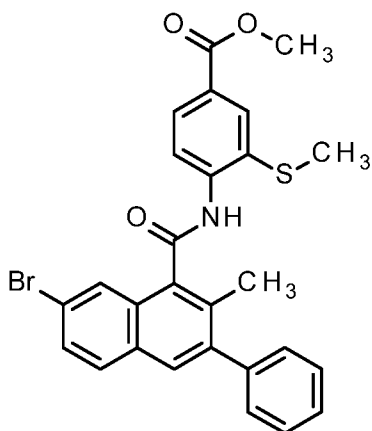
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-(trifluormethyl)benzoat (164 mg, 750 μ mol, Darstellung beschrieben in *Organic Letters* **2014**, 16 (6), 1768-1771 und in
 5 US2009/163552, S. 31) in DMF (2.5 ml) wurde eine Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.0 M, 1.9 mmol) getropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 3 ml) gewaschen, in
 10 Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 108 mg (100% Reinheit, 27% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.39 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 542/544 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 1.397 (2.97), 2.417 (15.12), 3.934 (16.00), 7.442 (3.49), 7.446 (2.09), 7.452 (1.19), 7.459 (4.99), 7.462 (5.00), 7.466 (3.18), 7.481 (1.45), 7.484
 15 (1.60), 7.519 (3.47), 7.538 (3.60), 7.542 (1.23), 7.555 (1.27), 7.558 (0.89), 7.695 (1.65), 7.700 (1.66), 7.717 (1.87), 7.721 (1.92), 7.955 (4.98), 7.981 (3.05), 7.985 (3.05), 7.996 (3.43), 8.006 (2.44), 8.018 (3.06), 8.027 (2.63), 8.302 (2.75), 8.306 (3.14), 8.353 (1.70), 8.358 (1.48), 8.374 (1.49), 8.379 (1.34), 10.808 (3.97).

Beispiel 15A:

20 Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfanyl)benzoat



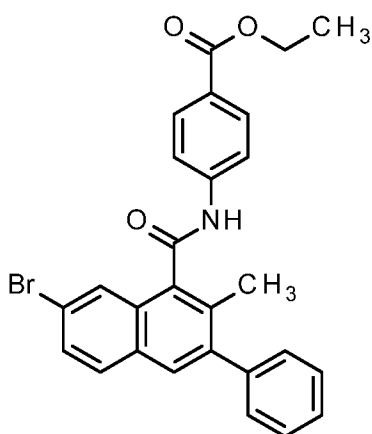
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (588 mg, 1.50 mmol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-(methylsulfanyl)benzoat (297 mg, 1.50 mmol, Darstellung beschrieben in beschrieben in *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35 (5), 520-524) in DMF (6.0 ml) wurde eine Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (2.3 ml, 1.0 M, 2.3 mmol) getropft und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 3 ml) gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 → 8:2) gereinigt. Es wurden 494 mg (98% Reinheit, 62% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 520/522$ [M-H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: -0.008 (0.97), 0.008 (1.03), 2.428 (14.05), 3.287 (1.34), 3.899 (16.00), 5.754 (0.85), 7.435 (1.84), 7.438 (3.44), 7.442 (2.10), 7.455 (4.73), 7.458 (4.91), 7.476 (1.38), 7.479 (1.52), 7.514 (3.27), 7.532 (3.13), 7.537 (1.21), 7.549 (1.15), 7.553 (0.84), 7.683 (1.78), 7.688 (4.16), 7.704 (2.16), 7.709 (5.08), 7.861 (1.91), 7.866 (2.10), 7.882 (1.44), 7.886 (1.72), 7.930 (4.68), 7.935 (7.49), 7.982 (3.02), 8.004 (2.63), 8.251 (2.66), 8.256 (2.57), 10.544 (3.62).

Beispiel 16A:

Ethyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]benzoat



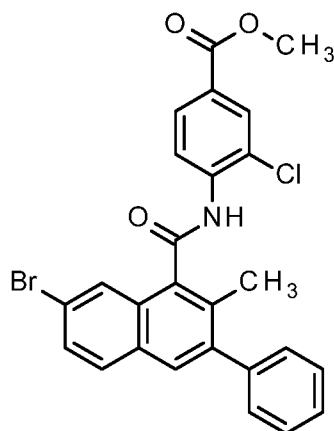
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Ethyl-4-aminobenzoat (124 mg, 750 μ mol) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.9 mmol) getropft, und
 5 das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben, geschüttelt und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 154 mg
 10 (100% Reinheit, 42% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.58 min; MS (ESIpos): m/z = 488/490 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.316 (4.72), 1.333 (9.70), 1.351 (4.87), 2.324 (16.00), 4.294 (1.49), 4.311 (4.57), 4.329 (4.52), 4.347 (1.45), 7.439 (4.01), 7.455 (4.94), 7.459 (6.84),
 15 7.476 (1.81), 7.510 (3.61), 7.528 (3.47), 7.546 (1.22), 7.691 (1.59), 7.696 (1.76), 7.713 (1.82), 7.718 (2.02), 7.849 (3.26), 7.854 (3.21), 7.940 (3.55), 7.945 (1.69), 7.962 (11.18), 7.999 (7.44), 8.004 (5.69), 8.021 (3.75), 8.026 (3.67), 11.108 (4.19).

Beispiel 17A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-chlorbenzoat



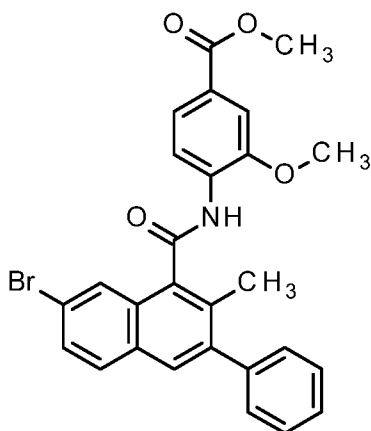
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-chlorbenzoat (139 mg, 750 μ mol) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.9 mmol) getropft, und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben, geschüttelt und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 126 mg (98% Reinheit, 32% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.68 min; MS (ESIpos): m/z = 508/510 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.157 (1.09), 1.175 (2.21), 1.193 (1.12), 1.397 (1.44), 1.988 (3.89), 2.403 (14.35), 3.899 (16.00), 4.021 (0.92), 4.039 (0.91), 7.442 (3.61), 7.446 (1.78), 7.458 (4.39), 7.462 (6.33), 7.477 (1.52), 7.480 (1.47), 7.514 (3.12), 7.519 (1.25), 7.528 (1.52), 7.531 (3.19), 7.536 (1.80), 7.550 (1.12), 7.553 (0.83), 7.693 (1.65), 7.698 (1.64), 7.715 (1.83), 7.720 (1.90), 7.954 (4.51), 7.997 (3.12), 8.019 (2.99), 8.038 (3.23), 8.042 (4.17), 8.047 (5.16), 8.070 (2.91), 8.075 (2.64), 8.085 (2.65), 8.089 (2.48), 10.805 (3.89).

Beispiel 18A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methoxybenzoat



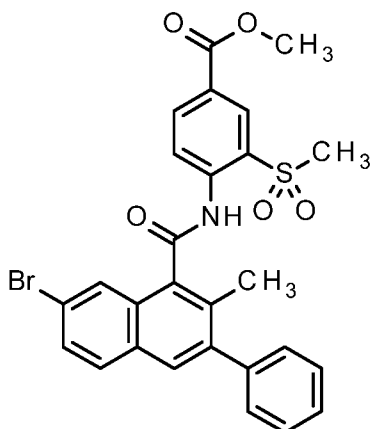
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (587 mg, 1.50 mmol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-methoxybenzoat (272 mg, 1.50 mmol) in DMF (5.0 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (2.3 ml, 2.3 mmol) getropft, und das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 10 ml) gewaschen, in Dichlormethan gelöst und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 → 8:2) gereinigt. Es wurden 348 mg (97% Reinheit, 45% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.60 min; MS (ESIpos): m/z = 504/506 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.397 (5.70), 2.347 (13.64), 3.313 (13.54), 3.933 (16.00), 7.435 (2.55), 7.438 (3.01), 7.451 (3.22), 7.456 (5.19), 7.468 (1.74), 7.506 (3.16), 7.523 (2.70), 7.542 (1.05), 7.615 (3.17), 7.620 (3.34), 7.670 (1.74), 7.675 (3.15), 7.679 (1.72), 7.692 (2.27), 7.696 (3.43), 7.700 (2.13), 7.915 (4.28), 7.975 (2.67), 7.997 (2.33), 8.034 (2.91), 8.039 (2.79), 8.105 (3.44), 8.125 (3.11), 10.302 (3.48).

Beispiel 19A:

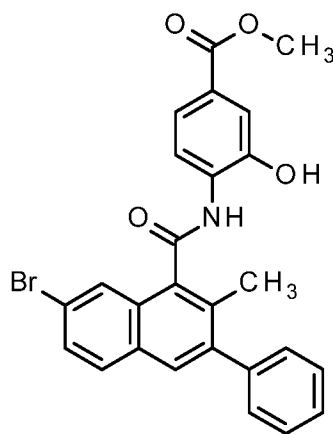
Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfonyl)benzoat



- Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfanyl)benzoat (200 mg, 384 μmol , Beispiel 15A) in Dichlormethan (4 ml) wurde 3-Chlorperbenzoesäure (189 mg, 70% Reinheit, 769 μmol) gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 1 M Natronlauge (5 ml) und Wasser (30 ml) versetzt und zweimal mit Dichlormethan (jeweils 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 188 mg (100% Reinheit, 89% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.54 min; MS (ESIpos): m/z = 552/554 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.407 (13.25), 3.412 (16.00), 3.933 (14.17), 7.448 (2.84), 7.453 (1.59), 7.461 (3.08), 7.466 (5.07), 7.469 (4.25), 7.477 (1.89), 7.512 (3.39), 7.527 (2.36), 7.530 (2.63), 7.533 (1.86), 7.549 (1.05), 7.697 (1.49), 7.702 (1.47), 7.719 (1.69), 7.724 (1.70), 7.977 (4.33), 7.996 (2.87), 8.018 (2.48), 8.173 (2.68), 8.177 (2.59), 8.372 (1.25), 8.377 (1.29), 8.393 (1.74), 8.399 (1.84), 8.489 (3.38), 8.511 (2.46), 8.521 (3.09), 8.527 (2.82), 10.549 (3.78).

Beispiel 20A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-hydroxybenzoat



- 20 Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methoxybenzoat (208 mg, 412 μmol , Beispiel 18A) in Dichlormethan (5 ml) wurde bei 0 $^{\circ}\text{C}$ eine 1 M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch langsam mit Wasser (30 ml) versetzt. Danach wurde das Gemisch mit Dichlormethan (30 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) versetzt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen
- 25

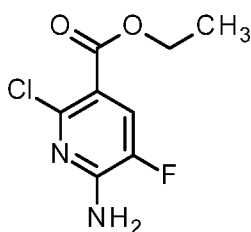
Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 → 8:2) gereinigt. Es wurden 109 mg (100% Reinheit, 54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 490/492$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.397 (0.76), 2.351 (14.25), 3.850 (16.00), 7.435 (2.61), 7.438 (2.99), 7.442 (1.85), 7.450 (3.19), 7.455 (4.92), 7.458 (4.24), 7.466 (1.98), 7.503 (3.69), 7.511 (2.49), 7.516 (3.37), 7.521 (2.99), 7.531 (2.04), 7.536 (3.15), 7.540 (1.67), 7.549 (4.38), 7.554 (3.02), 7.663 (1.67), 7.668 (1.61), 7.685 (1.82), 7.690 (1.77), 7.908 (4.50), 7.970 (3.01), 7.992 (2.62), 8.027 (3.06), 8.032 (2.92), 8.039 (3.42), 8.059 (2.98), 10.158 (3.31), 10.351 (4.17).

Beispiel 21A:

Ethyl-6-amino-2-chlor-5-fluornicotinat



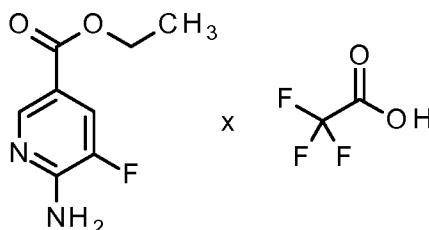
Ein Gemisch aus Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat [5.00 g, 21.00 mmol, beschrieben in US 2008/ 0171732, Example 44 (b)] und einer 2 M Lösung von Ammoniak in Ethanol (105 ml, 210 mmol) wurde auf 5 Mikrowellengefäße verteilt und 1.5 h in einer Mikrowellenapparatur auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Es wurde einmal mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase danach einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit dem Rohprodukt eines analog durchgeführten Experiments [eingesetzte Menge an Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat 1.00 g (4.20 mmol)] vereinigt. Dieses Material wurde dann mittels präparativer HPLC gereinigt [Säule: Daicel C18 Bio Spring Column, 10 μm , 300 x 100 mm; Fluss: 250 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 20 ml; Temperatur: 22°C; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient]. Es wurden 2.60 g der Titelverbindung erhalten (Reinheit 100%, 47% d. Th. bezogen auf insgesamt 6.0 g Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat). Außerdem wurden 290 mg der isomeren Verbindung Ethyl-2-amino-6-chlor-5-fluornicotinat erhalten (Reinheit 100%, 5% d. Th. bezogen auf insgesamt 6.0 g Ethyl-2,6-dichlor-5-fluornicotinat).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 185$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 7.80 (d, 1H), 7.49 (br. s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Beispiel 22A:

Ethyl-6-amino-5-fluornicotinat-Trifluoressigsäuresalz



5

Ein unter Argonatmosphäre angesetztes Gemisch aus Ethyl-6-amino-2-chlor-5-fluornicotinat (500 mg, 2.29 mmol, Beispiel 21A), Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 100 mg, 94 mmol) und Triethylamin (324 mg, 3.20 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde 6 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Anschließend wurden erneut Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 100 mg, 94 mmol) und Triethylamin (324 mg, 3.20 mmol) hinzugegeben, und es wurde weitere 16 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Danach wurden erneut Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 100 mg, 94 mmol) und Triethylamin (324 mg, 3.20 mmol) hinzugefügt, und es wurde erneut 6 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Danach wurde das Gemisch über Kieselgur filtriert und der Filterrückstand mit Ethanol und Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der vorhandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, erneut im Vakuum eingeeengt und schließlich im Vakuum getrocknet. Es wurden 555 mg (Reinheit 100%, 81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

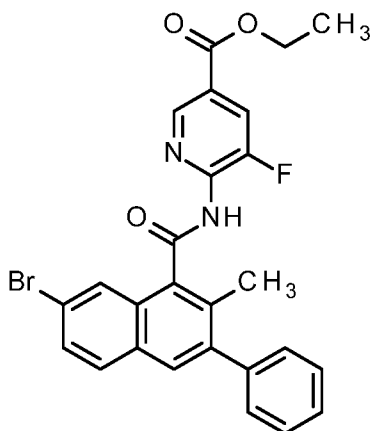
20

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 185$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.37-8.35 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.4-5.5 (br. m, ~2H), 4.25 (q, 2H), 1.29 (t, 3H).

Beispiel 23A:

25 Ethyl-6-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-5-fluornicotinat



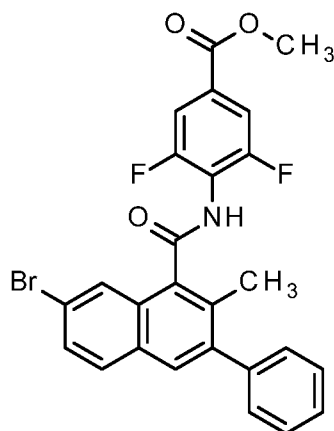
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Ethyl-6-amino-5-fluornicotinat-Trifluoressigsäuresalz (224 mg, 750 μ mol, Beispiel 22A) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (2.6 ml, 2.6 mmol) getropft, und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 5 ml) gewaschen, in Dichlormethan gelöst und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 241 mg (94% Reinheit, 59% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.47), 0.008 (3.35), 1.344 (6.38), 1.362 (13.09), 1.380 (6.59), 1.398 (7.53), 2.163 (2.41), 2.366 (1.06), 2.387 (16.00), 3.287 (3.37), 4.364 (1.77), 4.382 (5.10), 4.400 (5.05), 4.418 (1.68), 5.754 (1.65), 7.439 (5.56), 7.455 (7.87), 7.460 (9.55), 7.478 (3.22), 7.511 (8.24), 7.529 (6.20), 7.547 (2.12), 7.699 (2.51), 7.703 (2.51), 7.725 (2.96), 7.951 (6.50), 7.999 (5.88), 8.021 (4.08), 8.089 (0.74), 8.306 (1.77), 8.333 (1.77), 8.874 (1.72), 11.468 (8.39).

Beispiel 24A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3,5-difluorbenzoat



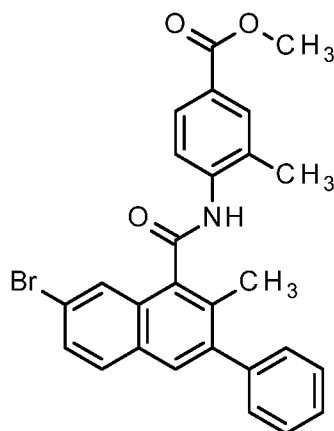
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3,5-difluorbenzoat (140 mg, 750 μ mol) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.9 mmol) getropft, und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben, geschüttelt und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 2:8) gereinigt. Es wurden 57 mg (100% Reinheit, 15% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.43 min; MS (ESIpos): m/z = 510/512 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.399 (14.99), 3.919 (16.00), 7.442 (3.65), 7.446 (2.42), 7.458 (4.95), 7.463 (5.59), 7.479 (1.49), 7.482 (1.66), 7.514 (3.47), 7.533 (3.34), 7.550 (1.21), 7.553 (0.92), 7.708 (1.67), 7.713 (1.73), 7.730 (1.88), 7.735 (1.98), 7.806 (4.19), 7.826 (4.26), 7.963 (4.92), 8.006 (3.18), 8.028 (2.77), 8.052 (3.08), 8.057 (3.11), 10.901 (4.42).

Beispiel 25A:

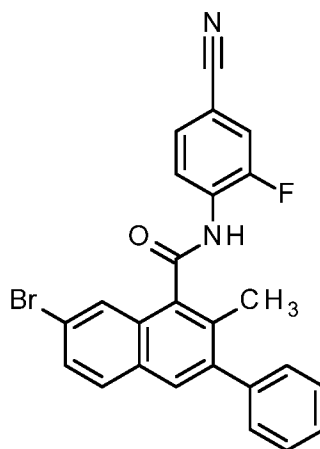
Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methylbenzoat



- Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-3-methylbenzoat (124 mg, 750 μ mol) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-*tert*-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.9 mmol) getropft, und
- 5 das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 5 ml) gewaschen, in Dichlormethan gelöst und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 160 mg (100% Reinheit, 44% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.50 min; MS (ESIpos): m/z = 488/490 $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.397 (16.00), 2.390 (14.74), 2.401 (13.90), 3.869 (14.61), 7.444 (3.35), 7.449 (1.67), 7.464 (5.61), 7.477 (1.44), 7.480 (1.35), 7.514 (2.98), 7.520 (1.00), 7.532 (2.68), 7.535 (1.93), 7.551 (0.98), 7.695 (1.45), 7.699 (1.50), 7.717 (1.66), 7.721 (1.74), 7.901 (7.97), 7.915 (3.24), 7.947 (4.38), 7.982 (2.72), 7.987 (2.70), 8.000 (2.87), 8.022 (2.47), 10.446 (3.62).
- 15

Beispiel 26A:

7-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorphenyl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid



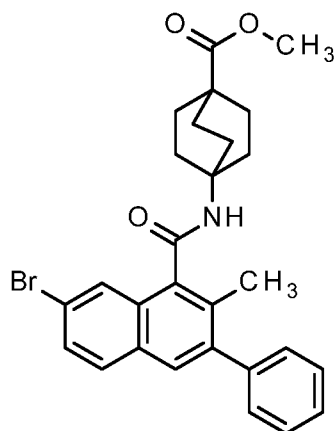
Ein Gemisch aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (190 mg, 485 μ mol, Beispiel 10A) und 4-Amino-3-fluorbenzonitril (66 mg, 485 μ mol) in DMF (1.6 ml) wurde bei RT über Nacht gerührt und anschließend unter Rühren mit einer 1 M Lösung aus
 5 Kalium-*tert*-butylat in THF (1.6 ml, 1.6 mmol) langsam versetzt. Nach weiteren zwei Tagen Rühren bei RT wurde das Gemisch in eine 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (75 ml) gegeben und der vorhandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 3 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in DMSO gelöst und mittels prä-
 10 parativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 134 mg (97% Reinheit, 58% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.46 min; MS (ESIpos): m/z = 459/461 $[M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.340 (16.00), 5.754 (1.49), 7.435 (4.07), 7.439 (2.62), 7.451 (5.68), 7.455 (5.66), 7.473 (1.73), 7.476 (1.79), 7.509 (3.77), 7.528 (3.68), 7.545 (1.32), 7.548 (0.91), 7.688 (1.83), 7.693 (1.76), 7.710 (2.02), 7.715 (1.96), 7.781 (1.72), 7.785 (1.71),
 15 7.802 (1.82), 7.806 (1.80), 7.926 (3.39), 7.930 (3.14), 7.952 (5.24), 7.982 (2.01), 7.987 (2.07), 7.994 (3.64), 8.009 (2.12), 8.015 (3.72), 8.251 (1.71), 8.271 (2.79), 8.292 (1.49), 11.049 (3.93).

Beispiel 27A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



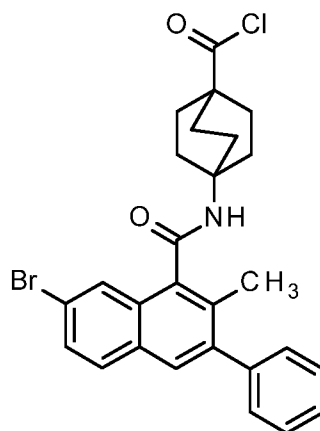
Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (1.50 g, 4.40 mmol, Beispiel 9A) in DMF (15 ml) wurden bei RT Methyl-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat-Hydrochlorid (966 mg, 4.40 mmol), HATU (2.51 g, 6.59 mmol) und DIPEA gegeben (2.3 ml, 13 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch einen Tag bei 60 °C, gefolgt von 4 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (200 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Methanol (insgesamt 16 ml) gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Kinetix EVO C18, 5 µm, 150 x 21.2 mm; Fluss: 50 ml/min; Detektion: 210 nm; Injektionsvolumen: 1.0 ml; Temperatur: 40 °C; Eluent: Gradient 50% Wasser / 45% Acetonitril / 5% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure) → 5% Wasser / 90% Acetonitril / 5% (Acetonitril/Wasser 80:20 + 2% Ameisensäure); Laufzeit: 8 min) gereinigt. Es wurden 840 mg (100% Reinheit, 38% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506/508$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.839 (3.38), 1.856 (5.03), 1.866 (4.38), 1.878 (5.24), 2.026 (5.02), 2.037 (4.19), 2.049 (4.78), 2.066 (3.21), 2.249 (15.10), 3.590 (16.00), 7.381 (3.35), 7.392 (1.13), 7.398 (4.41), 7.402 (3.74), 7.432 (2.14), 7.447 (1.27), 7.450 (1.73), 7.481 (3.57), 7.500 (4.03), 7.517 (1.36), 7.621 (1.67), 7.625 (1.68), 7.642 (1.87), 7.647 (1.93), 7.813 (5.01), 7.831 (3.05), 7.836 (3.10), 7.913 (3.26), 7.935 (2.82), 8.317 (3.73).

Beispiel 28A:

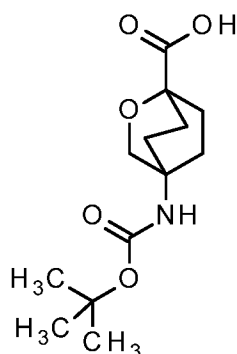
4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid



Zu einer Lösung aus 4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (709 mg, 1.44 mmol, Beispiel 15) in Dichlormethan (13.8 ml) wurde bei RT langsam Oxalylchlorid (250 µl, 2.9 mmol), gefolgt von einem Tropfen DMF gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Es wurden 770 mg („>100%“ d. Th.) der Titelverbindung erhalten, welche direkt (ohne Analytik) für Folgechemie verwendet wurde.

Beispiel 29A:

10 4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure

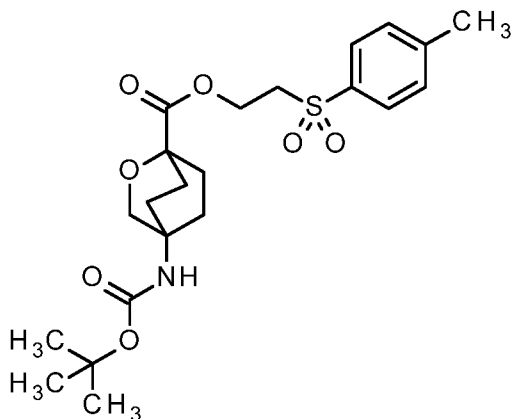


Zu einer Lösung aus *tert*-Butyl-(1-formyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-4-yl)carbamate (1.0 g, 3.92 mmol, Darstellung beschrieben in *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2014**, 5, 609-614 und WO2013/3383 A1, S. 76) in THF (30 ml) wurden bei RT 2-Methyl-2-buten (5.9 ml, 11.75 mmol), sowie eine Lösung von Natriumchlorid (1.06 g, 11.75 mmol) in Wasser und Natriumdihydrogenphosphat (1.83 g, 11.75 mmol) in Wasser (15 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtkontrolle verfolgt. Nach 4 h Rühren bei RT wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

20 Es wurden 1.06 g (99% d. Th., Reinheit wurde nicht bestimmt) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 30A:

2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



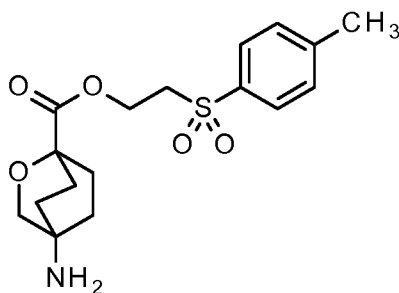
- 5 Zu einer Lösung aus 4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (1.00 g, 3.69 mmol, Beispiel 29A) in Dichlormethan (21 ml) wurde bei RT CDI (908 mg, 5.53 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Toluolsulfonyl)-ethanol (1.11 g, 5.53 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei 55 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Ethylacetat verdünnt,
- 10 mit 1 M Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 643 mg (98% Reinheit, 38% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 398$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.359 (16.00), 1.693 (1.03), 1.706 (1.10), 1.714 (0.82),
- 15 2.438 (5.44), 3.685 (0.90), 3.698 (1.41), 3.712 (1.01), 4.261 (0.97), 4.275 (1.38), 4.288 (0.85), 7.467 (1.49), 7.488 (1.66), 7.771 (2.05), 7.791 (1.75).

Beispiel 31A:

2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-amino-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat

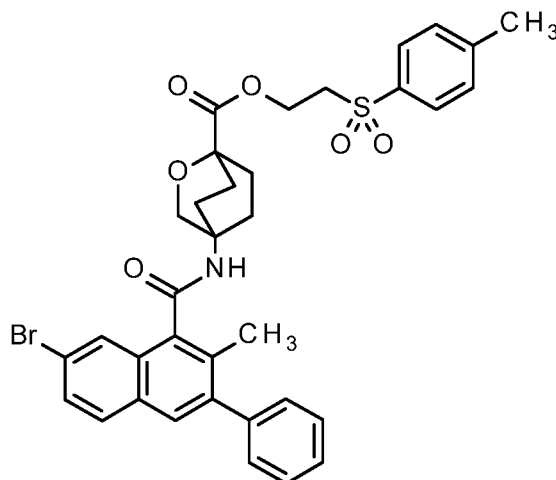


Zu einer Suspension aus 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (560 mg, 1.23 mmol, Beispiel 30A) in Dichlormethan (28 ml) wurde bei RT TFA (9.5 ml, 123.5 mmol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 2 h bei 40 °C, gefolgt von 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 466 mg (ca. 100% d. Th., Reinheit ca. 95%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$

Beispiel 32A:

- 10 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



- 15 Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (120 mg, 352 μ mol, Beispiel 9A) in DMF (1.5 ml) wurden bei RT HATU (201 mg, 528 μ mol) und DIPEA (180 μ l, 1.1 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-amino-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (196 mg, 95% Reinheit, 528 μ mol, Beispiel 31A), gelöst in 1 ml DMF, hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 88 mg (98% Reinheit, 36% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

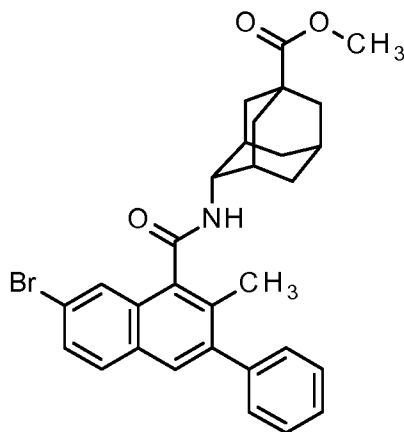
20 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.80$ min

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.666 (1.56), 1.674 (1.52), 1.695 (1.12), 1.706 (1.02), 1.789 (0.97), 1.802 (1.04), 1.817 (1.69), 1.829 (1.65), 1.845 (0.83), 1.858 (0.82), 2.005 (1.68), 2.015 (1.61), 2.032 (1.24), 2.049 (1.14), 2.085 (0.77), 2.180 (1.00), 2.246 (16.00), 3.169 (11.79), 3.721 (2.96), 3.734 (4.40), 3.748 (3.32), 3.844 (0.83), 3.964 (0.56), 4.024 (1.64), 4.045

(1.65), 4.302 (2.60), 4.317 (3.71), 4.330 (2.29), 7.384 (3.82), 7.401 (4.93), 7.405 (4.26), 7.420 (0.76), 7.439 (2.42), 7.454 (1.76), 7.457 (2.17), 7.487 (4.32), 7.498 (5.23), 7.502 (5.40), 7.506 (5.41), 7.518 (5.37), 7.639 (1.84), 7.644 (1.82), 7.661 (2.15), 7.666 (2.16), 7.795 (5.06), 7.799 (8.95), 7.820 (4.82), 7.838 (5.55), 7.929 (3.42), 7.951 (3.06), 8.472 (4.35).

5 **Beispiel 33A:**

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]adamantan-1-carboxylat



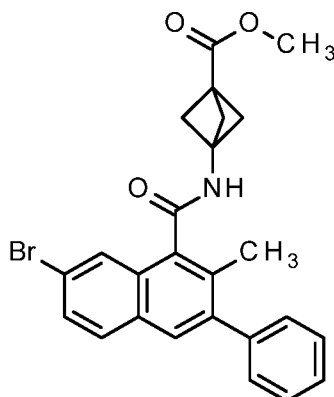
Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (350 mg, 1.03 mmol, Beispiel 9A) und Methyl-4-aminoadamantan-1-carboxylat (236 mg, 1.13 mmol, Darstellung beschrieben in US2006/148871, S. 7; WO2008/101885, S. 55-56 und US2015/210635, S. 15) in DMF (3.4 ml) wurden HATU (585 mg, 1.54 mmol) und DIPEA (360 µl, 2.1 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 18 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 5 ml) gewaschen, in Dichlormethan gelöst und mittels Säulenchromatographie (25 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2) gereinigt. Es wurden 307 mg (93% Reinheit, 52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.56 min; MS (ESIpos): m/z = 532/534 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.510 (0.92), 1.836 (3.66), 1.900 (1.30), 1.988 (4.26), 2.032 (1.93), 2.067 (1.54), 2.135 (1.02), 2.180 (1.74), 2.261 (14.43), 2.750 (1.62), 3.172 (1.59), 3.616 (16.00), 4.222 (1.01), 4.231 (0.90), 4.240 (1.02), 7.405 (3.09), 7.416 (1.36), 7.422 (4.54), 7.426 (3.98), 7.431 (1.19), 7.437 (2.42), 7.452 (1.76), 7.455 (2.14), 7.490 (3.46), 7.508 (3.94), 7.525 (1.31), 7.625 (1.57), 7.629 (1.63), 7.646 (1.73), 7.651 (1.90), 7.831 (3.10), 7.836 (3.19), 7.845 (4.81), 7.930 (2.99), 7.952 (2.86), 8.720 (1.75), 8.738 (1.72).

Beispiel 34A:

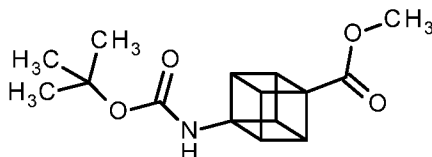
Methyl-3-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat



- Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (341 mg, 1.00 mmol, Beispiel 9A) und Methyl-3-[(*tert*.-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat-Trifluoressigsäuresalz (Darstellung beschrieben in *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3, 493-498) in DMF (3.5 ml) wurden HATU (570 mg, 1.50 mmol) und DIPEA (520 μ l, 3.0 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei 60 $^{\circ}$ C gerührt. Anschließend wurde erneut DIPEA (175 μ l, 1.0 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 2 h bei 60 $^{\circ}$ C gerührt. Anschließend wurde erneut DIPEA (175 μ l, 1.0 mmol) hinzugegeben, und das Gemisch wurde weitere 3 h bei 60 $^{\circ}$ C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei RT über Nacht stehen gelassen und danach in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben und geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit Wasser (jeweils 5 ml) gewaschen, in Dichlormethan gelöst und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) gereinigt. Es wurden 232 mg (91% Reinheit, 46% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- LC-MS (Methode 5): R_t = 3.83 min; MS (ESIpos): m/z = 464/466 $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.398 (10.89), 1.606 (1.05), 2.247 (6.17), 2.401 (16.00), 2.750 (0.75), 3.172 (0.74), 3.645 (7.21), 7.384 (0.85), 7.387 (1.31), 7.404 (1.78), 7.408 (1.48), 7.438 (1.06), 7.453 (0.75), 7.456 (0.93), 7.486 (1.53), 7.501 (1.07), 7.505 (1.63), 7.645 (0.68), 7.650 (0.74), 7.666 (0.81), 7.671 (0.85), 7.778 (1.16), 7.783 (1.11), 7.851 (1.98), 7.935 (1.30), 7.957 (1.14), 9.318 (1.53).

Beispiel 35A:

Methyl-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cuban-1-carboxylat



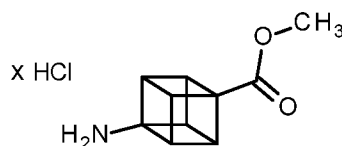
Zu einem Gemisch aus 4-(Methoxycarbonyl)cuban-1-carbonsäure (500 mg, 2.43 mmol, Darstellung beschrieben in *Synthesis* **1995**, 5, 501-502) in *tert*-Butanol (10 ml) und Triethylamin (0.36 ml, 2.55 mmol) wurde Diphenylphosphorazidat (0.57 ml, 2.55 mmol) langsam bei RT hinzugegotropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 110 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT langsam mit gesättigter wässriger Natriumsulfit-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Ethylacetat wurden die Phasen getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der entstandene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Es wurden 189 mg (82% Reinheit, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 6.40$ min; MS (ESIpos): $m/z = 221$ $[M-C_4H_8]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 7.8-7.5 (br. m, 1 H), 3.97 (br. s, 6 H), 3.61 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H).

Beispiel 36A:

Methyl-4-aminocuban-1-carboxylat-Hydrochlorid



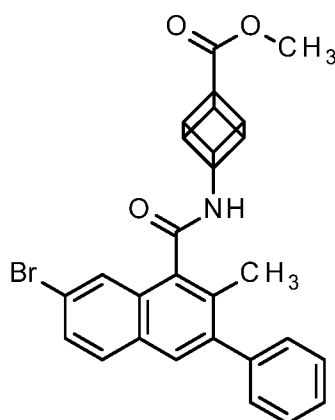
Ein Gemisch aus Methyl-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cuban-1-carboxylat (185 mg, Reinheit 82%, 550 μ mol, Beispiel 35A) in einer 4 M Hydrogenchlorid-Lösung in Dioxan (3 ml) wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 141 mg (Reinheit 99%, 99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 178$ $[M-HCl+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8.81 (br. s, 3H), 4.11 (s, 6H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 37A:

Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]cuban-1-carboxylat



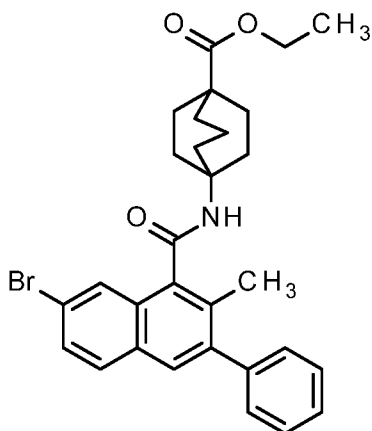
Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (350 mg, 1.03 mmol, Beispiel 9A) und Methyl-4-aminocuban-1-carboxylat-Hydrochlorid (219 mg, 1.03 mmol, Beispiel 36A) in DMF (3.5 ml) wurden HATU (585 mg, 1.54 mmol) und DIPEA (540 μ l, 3.1 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 18 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine 1 M Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (2.6 ml, 2.6 mmol) hinzugetropft und das Gemisch weitere zwei Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (100 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (25 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2) vorgereinigt und mittels präparativer HPLC (Methode 7) nachgereinigt. Es wurden 116 mg (100% Reinheit, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 500/502 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.282 (15.43), 3.652 (16.00), 4.166 (1.39), 4.180 (4.29), 4.191 (6.18), 4.199 (1.48), 4.206 (1.52), 4.214 (6.29), 4.220 (3.12), 4.225 (4.33), 4.230 (3.26), 4.239 (1.48), 7.396 (3.35), 7.413 (4.30), 7.442 (2.05), 7.459 (1.72), 7.490 (3.54), 7.509 (3.89), 7.526 (1.25), 7.655 (1.53), 7.660 (1.66), 7.677 (1.78), 7.681 (1.91), 7.824 (3.45), 7.829 (3.33), 7.870 (5.00), 7.946 (2.99), 7.968 (2.56), 9.517 (4.09).

20 **Beispiel 38A:**

Ethyl-5-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[3.2.2]nonan-1-carboxylat



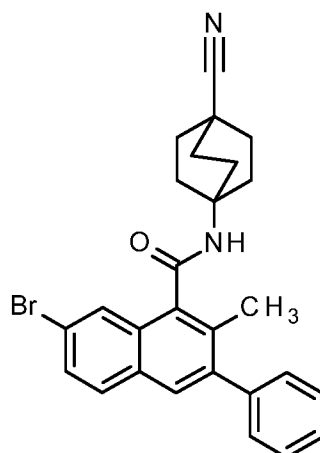
Zu einer Lösung aus 7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoesäure (350 mg, 1.03 mmol, Beispiel 9A) und Ethyl-5-aminobicyclo[3.2.2]nonan-1-carboxylat-Hydrochlorid (254 mg, 1.03 mmol) in DMF (3.5 ml) wurden HATU (585 mg, 1.54 mmol) und DIPEA (540 μ l, 3.1 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 18 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine 1 M Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (2.6 ml, 2.6 mmol) hinzugetropft und das Gemisch weitere zwei Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (100 ml) gegeben und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 97:3 $\rightarrow$ 8:2) vorgereinigt und mittels präparativer HPLC (Methode 7) nachgereinigt. Es wurden 128 mg (100% Reinheit, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 534/536 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.28), 0.008 (0.71), 1.149 (5.77), 1.167 (12.06), 1.184 (5.71), 1.743 (1.75), 1.759 (1.80), 1.785 (2.90), 1.800 (2.37), 1.814 (1.28), 1.849 (1.61), 1.861 (1.71), 1.894 (3.02), 1.922 (3.05), 1.936 (1.73), 1.949 (1.20), 2.203 (2.07), 2.251 (16.00), 2.277 (1.75), 3.686 (0.87), 4.013 (1.74), 4.032 (5.18), 4.049 (5.04), 4.067 (1.56), 7.378 (2.54), 7.381 (3.57), 7.385 (1.91), 7.392 (1.38), 7.398 (4.77), 7.402 (3.87), 7.412 (0.82), 7.431 (2.26), 7.445 (1.35), 7.449 (1.85), 7.453 (0.94), 7.476 (1.10), 7.481 (3.76), 7.484 (1.70), 7.496 (2.68), 7.499 (4.11), 7.504 (1.09), 7.516 (1.45), 7.520 (0.86), 7.617 (1.82), 7.622 (1.81), 7.639 (1.99), 7.643 (2.03), 7.807 (5.00), 7.843 (3.17), 7.848 (2.94), 7.910 (3.42), 7.932 (2.93), 8.344 (3.53).

Beispiel 39A:

7-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid



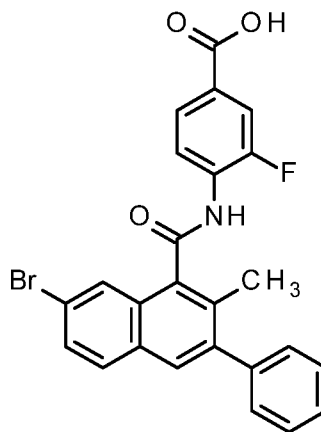
Zu einer Suspension aus 7-Brom-*N*-(4-cyanobicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid (418 mg, 851 μ mol, Beispiel 16) in Dichlormethan (15 ml) wurde unter Argonatmosphäre Methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammoniumhydroxid (Burgess-Reagenz, 304 mg, 1.28 mmol) bei RT hinzugegeben und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan und 1 M Salzsäure (jeweils 100 ml) versetzt, geschüttelt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 361 mg (100% Reinheit, 89% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.40 min; MS (ESIpos): m/z = 473/475 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.013 (1.75), 2.021 (2.17), 2.043 (11.06), 2.053 (10.42), 2.076 (2.17), 2.241 (16.00), 3.866 (1.09), 5.753 (0.73), 7.375 (2.38), 7.378 (3.48), 7.382 (1.74), 7.389 (1.16), 7.395 (4.75), 7.399 (3.74), 7.414 (0.68), 7.432 (2.24), 7.447 (1.28), 7.451 (1.85), 7.454 (0.87), 7.481 (3.69), 7.484 (1.46), 7.496 (2.52), 7.500 (4.05), 7.504 (0.93), 7.517 (1.45), 7.520 (0.83), 7.624 (1.78), 7.628 (1.80), 7.646 (1.96), 7.650 (2.04), 7.809 (3.26), 7.814 (3.55), 7.818 (5.19), 7.916 (3.48), 7.938 (3.07), 8.370 (3.71).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-fluorbenzoesäure



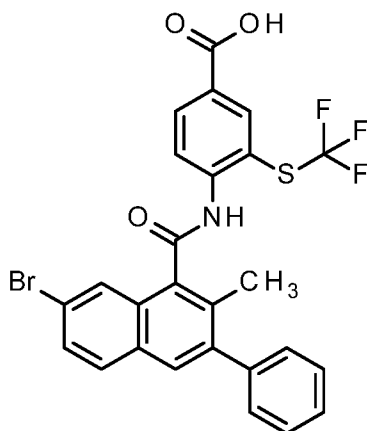
- 5 Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-fluorbenzoat (95 mg, 193 μ mol, Beispiel 11A) in THF (3 ml) und Methanol (0.6 ml) wurde 1 M Natronlauge (970 μ l, 970 μ mol) gegeben und das Gemisch wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch über Nacht bei RT stehen gelassen und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC
- 10 (Methode 7) gereinigt. Es wurden 55 mg (100% Reinheit, 60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 478/480 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.54), 0.008 (0.48), 2.356 (16.00), 5.754 (2.25), 7.439 (4.11), 7.443 (1.96), 7.455 (4.81), 7.459 (7.17), 7.474 (1.66), 7.477 (1.59), 7.511 (3.47), 7.528 (3.55), 7.547 (1.26), 7.550 (0.92), 7.689 (1.59), 7.694 (1.59), 7.711 (1.82), 7.715 (1.94), 7.787 (1.74), 7.791 (1.91), 7.814 (1.64), 7.819 (1.90), 7.864 (1.65), 7.868 (1.37), 7.885 (1.87), 7.889 (1.68), 7.945 (9.32), 7.994 (3.98), 8.016 (3.29), 8.105 (1.70), 8.125 (2.49), 8.145 (1.46), 10.901 (3.87), 13.216 (1.05).
- 15

Beispiel 2

- 20 4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzoesäure



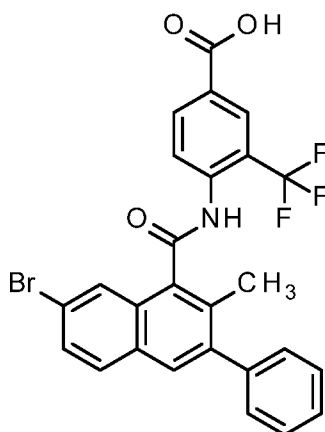
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzoat (84 mg, 146 μ mol, Beispiel 13A) in THF (4.6 ml) und Methanol (920 μ l) wurde 1 M Natronlauge (880 μ l, 880 μ mol) gegeben und das Gemisch wurde 20 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (79 μ l, 1.0 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode: 12) gereinigt. Es wurden 65 mg (100% Reinheit, 79% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 560/562 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.383 (16.00), 7.444 (2.52), 7.447 (4.31), 7.451 (2.17), 7.462 (4.58), 7.467 (7.27), 7.480 (1.80), 7.484 (1.69), 7.517 (3.61), 7.522 (1.35), 7.530 (1.94), 7.534 (3.50), 7.538 (2.26), 7.553 (1.26), 7.556 (0.93), 7.705 (1.92), 7.709 (1.93), 7.726 (2.11), 7.731 (2.23), 7.821 (3.32), 7.842 (3.63), 7.976 (5.29), 8.008 (3.59), 8.030 (3.14), 8.179 (3.16), 8.184 (3.09), 8.217 (2.25), 8.222 (2.37), 8.238 (1.92), 8.243 (2.14), 8.337 (2.97), 11.207 (4.40).

Beispiel 3

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(trifluormethyl)benzoesäure



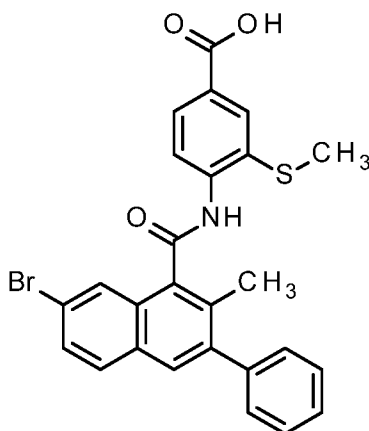
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(trifluormethyl)benzoat (94 mg, 173 μ mol, Beispiel 14A) in THF (5.4 ml) und Methanol (1.1 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.0 ml, 1.0 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 20 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (93 μ l, 1.2 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode: 12) gereinigt. Es wurden 85 mg (100% Reinheit, 93% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 528/530 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.420 (16.00), 7.443 (4.00), 7.447 (2.62), 7.459 (5.69), 7.463 (5.82), 7.481 (1.73), 7.484 (1.84), 7.519 (3.81), 7.538 (3.97), 7.555 (1.42), 7.694 (1.88), 7.699 (1.84), 7.716 (2.09), 7.721 (2.16), 7.952 (5.77), 7.960 (2.91), 7.981 (3.10), 7.994 (6.55), 8.017 (3.07), 8.291 (3.32), 8.296 (3.82), 8.330 (2.01), 8.335 (1.74), 8.351 (1.74), 8.355 (1.60), 10.774 (4.42).

Beispiel 4

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfanyl)benzoesäure



15

Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfanyl)benzoat (101 mg, 194 μ mol, Beispiel 15A) in THF (2.4 ml) und Methanol (480 μ l) wurde 1 M Natronlauge (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (100 μ l, 1.4 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode: 12) gereinigt. Es wurden 91 mg (100% Reinheit, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min; MS (ESI $_{\text{neg}}$): m/z = 504/506 $[M-H]^-$

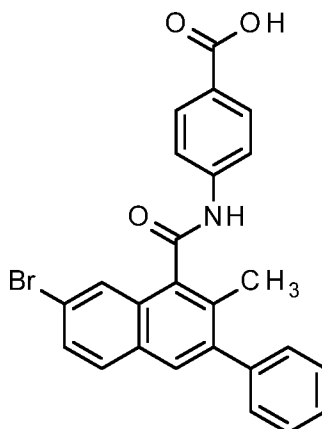
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.432 (16.00), 7.439 (4.17), 7.443 (2.54), 7.455 (5.62), 7.460 (6.54), 7.476 (1.78), 7.479 (1.77), 7.514 (3.65), 7.531 (3.75), 7.550 (1.38), 7.553 (0.99), 7.646 (3.09), 7.666 (3.71), 7.681 (1.90), 7.686 (1.80), 7.703 (2.07), 7.708 (2.06), 7.838 (2.24),

25

7.843 (2.35), 7.859 (1.76), 7.863 (1.98), 7.924 (4.67), 7.930 (7.70), 7.981 (3.36), 8.003 (2.92), 8.266 (3.31), 8.270 (3.20), 10.513 (4.61), 13.136 (0.90).

Beispiel 5

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]benzoesäure



5

Zu einer Lösung aus Ethyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]benzoat (132 mg, 270 μ mol, Beispiel 16A) in THF (8.5 ml) und Ethanol (1.6 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.6 ml, 1.6 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 6 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (150 μ l, 1.9 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 115 mg (100% Reinheit, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

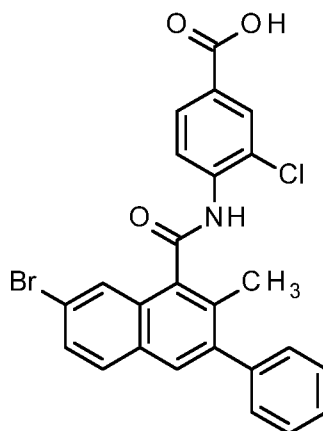
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 460/462 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.324 (16.00), 7.439 (4.06), 7.443 (2.01), 7.455 (5.08), 7.459 (6.90), 7.473 (1.76), 7.477 (1.61), 7.510 (3.45), 7.514 (1.39), 7.527 (3.53), 7.546 (1.25), 7.691 (1.84), 7.696 (1.80), 7.713 (2.04), 7.718 (2.05), 7.851 (3.43), 7.856 (3.28), 7.914 (3.53), 7.919 (1.48), 7.931 (2.09), 7.937 (7.16), 7.957 (5.26), 7.972 (1.66), 7.977 (7.59), 7.982 (2.12), 7.994 (1.64), 7.999 (4.48), 8.003 (4.09), 8.024 (2.93), 11.074 (4.11), 12.793 (3.37).

15

Beispiel 6

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-chlorbenzoesäure



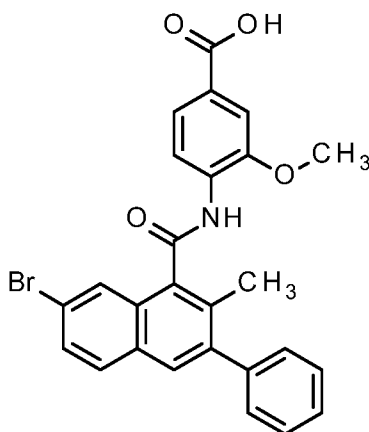
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-chlorbenzoat (101 mg, 199 μ mol, Beispiel 17A) in THF (6.2 ml) und Methanol (1.2 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 20 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (110 μ l, 1.4 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 89 mg (100% Reinheit, 90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.31 min; MS (ESIpos): m/z = 494/496 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.407 (16.00), 7.443 (4.16), 7.459 (5.18), 7.463 (6.92), 7.477 (1.71), 7.514 (3.61), 7.532 (3.51), 7.551 (1.27), 7.693 (1.76), 7.697 (1.76), 7.714 (1.98), 7.719 (2.02), 7.952 (5.28), 7.997 (3.78), 8.006 (9.72), 8.019 (3.18), 8.060 (4.09), 8.082 (3.48), 8.087 (3.34), 10.775 (4.77), 13.313 (0.79).

Beispiel 7

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methoxybenzoesäure



15

Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methoxybenzoat (104 mg, 206 μ mol, Beispiel 18A) in THF (2.6 ml) und Methanol (520 μ l) wur-

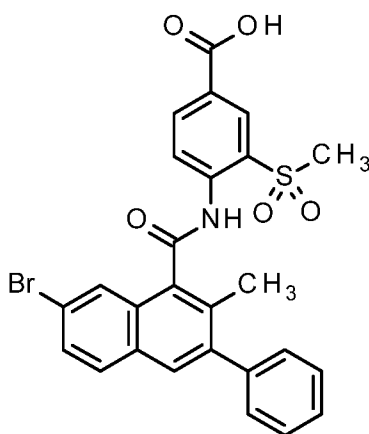
de 1 M Natronlauge (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (110 µl, 1.4 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 93 mg (100% Reinheit, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 490/492$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.351 (12.54), 3.927 (16.00), 7.436 (2.31), 7.439 (2.74), 7.444 (1.45), 7.451 (2.87), 7.457 (4.76), 7.459 (3.89), 7.469 (1.66), 7.506 (2.97), 7.522 (2.22), 7.524 (2.44), 7.527 (1.76), 7.543 (0.99), 7.611 (2.87), 7.616 (3.30), 7.648 (1.70), 7.652 (1.36), 7.669 (2.75), 7.673 (2.52), 7.692 (1.57), 7.697 (1.57), 7.912 (4.08), 7.974 (2.68), 7.996 (2.34), 8.043 (3.14), 8.051 (2.55), 8.056 (2.47), 8.064 (2.81), 10.263 (3.54), 12.972 (1.54).

Beispiel 8

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfonyl)benzoesäure



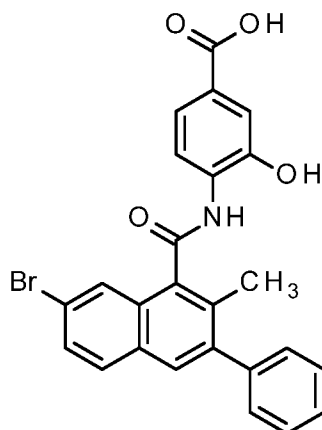
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-(methylsulfonyl)benzoat (156 mg, 281 µmol, Beispiel 19A) in THF (3.5 ml) und Methanol (750 µl) wurde 1 M Natronlauge (1.7 ml, 1.7 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 18 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (150 µl, 2.0 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 125 mg (100% Reinheit, 83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 538/540$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.409 (12.99), 3.402 (16.00), 7.444 (1.08), 7.447 (2.18), 7.450 (2.77), 7.454 (1.65), 7.462 (2.89), 7.467 (4.76), 7.470 (4.20), 7.478 (1.98), 7.514 (3.45), 7.528 (2.14), 7.531 (2.66), 7.534 (1.87), 7.550 (1.06), 7.553 (0.75), 7.697 (1.57), 7.702 (1.60), 7.719 (1.76), 7.724 (1.82), 7.975 (4.36), 7.996 (2.99), 8.018 (2.59), 8.177 (2.67), 8.182 (2.59), 8.347 (1.27), 8.353 (1.32), 8.369 (1.87), 8.374 (2.04), 8.441 (3.41), 8.462 (2.16), 8.511 (3.25), 8.516 (3.11), 10.530 (3.72).

Beispiel 9

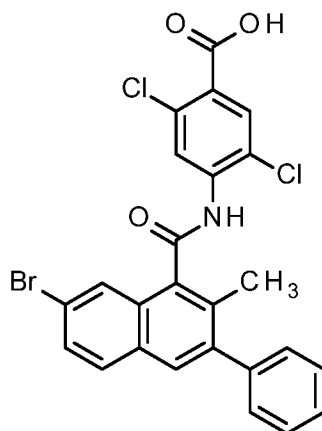
4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-hydroxybenzoesäure



- Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-hydroxybenzoat (83 mg, 170 μ mol, Beispiel 20A) in THF (2.1 ml) und Methanol (420 μ l) wurde 1 M Natronlauge (1.0 ml, 1.0 mmol) gegeben und das Gemisch wurde zwei Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (92 μ l, 1.2 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 72 mg (100% Reinheit, 89% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 476/478 $[M+H]^+$
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.355 (16.00), 7.439 (3.30), 7.450 (3.37), 7.457 (5.58), 7.467 (2.41), 7.486 (1.94), 7.490 (2.23), 7.504 (4.79), 7.511 (3.16), 7.521 (3.38), 7.534 (5.22), 7.539 (4.71), 7.663 (1.74), 7.668 (1.62), 7.685 (1.97), 7.690 (1.88), 7.906 (5.19), 7.970 (3.26), 7.984 (3.74), 7.992 (2.98), 8.004 (3.29), 8.039 (3.33), 8.043 (3.23), 10.125 (4.56), 10.258 (5.66).
- 15

Beispiel 10

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-2,5-dichlorbenzoesäure



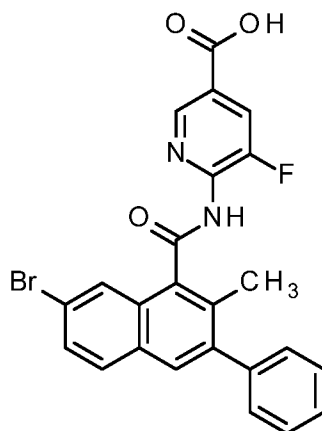
Zu einer Lösung aus (7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthyl)(1*H*-imidazol-1-yl)methanon (293 mg, 750 μ mol, Beispiel 10A) und Methyl-4-amino-2,5-dichlorbenzoat (165 mg, 750 μ mol, darstellbar aus Methyl-2,4,5-trichlorbenzoat mittels Umsetzung mit Ammoniak ähnlich Beispiel 21A) in DMF (2.5 ml) wurde eine 1.0 M Kalium-tert-butylat-Lösung in THF (1.9 ml, 1.9 mmol) getropft, und das Gemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%-ige wässrige Zitronensäure-Lösung (50 ml) gegeben, geschüttelt und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 100 mg (100% Reinheit, 25% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Desweiteren wurden 137 mg des korrespondierenden Methylesters (Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-2,5-dichlorbenzoat) erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.39 min; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.67), 0.008 (0.61), 1.232 (0.47), 2.086 (0.80), 2.367 (0.51), 2.389 (16.00), 5.754 (0.78), 7.439 (4.08), 7.443 (2.44), 7.456 (5.60), 7.460 (5.78), 7.477 (1.63), 7.480 (1.74), 7.514 (3.72), 7.532 (3.56), 7.550 (1.34), 7.553 (0.96), 7.691 (1.95), 7.695 (1.94), 7.712 (2.15), 7.717 (2.22), 7.955 (5.26), 7.993 (3.61), 8.015 (3.32), 8.023 (8.30), 8.072 (3.21), 8.076 (3.10), 8.147 (7.38), 10.850 (4.83), 13.678 (0.60).

Beispiel 11

6-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-5-fluornicotinsäure



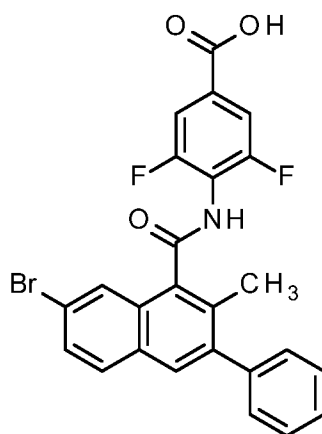
Zu einer Lösung aus Ethyl-6-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-5-fluornicotinat (211 mg, 416 μ mol, Beispiel 23A) in THF (5.2 ml) und Methanol (1 ml) wurde 1 M Natronlauge (2.5 ml, 2.5 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde
 5 das Gemisch mit TFA (220 μ l, 2.9 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 191 mg (100% Reinheit, 96% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 479/481 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.391 (16.00), 3.169 (11.04), 3.676 (2.15), 3.965 (0.98), 7.440 (5.61), 7.456 (7.75), 7.461 (9.39), 7.476 (2.96), 7.479 (2.91), 7.512 (6.06), 7.530
 10 (6.03), 7.548 (2.10), 7.699 (2.51), 7.703 (2.40), 7.721 (2.76), 7.725 (2.74), 7.950 (6.37), 7.999 (4.50), 8.020 (7.74), 8.264 (1.78), 8.289 (1.74), 8.852 (1.76), 11.427 (8.87).

Beispiel 12

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3,5-difluorbenzoesäure



15 Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3,5-difluorbenzoat (39 mg, 76.4 μ mol, Beispiel 24A) in THF (960 μ l) und Methanol (190 μ l) wurde 1 M Natronlauge (460 μ l, 460 μ mol) gegeben und das Gemisch wurde 5 h bei RT gerührt. An-

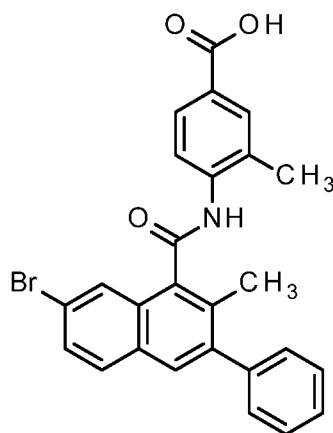
schließlich wurde das Gemisch mit TFA (41 µl, 530 µmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 35 mg (100% Reinheit, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 496/498$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.401 (16.00), 7.443 (4.00), 7.447 (2.37), 7.459 (5.31), 7.464 (6.38), 7.479 (1.64), 7.483 (1.71), 7.515 (3.65), 7.532 (3.44), 7.551 (1.28), 7.554 (0.92), 7.707 (1.88), 7.712 (1.86), 7.729 (2.09), 7.734 (2.14), 7.754 (1.01), 7.762 (4.79), 7.782 (4.79), 7.789 (0.85), 7.961 (5.24), 8.005 (3.44), 8.027 (2.98), 8.060 (3.31), 8.065 (3.21), 10.860 (4.99).

Beispiel 13

- 10 4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methylbenzoesäure



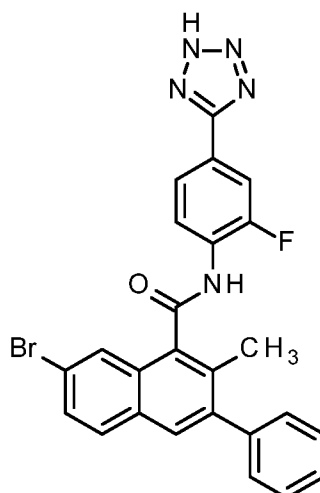
- Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-3-methylbenzoat (143 mg, 292 µmol, Beispiel 25A) in THF (3.7 ml) und Methanol (730 µl) wurde 1 M Natronlauge (1.8 ml, 1.8 mmol) gegeben und das Gemisch wurde einen Tag bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (160 µl, 2.0 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Es wurden 116 mg (100% Reinheit, 84% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474/476$ $[M+H]^+$

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.73), 2.385 (16.00), 2.405 (15.90), 7.446 (3.84), 7.450 (1.90), 7.465 (6.48), 7.478 (1.91), 7.514 (3.64), 7.521 (1.10), 7.532 (3.16), 7.551 (1.23), 7.694 (1.83), 7.699 (1.74), 7.716 (2.01), 7.720 (1.97), 7.833 (1.20), 7.855 (3.70), 7.869 (2.50), 7.874 (3.07), 7.893 (5.65), 7.944 (5.20), 7.989 (3.58), 7.994 (3.71), 8.000 (3.62), 8.022 (2.85), 10.421 (4.37).

Beispiel 14

- 25 7-Brom-*N*-[2-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid



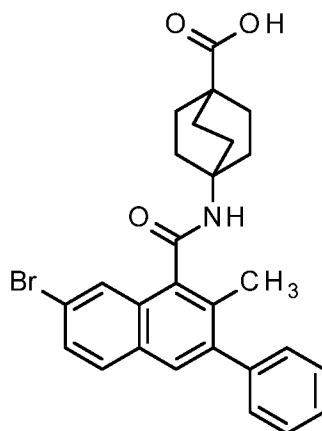
Zu 7-Brom-*N*-(4-cyan-2-fluorophenyl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid (106 mg, 232 μ mol, Beispiel 26A) in Toluol (2.2 ml) wurde unter Argonatmosphäre Trimethylsilylazid (61 μ l, 460 μ mol) und Dibutylzinnoxid (6 mg, 23 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 4 h bei 120 °C gerührt. Es wurden erneut Trimethylsilylazid (61 μ l, 460 μ mol) und Dibutylzinnoxid (6 mg, 23 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde weitere 20 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt, geschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 90 mg (100% Reinheit, 77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.18 min; MS (ESIpos): m/z = 502/504 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.086 (12.25), 2.380 (16.00), 7.447 (3.88), 7.451 (1.87), 7.461 (3.95), 7.466 (6.49), 7.479 (1.85), 7.482 (1.59), 7.515 (3.40), 7.517 (3.48), 7.523 (1.09), 7.534 (3.19), 7.538 (2.23), 7.549 (0.79), 7.553 (1.24), 7.556 (0.92), 7.697 (1.88), 7.702 (1.84), 7.719 (2.08), 7.724 (2.10), 7.954 (5.24), 7.971 (1.87), 7.975 (4.29), 7.979 (4.61), 7.985 (3.33), 8.001 (6.48), 8.024 (3.10), 8.172 (1.13), 8.192 (2.01), 8.213 (0.92), 10.911 (3.35).

Beispiel 15

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure



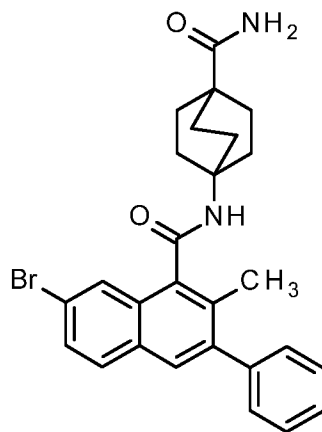
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]-
octan-1-carboxylat (838 mg, 1.65 mmol, Beispiel 27A) in THF (20 ml) und Methanol (8.0 ml)
wurde 1 M Natronlauge (9.9 ml, 9.9 mmol) gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei
5 RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingengt, mit Wasser
und mit TFA (160 µl, 2.0 mmol) versetzt, und der gebildete Niederschlag wurde zweimal mit
Wasser (jeweils 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 807 mg (98% Rein-
heit, 97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 492/494$ $[M+H]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.808 (3.88), 1.826 (5.79), 1.848 (5.60), 2.009 (5.54),
2.020 (4.80), 2.032 (5.52), 2.049 (3.63), 2.250 (16.00), 3.316 (1.03), 7.382 (3.81), 7.399 (4.80),
7.403 (4.36), 7.413 (0.83), 7.432 (2.33), 7.450 (1.98), 7.482 (3.94), 7.500 (4.45), 7.518 (1.46),
7.619 (1.79), 7.624 (1.87), 7.641 (2.00), 7.646 (2.15), 7.810 (5.45), 7.837 (3.63), 7.841 (3.62),
7.912 (3.41), 7.934 (2.94), 8.286 (3.79).

15 **Beispiel 16**

7-Brom-*N*-(4-carbamoylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid



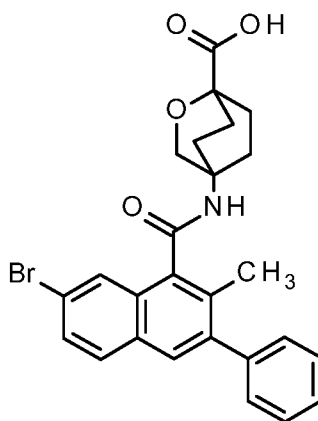
Zu einer Lösung von 4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonylchlorid (736 mg, 1.44 mmol, Beispiel 28A) in THF (15 ml) wurde langsam eine 33%-ige wässrige Ammoniaklösung (11 ml, 94 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser (50 ml) versetzt und zweimal mit Ethylacetat (jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und der gebildete Niederschlag abfiltriert, zweimal mit 1.5 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 421 mg (96% Reinheit, 57% d. Th.) einer ersten Charge der Titelverbindung erhalten. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Biotage, Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt. Es wurden so 151 mg (100% Reinheit, 21% d. Th., siehe Analytik) einer zweiten Charge der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 491/493$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.774 (4.03), 1.792 (6.07), 1.814 (5.90), 1.992 (5.59), 2.004 (5.04), 2.015 (5.83), 2.032 (3.93), 2.251 (16.00), 3.288 (0.74), 5.754 (1.40), 6.737 (2.03), 6.965 (2.12), 7.382 (3.62), 7.399 (4.95), 7.403 (4.00), 7.414 (0.80), 7.432 (2.20), 7.447 (1.56), 7.451 (1.84), 7.482 (3.76), 7.501 (4.18), 7.518 (1.49), 7.620 (1.78), 7.625 (1.73), 7.642 (2.02), 7.647 (1.97), 7.810 (5.32), 7.840 (3.55), 7.844 (3.39), 7.912 (3.33), 7.934 (2.88), 8.263 (4.18).

Beispiel 17

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure



Zu einer Lösung aus 2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]ethyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (80 mg, 118 μmol , Beispiel 32A) in einem Gemisch aus THF (3.8 ml) und Methanol (750 μl) wurde 1 M Natronlauge (710 μl , 710 μmol) gegeben und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit 10%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung (2 ml) versetzt und bei RT über Nacht stehen gelassen. Das

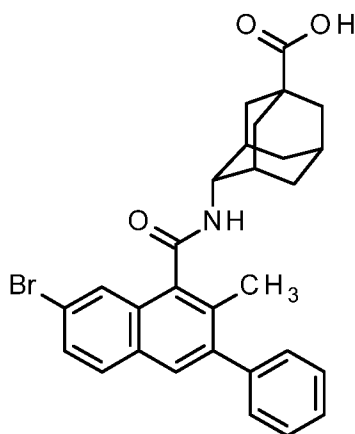
Gemisch wurde danach ohne weitere Aufarbeitung direkt mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 43 mg (95% Reinheit, 70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 494/496$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.48), 0.008 (1.07), 2.016 (1.37), 2.028 (1.64),
5 2.044 (2.43), 2.057 (3.13), 2.083 (2.60), 2.112 (2.27), 2.137 (1.16), 2.252 (16.00), 3.916 (0.80),
4.118 (1.50), 4.137 (1.50), 7.385 (3.56), 7.396 (1.31), 7.402 (4.78), 7.406 (3.85), 7.419 (0.71),
7.437 (2.29), 7.452 (1.39), 7.455 (1.90), 7.486 (3.76), 7.501 (2.76), 7.505 (4.18), 7.522 (1.44),
7.636 (1.83), 7.641 (1.85), 7.658 (2.01), 7.663 (2.14), 7.803 (3.23), 7.808 (3.04), 7.837 (5.34),
7.927 (3.49), 7.949 (3.03), 8.487 (4.12).

10 **Beispiel 18**

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]adamantan-1-carbonsäure



Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]adamantan-1-carboxylat (275 mg, 516 μmol , Beispiel 33A) in einem Gemisch aus THF (10 ml) und Methanol
15 (2.0 ml) wurde 1 M Natronlauge (2.1 ml, 2.1 mmol) gegeben und das Gemisch wurde 2 h bei
80 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch im Vakuum eingedunstet, mit Wasser (30 ml)
und 1 M Salzsäure (ca. 3 ml) versetzt, und der gebildete Niederschlag wurde zweimal mit
Wasser (jeweils 10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde mittels
präparativer HPLC (Methode 9) vorgereinigt und danach erneut mittels präparativer HPLC
20 (Methode 11) nachgereinigt. Es wurden 85 mg (100% Reinheit, 32% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

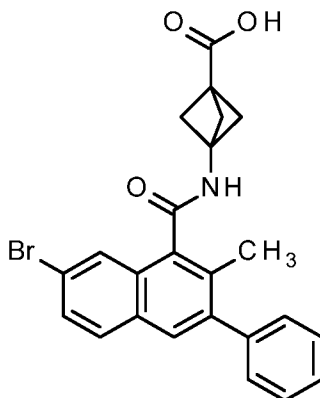
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 518/520$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.496 (1.12), 1.817 (4.38), 1.890 (1.62), 1.923 (0.83),
1.959 (3.43), 1.999 (0.87), 2.029 (2.02), 2.062 (1.91), 2.123 (1.27), 2.261 (16.00), 3.289 (1.23),
25 4.217 (1.23), 4.235 (1.24), 7.405 (3.52), 7.422 (4.98), 7.426 (4.73), 7.437 (2.43), 7.455 (1.92),
7.490 (3.86), 7.508 (4.32), 7.525 (1.41), 7.624 (1.66), 7.629 (1.79), 7.646 (1.88), 7.651 (2.08),

7.832 (3.57), 7.837 (3.87), 7.844 (5.65), 7.930 (3.38), 7.952 (3.03), 8.711 (2.11), 8.730 (2.06), 12.098 (0.88).

Beispiel 19

3-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonsäure



5

Zu einer Lösung aus Methyl-3-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (198 mg, 426 μ mol, Beispiel 34A) in einem Gemisch aus THF (10 ml) und Methanol (2.0 ml) wurde 1 M Natronlauge (2.6 ml, 2.6 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 20 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (230 μ l, 3.0 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 146 mg (99% Reinheit, 75% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

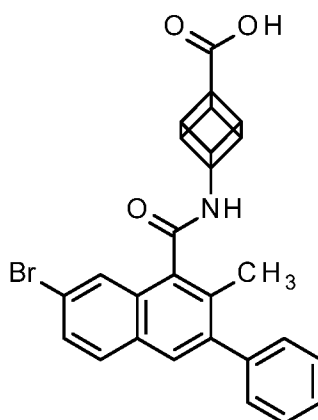
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 450/452 $[M+H]^+$

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.562 (1.12), 2.085 (1.08), 2.248 (6.32), 2.354 (16.00), 5.753 (0.68), 7.385 (0.94), 7.388 (1.37), 7.405 (1.89), 7.409 (1.56), 7.438 (1.00), 7.457 (0.75), 7.487 (1.48), 7.502 (1.03), 7.506 (1.64), 7.644 (0.72), 7.649 (0.74), 7.666 (0.79), 7.671 (0.86), 7.780 (1.14), 7.785 (1.08), 7.849 (1.99), 7.934 (1.37), 7.956 (1.20), 9.282 (1.72).

Beispiel 20

4-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]cuban-1-carbonsäure



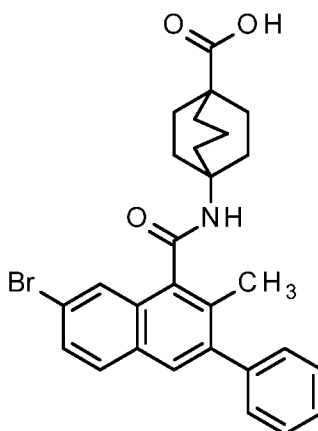
Zu einer Lösung aus Methyl-4-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]cuban-1-carboxylat (95 mg, 190 μ mol, Beispiel 37A) in einem Gemisch aus THF (6.0 ml) und Methanol (1.2 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.1 ml, 1.1 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei
 5 RT stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (100 μ l, 1.3 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 82 mg (100% Reinheit, 88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.01 min; MS (ESIpos): m/z = 486/488 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.285 (16.00), 4.121 (2.10), 4.132 (4.00), 4.136 (4.96),
 10 4.141 (2.83), 4.147 (5.78), 4.155 (0.92), 4.181 (0.93), 4.189 (5.77), 4.194 (2.85), 4.200 (4.89),
 4.203 (4.10), 4.214 (2.24), 7.395 (2.46), 7.398 (3.59), 7.402 (1.86), 7.409 (1.25), 7.415 (4.93),
 7.419 (4.21), 7.424 (1.10), 7.443 (2.40), 7.457 (1.39), 7.461 (1.94), 7.465 (0.96), 7.492 (3.90),
 7.495 (1.70), 7.507 (2.73), 7.510 (4.29), 7.515 (1.14), 7.527 (1.50), 7.531 (0.91), 7.655 (1.90),
 7.660 (1.94), 7.677 (2.10), 7.682 (2.22), 7.829 (3.26), 7.834 (3.11), 7.869 (5.26), 7.946 (3.54),
 15 7.968 (3.07), 9.498 (4.35).

Beispiel 21

5-[(7-Brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[3.2.2]nonan-1-carbonsäure



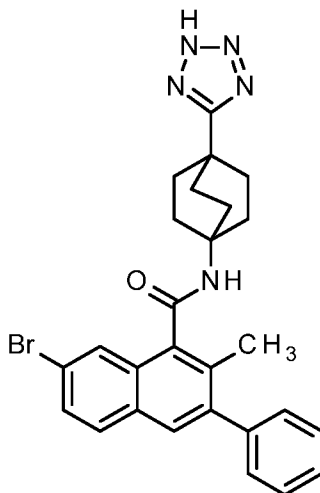
Zu einer Lösung aus Ethyl-5-[(7-brom-2-methyl-3-phenyl-1-naphthoyl)amino]bicyclo[3.2.2]-nonan-1-carboxylat (106 mg, 199 μ mol, Beispiel 38A) in einem Gemisch aus THF (6.2 ml) und Ethanol (1.8 ml) wurde 1 M Natronlauge (1.2 ml, 1.2 mmol) gegeben, und das Gemisch wurde 1 h bei RT stehen gelassen und anschließend 8 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit TFA (110 μ l, 1.4 mmol) versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 9) gereinigt. Es wurden 90 mg (100% Reinheit, 90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.20 min; MS (ESIpos): m/z = 506/508 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.737 (1.74), 1.753 (1.71), 1.766 (1.01), 1.788 (3.07), 1.804 (2.82), 1.821 (2.46), 1.864 (1.54), 1.889 (2.18), 1.895 (2.26), 1.914 (3.23), 1.929 (1.96), 1.940 (1.40), 2.085 (3.93), 2.196 (1.87), 2.252 (16.00), 2.294 (0.97), 5.753 (1.22), 7.381 (3.41), 7.398 (4.28), 7.402 (3.85), 7.431 (2.10), 7.448 (1.72), 7.480 (3.57), 7.499 (3.97), 7.517 (1.29), 7.617 (1.60), 7.621 (1.65), 7.638 (1.80), 7.643 (1.92), 7.806 (5.08), 7.846 (3.36), 7.850 (3.29), 7.909 (3.08), 7.931 (2.66), 8.330 (3.72).

Beispiel 22

7-Brom-2-methyl-3-phenyl-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]-1-naphthamid



Zu 7-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid (298 mg, 629 μ mol, Beispiel 39A) in Xylol (6.9 ml) wurde unter Argonatmosphäre Trimethylsilylazid (420 μ l, 3.1 mmol) und Dibutylzinnoxid (156 mg, 629 μ mol) hinzugegeben und das Gemisch wurde 5 h bei 130 °C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (hinter einer Schutzscheibe) gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit einem ähnlich erhaltenen Gemisch aus einem Vorversuch (Ansatzgröße: 58 mg (123 μ mol) 7-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid) vereinigt und mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 ml) versetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum ein-

geengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt. Es wurden 204 mg (100% Reinheit, 63% d. Th., bezogen auf 629 μmol 7-Brom-*N*-(4-cyanbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-1-naphthamid) der Titelverbindung erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 516/518$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.87), 1.236 (1.30), 2.019 (2.94), 2.035 (4.94), 2.048 (4.38), 2.058 (5.61), 2.148 (5.33), 2.159 (4.37), 2.173 (4.66), 2.188 (2.86), 2.274 (16.00), 7.389 (2.52), 7.392 (3.46), 7.396 (1.76), 7.404 (1.21), 7.409 (4.70), 7.413 (3.89), 7.420 (0.85), 7.439 (2.26), 7.453 (1.30), 7.457 (1.77), 7.461 (0.84), 7.489 (3.65), 7.504 (2.68), 7.508 (4.11),
 10 7.512 (1.04), 7.525 (1.44), 7.528 (0.89), 7.632 (1.76), 7.637 (1.75), 7.654 (2.00), 7.659 (2.03), 7.827 (5.16), 7.860 (3.18), 7.865 (3.03), 7.925 (3.44), 7.947 (3.03), 8.390 (3.94).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

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

Abkürzungen und Akronyme:

CRTH2	Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	PGD2-Rezeptor
EC ₅₀	halbmaximale effektive Konzentration
Em	Emission
EP	PGE2-Rezeptor
Ex	Exzitation
Fa.	Firma (Bezugsquelle)
FCS	fötales Kälberserum
FP	PGF2 α -Rezeptor
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure
IC ₅₀	halbmaximale inhibitorische Konzentration
IP	PGI2-rezeptor
Lit.	Literatur(stelle)
MES	2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure

Pen/Strep	Penicillin/Streptomycin
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PGI2	Prostaglandin I2
TC	tissue culture
TP	Thromboxan A2-Rezeptor
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/w	Gewicht zu Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)

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

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

- 3000 Zellen in 25 μ l Vollmedium [DMEM F12, 10% FCS, 1.35 mM Natriumpyruvat, 20 mM HEPES, 4 mM GlutaMAX™, 2% Natriumbicarbonat, 1% Pen/Strep, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 μ l Fluo-8 AM-Beladungspuffer [Calcium-freie Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 1x SmartBlock (Fa. CANDOR Bioscience GmbH), 4.5 mM Probenecid, 5 μ M Fluo-8 AM, 0.016% Pluronic®, 0.04% Brilliant black] ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 30 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. 10 μ l der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Fluo-8-beladenen Zellen gegeben und bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Der FP-Rezeptor wird durch Zugabe von 20 μ l 3 nM (finale Konzentration) PGF2 α in Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ / 0.04% Brilliant black aktiviert, und der Calcium-Flux wird durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) bestimmt.
- In der folgenden Tabelle 1 sind für individuelle Ausführungsbeispiele der Erfindung die IC₅₀-Werte aus diesem Assay aufgeführt (zum Teil als Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Einzelbestimmungen):

Tabelle 1

Beispiel Nr.	FP- Rezeptoraktivität IC ₅₀ [μmol/L]
1	0.013
2	0.049
3	0.094
4	0.067
5	0.023
6	0.029
7	0.111
8	0.059
9	0.086
10	0.155
11	0.050
12	0.009
13	0.065
14	0.023
15	0.009
16	0.388
17	0.408
18	0.147
19	0.336
20	0.016
21	0.077
22	0.008

B-2. In vitro FP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

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

oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Abramovitz et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632].

B-3. In vitro CRTH2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-CRTH2-Rezeptoren, exprimiert in
5 CHO-K1-Zellen, in modifiziertem Tris-HCl-Puffer, pH 7.4, verwendet. Die Durchführung dieses
Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268030). 4 µg Membran
werden mit 1 nM [³H]-PGD₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranpro-
tein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird
in Anwesenheit von 1 µM PGD₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und
10 dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGD₂ zu bestimmen. Substanzen wer-
den auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosis-
wirkungskurve getestet [Lit.: Sugimoto et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347].

B-4. In vitro DP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

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

B-5. In vitro EP1-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

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

B-6. In vitro EP2-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP2-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES/KOH-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268200). 25 mg/ml

5 Membran werden mit 4 nM [³H]-PGE₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form

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

B-7. In vitro EP3-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP3-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses

15 Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268310). 3 µg Membran werden mit 0.5 nM [³H]-PGE₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden

20 auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Schmidt et al., *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23].

B-8. In vitro EP4-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-EP4-Rezeptoren, exprimiert in Chem-1-Zellen, in modifiziertem MES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses

25 Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268420). 3 µg Membran werden mit 1 nM [³H]-PGE₂ für 120 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM PGE₂ bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-PGE₂ zu bestimmen. Substanzen werden

30 auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Davis et al., *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919].

B-9. In vitro IP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

Für diesen Test werden humane rekombinante Prostanoid-IP-Rezeptoren, exprimiert in HEK293-Zellen, in modifiziertem HEPES-Puffer, pH 6.0, verwendet. Die Durchführung dieses

Tests wird kommerziell angeboten (Fa. Eurofins Panlabs, Katalog #268600). 15 µg Membran werden mit 5 nM [³H]-Iloprost für 60 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Menge an Membranprotein kann von Lot zu Lot variieren und wird bei Bedarf angepasst. Unspezifische Bindung wird in Anwesenheit von 10 µM Iloprost bestimmt. Die Membranen werden gefiltert, gewaschen und dann vermessen, um die spezifische Bindung von [³H]-Iloprost zu bestimmen. Substanzen werden auf inhibitorische Aktivität bei einer Konzentration von 10 µM oder in Form einer Dosiswirkungskurve getestet [Lit.: Armstrong et al., *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173].

B-10. In vitro TP-Rezeptorbindung-Inhibitionstest

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

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

- Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf DP-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGD₂-induzierte Calcium-Flux in DP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS091C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418),
- 25 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die DP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux
- 30 durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt.
- 35 Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die DP-

- Antagonismus-Messung wird der DP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~76 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGD2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: T. Matsuoka et al. (2000) *Science* 287: 2013-2017; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30].

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

- Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP1-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP1-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS099C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP1-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP1-Antagonismus-Messung wird der EP1-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~6 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: Y. Matsuoka et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096].

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

- Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP2-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP2-exprimierenden CHEM9-Zellen (Millipore, HTS185C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden

inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP2-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt.

10 Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP2-Antagonismus-Messung wird der EP2-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~22 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: C. R. Kennedy et al. (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 111: 727-735].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP3-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP3 (splice-Variante 6)-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS092C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP3-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP3-Antagonismus-Messung wird der EP3-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~2 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm

für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: M. Kotani et al. (1995) *Mol. Pharmacol.* 48: 869-879; M. Kotani et al. (1997) *Genomics* 40: 425-434; T. Kunikata et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6: 524-531; S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; F. Ushikubi et al. (1998) *Nature* 395: 281-284].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf EP4-Agonismus und -Antagonismus wurde der PGE2-induzierte Calcium-Flux in EP4-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS142C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plättiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die EP4-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die EP4-Antagonismus-Messung wird der EP4-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~26 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) PGE2 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya und G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen et al. (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf IP-Agonismus und -Antagonismus wurde der Iloprost-induzierte Calcium-Flux in IP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS131C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plättiermedium [DMEM, 4.5 g/l Glucose, 4 mM Glutamin, 10% Hitze-inaktiviertes FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten inkubiert.

Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die IP-Agonismus-Messung werden in einem
5 Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die IP-Antagonismus-Messung wird der IP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~106
10 nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) Iloprost in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Narumiya et al. (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata et al. (1997) *Nature* 388: 678-682; Y. Cheng et al. (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao et al. (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J.*
15 *Med.* 351: 1709-1711].

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

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf TP-Agonismus und -Antagonismus wurde der U46619-induzierte Calcium-Flux in TP-exprimierenden CHEM1-Zellen (Millipore, HTS081C) verwendet: 3000 Zellen in 25 µl Plattiermedium [DMEM, 10% Hitze-inaktiviertes
20 FCS, 1% 100x nicht-essentielle Aminosäuren, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml Geneticin (G418), 100 U/ml Penicillin und Streptomycin] werden je Vertiefung einer 384-Multititerplatte (Fa. Greiner, TC-Platte, schwarz mit klarem Boden) ausgesät und bei 37°C / 5% CO₂ für 24 Stunden inkubiert. Vor der Messung wird das Medium durch 30 µl Calcium-Farbstoff-Beladungspuffer (FLIPR Calcium Assay, Molecular Devices) ersetzt und bei 37°C / 5% CO₂ für 60 Minuten in-
25 kubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen als Dosiswirkungskurve vorbereitet (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) und 1:50 mit zum Beispiel Calcium-freier Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂ vorverdünnt. Für die TP-Agonismus-Messung werden in einem Fluoreszenzmessgerät (FLIPR Tetra®, Molecular Devices) 10 µl der vorverdünnten Sub-
30 stanzlösung zu den mit Calcium-Farbstoff beladenen Zellen gegeben und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt. Danach werden die Zellen bei 37°C / 5% CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Für die TP-Antagonismus-Messung wird der TP-Rezeptor im FLIPR Tetra® durch Zugabe von 20 µl ~88
nM (2 x EC₅₀, finale Konzentration) U46619 in zum Beispiel Calcium-freier Tyrode / 2 mM
35 CaCl₂ aktiviert und der Calcium-Flux durch Messung der Fluoreszenz bei Ex. 470 nm / Em. 525 nm für 120 Sekunden bestimmt [Lit.: S. Ali et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403;

K. Hanasaki et al. (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata et al. (1991) *Nature* 349: 617-620].

B-18. Tiermodell der Bleomycin-induzierten pulmonalen Fibrose

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

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

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

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

Bestimmung des Zellgehalts und der pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Marker sowie Messungen der Lungenfunktion und eine histologische Beurteilung der Lungenfibrose durchgeführt.

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

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

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

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.

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 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.

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

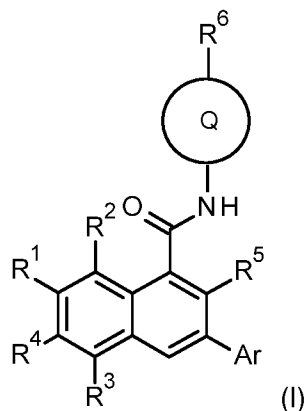
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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
20 in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

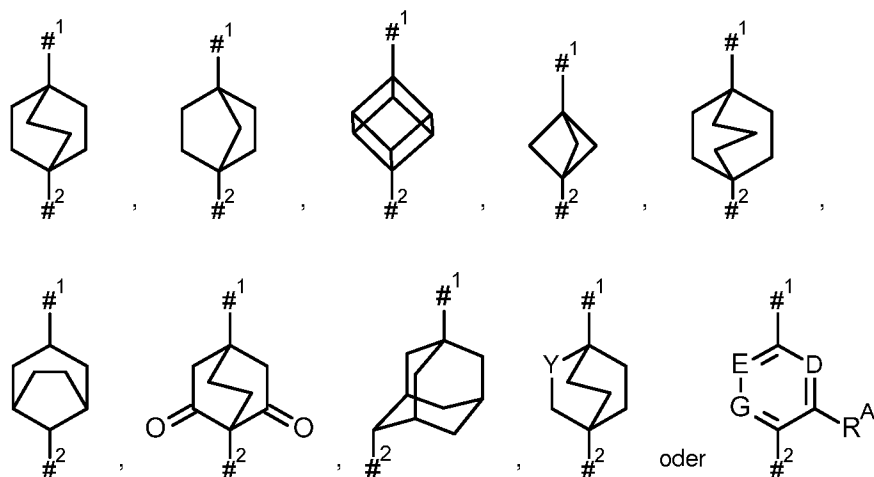
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

5 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

10 Y für eine Gruppe der Formel -O-, -CF₂-, -C(H)(OH)-, -CHF- oder -C(=O)- steht

R^A für Wasserstoff, Halogen, Pentafluorsulfanyl, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R⁷, -NH-C(=O)-NH-R⁷ oder -S(=O)_n-R⁸ steht,

15 wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R^8 (C_1-C_4) -Alkyl, das mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet

und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

D für C- R^D oder N steht,

E für C- R^E oder N steht,

G für C- R^G oder N steht,

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

und worin

R^D und R^E unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten

und

R^G Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet,

R^1 für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_4) -Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Pentafluorsulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl, oder Cyclobutyl steht,

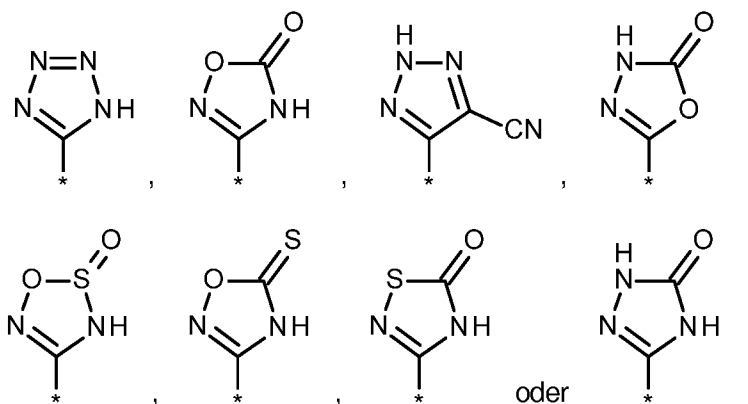
wobei Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein können,

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

R^5 für Halogen, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_4) -Alkyl, bis zu dreifach mit Fluor substituiertes Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl, Cyano, Ethenyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

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

R^6 für $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH-R^9$, $-C(=O)NH-SO_2-R^{10}$ oder $-C(=O)NH-SO_2-NR^{11A}R^{11B}$ oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

5 R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

R^{10} (C_1-C_4) -Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder Phenyl bedeutet

und

10 R^{11A} und R^{11B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann, bedeuten,

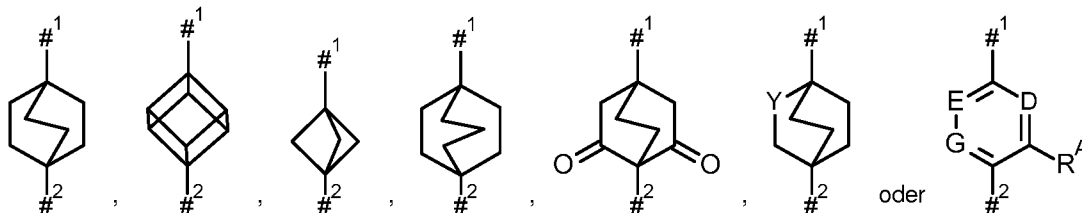
und

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

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

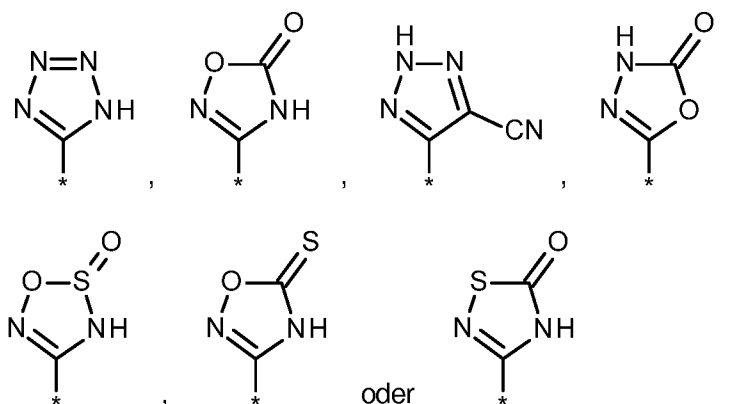
2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

20 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

- #¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,
- #² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,
- Y für eine Gruppe der Formel -C(H)(OH)- oder -CHF- steht,
- 5 R^A für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin
 - R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet
 - und
- 10 n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,
- D für C-R^D oder N steht, worin
 - R^D Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- E für C-H steht,
- G für C-R^G oder N steht, worin
- 15 R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,
- R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (Trifluormethyl)sulfanyl, Trimethylsilyl, Ethinyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,
- R² für Wasserstoff steht,
- 20 R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen,
- R⁵ für Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, Propyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,
- R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel

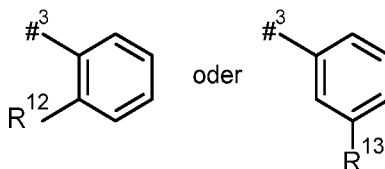


steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

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

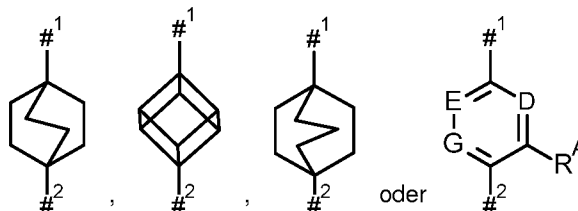


steht, wobei

- 10 #3 für die Anknüpfstelle an den Chinolinring steht,
 R12 Chlor oder Methyl bedeutet, und
 R13 Chlor oder Methoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -S(=O)_n-R⁸ steht, worin

5 R⁸ Methyl oder Trifluormethyl bedeutet

und

n die Zahl 0 oder 2 bedeutet,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

10 G für C-R^G oder N steht, worin

R^G Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

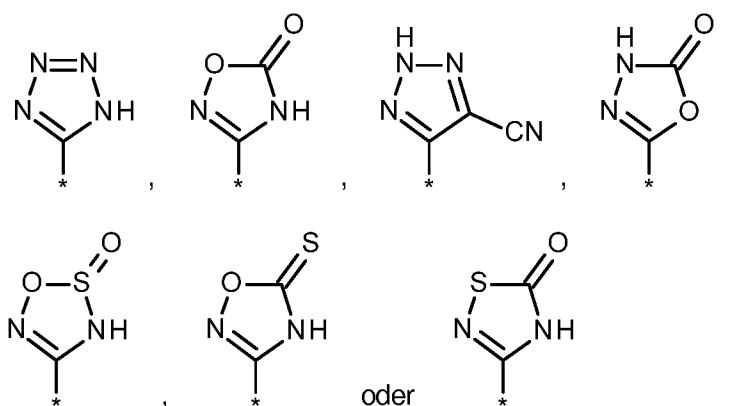
R¹ für Chlor, Brom, Iod, Methyl, *tert.*-Butyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trimethylsilyl, Ethinyl oder Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff steht,

15 R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Methyl stehen, wobei wenigstens einer der Reste R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff steht,

R⁵ für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Hydroxy, Methylsulfanyl oder Cyclopropyl steht,

R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



20

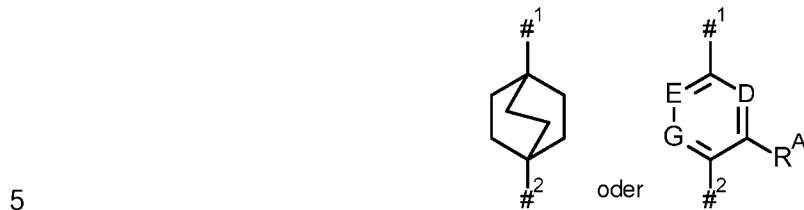
steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

und

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

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



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,

10 D für C-H steht,

E für C-H steht,

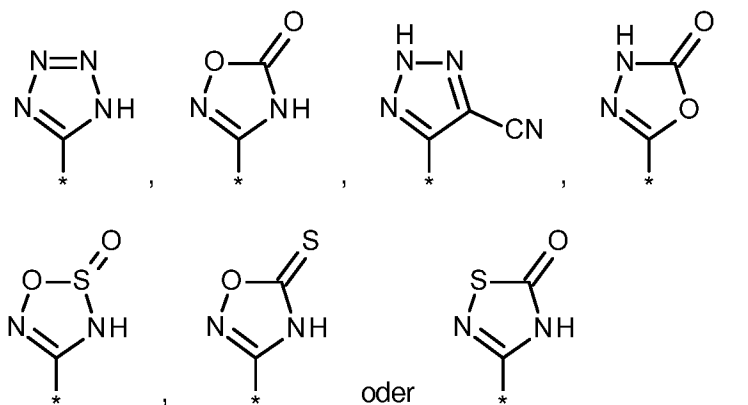
G für C-H steht,

R¹ für Brom steht,

R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

15 R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

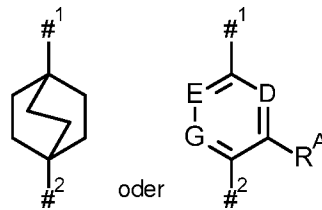
und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welcher

5 der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an R⁶ steht,

#² für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

10 R^A für Wasserstoff, Fluor oder eine Gruppe der Formel -S(=O)₂CH₃ steht,

D für C-H steht,

E für C-H steht,

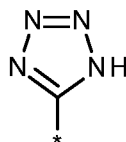
G für C-H steht,

R¹ für Brom steht,

15 R², R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ für Methyl, Cyclopropyl oder Chlor steht,

R⁶ für -C(=O)OH oder eine Gruppe der Formel



steht, wobei

20 * für die Anknüpfstelle an den Ring Q steht,

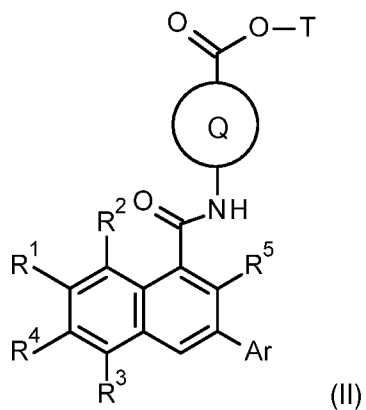
und

Ar für Phenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

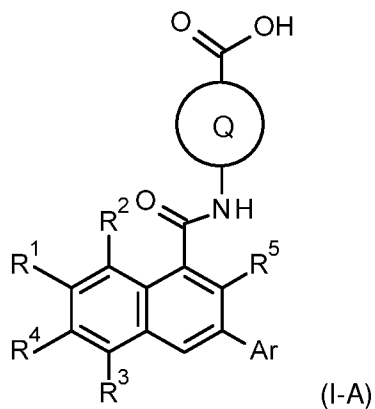
[A] eine Verbindung der Formel (II)



- 5 in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

T für eine Ester-Schutzgruppe, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl oder 4-Methylphenylsulfonylethyl, steht,

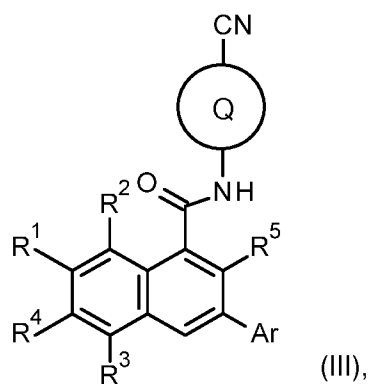
durch Esterspaltung zu einer Verbindung der Formel (I-A)



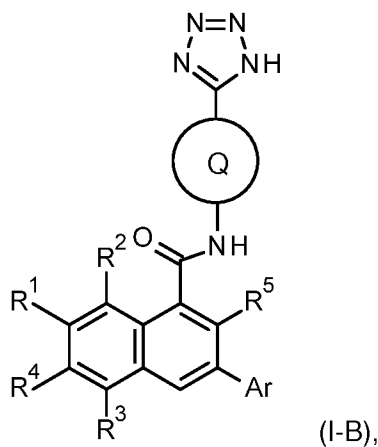
10

in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

[B] eine Verbindung der Formel (III)



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

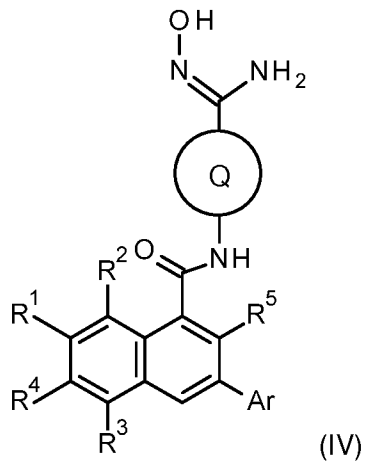


5

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

oder

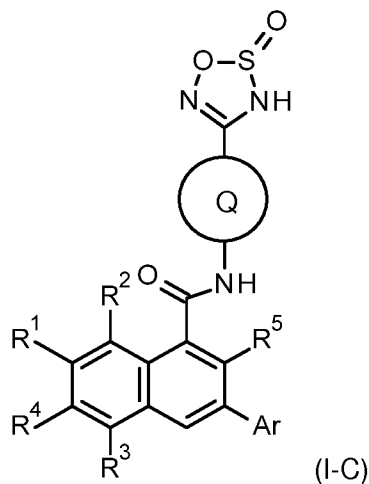
[C] eine Verbindung der Formel (IV)



10

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

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

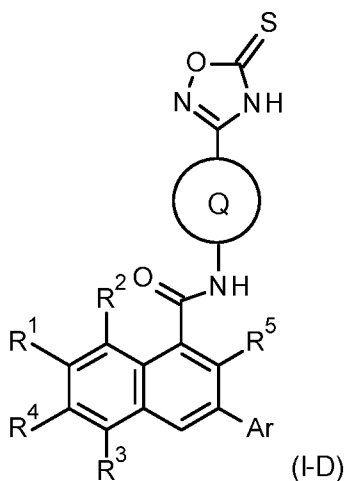


5

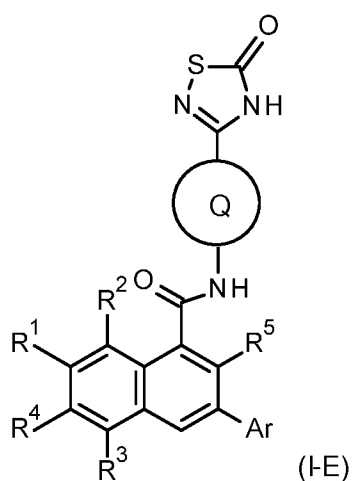
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

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



oder



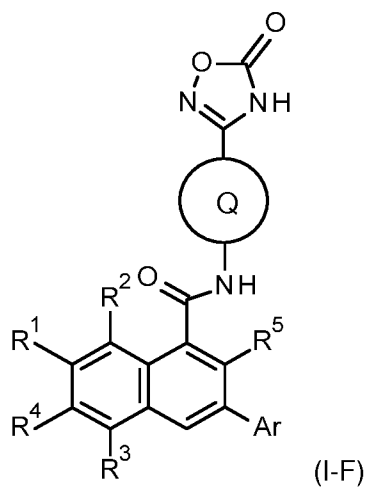
10

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

oder

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

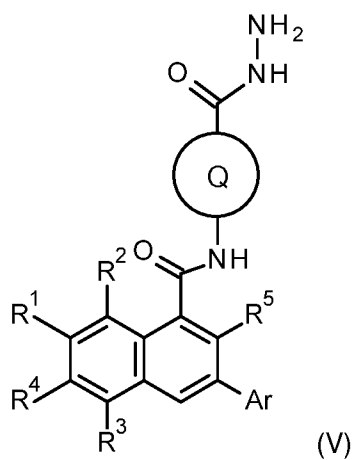
15



in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

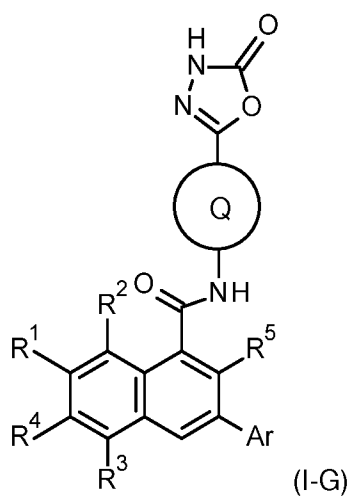
oder

5 [D] eine Verbindung der Formel (V)



in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder einem geeigneten Phosgenanalogon

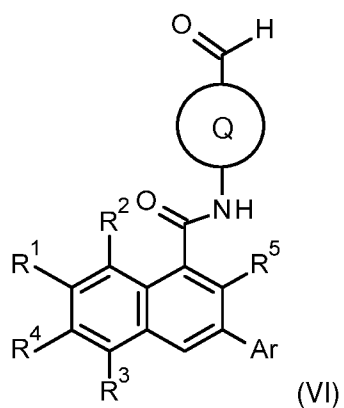
10 zu einer Verbindung der Formel (I-G)



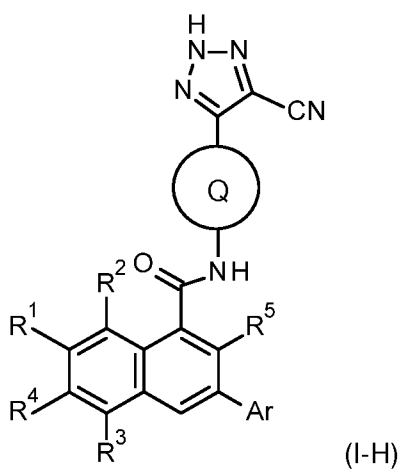
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

- 5 [E] eine Verbindung der Formel (VI)



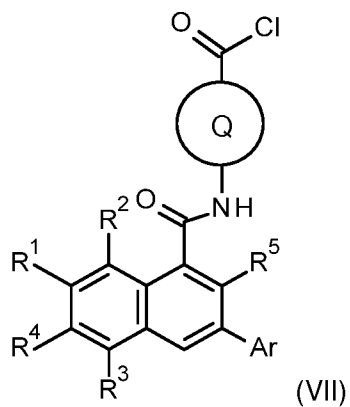
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit (Phenylsulfonyl)acetonitril und Natriumazid zu einer Verbindung der Formel (I-H)



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

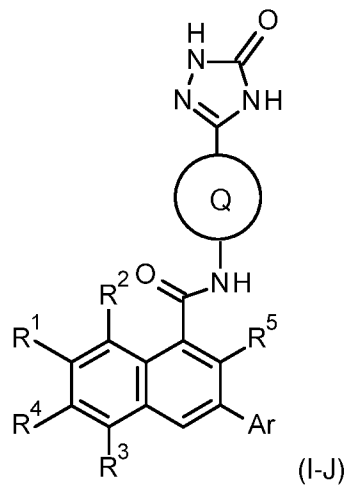
oder

- 5 [F] eine Verbindung der Formel (VII)



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

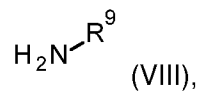
[F-1] mit Semicarbazid-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I-J)



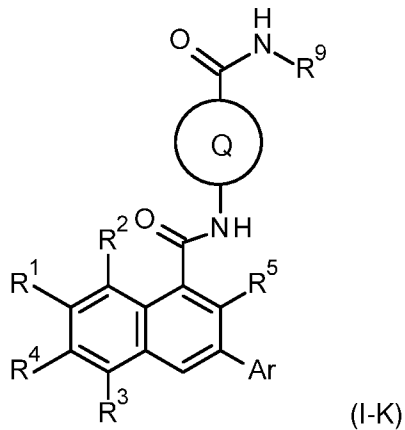
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

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



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



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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/054874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/81 C07C317/50 C07C323/63 C07D213/80 C07D257/04
C07D493/08 A61K31/196 A61P11/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/094912 A1 (LILLY CO ELI [US]) 25 June 2015 (2015-06-25) the whole document example 39	1-13
A	----- LAMERS C ET AL: "Novel prostaglandin receptor modulators: a patent review (2002 - 2012) - part I: non-EP receptor modulators", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, UNITED KINGDOM, vol. 23, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 47-77, XP002756368, ISSN: 1744-7674, DOI: 10.1517/13543776.2013.736495 [retrieved on 2012-11-14] Abschnitt 2.2 ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2017

Date of mailing of the international search report

30/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Mooren, Nicolai

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2016/146602 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 22 September 2016 (2016-09-22) the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015094912	A1	25-06-2015	
		AU 2014366371 A1	19-05-2016
		CA 2929562 A1	25-06-2015
		CN 105793236 A	20-07-2016
		EA 201690911 A1	30-09-2016
		EP 3083554 A1	26-10-2016
		JP 2017500309 A	05-01-2017
		KR 20160086905 A	20-07-2016
		US 2016251306 A1	01-09-2016
		WO 2015094912 A1	25-06-2015

WO 2016146602	A1	22-09-2016	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07C233/81	C07C317/50
	C07D493/08	A61K31/196
		A61P11/00
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07C C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2015/094912 A1 (LILLY CO ELI [US]) 25. Juni 2015 (2015-06-25) das ganze Dokument Beispiel 39	1-13
A	----- LAMERS C ET AL: "Novel prostaglandin receptor modulators: a patent review (2002 - 2012) - part I: non-EP receptor modulators", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, UNITED KINGDOM, Bd. 23, Nr. 1, 1. Januar 2013 (2013-01-01) , Seiten 47-77, XP002756368, ISSN: 1744-7674, DOI: 10.1517/13543776.2013.736495 [gefunden am 2012-11-14] Abschnitt 2.2 ----- -/-	1-13
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Mai 2017		30/05/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Mooren, Nicolai

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	WO 2016/146602 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 22. September 2016 (2016-09-22) das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/054874

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2015094912 A1	25-06-2015	AU 2014366371 A1	19-05-2016
		CA 2929562 A1	25-06-2015
		CN 105793236 A	20-07-2016
		EA 201690911 A1	30-09-2016
		EP 3083554 A1	26-10-2016
		JP 2017500309 A	05-01-2017
		KR 20160086905 A	20-07-2016
		US 2016251306 A1	01-09-2016
		WO 2015094912 A1	25-06-2015

WO 2016146602 A1	22-09-2016	KEINE	
