

(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
18. Januar 2018 (18.01.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/011017 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/066632

(22) Internationales Anmeldedatum:
04. Juli 2017 (04.07.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16178835.1 11. Juli 2016 (11.07.2016) EP
16202510.0 06. Dezember 2016 (06.12.2016) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE). BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51371 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: TELLER, Henrik; Alte Weide 40A, 18258 Schwaan (DE). BOULTADAKIS-ARAPINIS, Melissa; Fürstenwall 135, 40215 Düsseldorf (DE). VAKALOPOULOS, Alexandros; Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden (DE). REBSTOCK, Anne-Sophie; Rue de Pave 11, 69410 Champagne au Mont d'Or (FR). STRAUB, Alexander; Kaulbachstr. 20, 42113 Wuppertal (DE). TINEL, Hanna; In der Beek 16, 42113 Wuppertal (DE). BRECHMANN, Markus; Düsseldorfer Str. 169, 51063 Köln (DE). WITTEWERT, Matthias, Beat; Grünewalder Berg 41, 42105 Wuppertal (DE). KULLMANN, Maximilian, Andreas; Am Treppchen 3-5, 42799 Leichlingen (DE). MÜNTER, Klaus; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE). MONDRITZKI, Thomas; Von-Humboldt-Str. 34a, 42549 Velbert (DE). MARQUARDT, Tobias; Viktoriast. 81, 42115 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, JO, 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: 7-SUBSTITUTED 1-PYRIDYL-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXYLIC ACID AMIDES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 7-SUBSTITUIERTE 1-PYRIDYL-NAPHTHYRIDIN-3-CARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel 7 substituted 1-pyridyl-naphthyridine-3-carboxylic acid amides, to methods for producing the same, to the use thereof either alone or in combination in the treatment and/or prevention of diseases and to their use for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, especially for the treatment and/or prevention of cardiovascular diseases and kidney disease.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 7-substituierte 1-Pyridyl-naphthyridin-3-carbonsäureamide, 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 kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen.



WO 2018/011017 A1

7-SUBSTITUIERTE 1-PYRIDYL-NAPHTHYRIDIN-3-CARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 7-substituierte 1-Pyridyl-naphthyridin-3-carbonsäureamide, 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 kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen.

Muskarinerge Rezeptoren, sind membranständige Rezeptoren, die als endogenen Liganden den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) binden (Acetylcholinrezeptoren), aber auch von Muskarin aktiviert werden können. Diese G-Protein-gekoppelte Rezeptoren gibt es als fünf Subtypen (M1-M5), die in fast allen Geweben im menschlichen Organismus exprimiert werden. Man findet sie sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem sowie in vielen Organen des vegetativen Nervensystems.

Der M2-Typ (M2R) wird überwiegend im Herzen exprimiert. Auf der zellulären Ebene bewirkt eine M2R Stimulation durch den Agonisten Acetylcholin eine Hemmung der Adenylcyclase und eine Aktivierung des einwärtsgerichtenden Kaliumkanals (IKACH-Kanal, GIRK engl.: G protein activated inwardly rectifying K⁺ channel; auch Kir3.x). Hierdurch vergrößert sich die Kaliumleitfähigkeit, was zu einer Hyperpolarisation der Muskelzellen führt. Dementsprechend werden die Zellen schwerer depolarisierbar, was zu einer negativ chronotropen und dromotropen Wirkung führt, so dass die Herzfrequenz sinkt. Der M2R ist der Hauptmediator der parasympathischen Kontrolle der Herzfunktion, die durch den Nervus vagus gesteuert wird. Dabei vermindert der rechte Nervus vagus über den Sinusknoten die Herzfrequenz, der linke erhöht über den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) überwiegend die atrioventrikuläre Überleitungszeit. Insgesamt überwiegt im Vergleich zum Sympathikus der Einfluss des Vagus auf die Ruhefrequenz des Herzens. Die Auswirkungen einer Stimulation von M2R sind somit entgegengesetzt zu denen der beta-adrenergen Stimulation..

Die Aktivierung des M2-Rezeptors durch den endogenen Agonisten Acetylcholin, aber auch durch synthetische Analoga wie Carbachol, Oxotremorin-M oder Iperoxo (Schrage *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **2014**, 90(3), 307-319) erfolgt durch die Bindung des Agonisten an die sog. orthosterische Bindestelle des Rezeptors und einer hierdurch ausgelösten Konformationsänderung des Rezeptors bzw. Stabilisierung der aktiven Rezeptorkonformation. Zu den klassischen natürlich vorkommenden Muskarin-Rezeptor-Agonisten gehören neben dem endogenen Agonisten Acetylcholin (ACh) verschiedene pflanzliche Alkaloide, wie Arecolin, Muscarin, sowie auch Pilocarpin (Neubig *et al.*, *Pharmacol Rev.*, **2003**, 55, 597-606). Die orthosterische Bindungsstelle aller muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren ist evolutionär stark konserviert und weist eine hohe Sequenz- und Strukturhomologie zwischen den verschiedenen Subtypen auf. Daher sind viele der bekannten Agonisten unselektiv gegenüber den verschiedenen Subtypen der muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren (Kruse *et al.*, *Mol Pharmacol.*, **2013**, 84(4), 528-540). Der M2R weist neben einer orthosterischen auch eine allosterische Bindungsstelle auf (Gregory *et al.*, *Current Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 5(3), 157-

167). Der älteste bekannte allosterische Modulator ist das Gallamin (Clark and Mitchelson, *Br. J. Pharmac.*, **1976**, 58, 323-331).

Allosterische Modulatoren weisen gegenüber klassischen, orthosterischen Liganden deutliche Unterschiede auf. Der allosterische Modulator selbst hat keinen direkten Einfluss auf die Rezeptoraktivierung. Durch die Bindung des Allosters kommt es vielmehr zu einer Modulation der Bindungsaffinität und/oder Effektivität des orthosterischen Agonisten. Die Wirkung eines allosterischen Modulators kann sich also nur in der Anwesenheit des endogenen Liganden entfalten. Daraus ergibt sich eine räumliche und zeitliche Spezifität der allosterischen Wirkung (Conn *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, **2009**, 8, 41-54; Conn *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, **2014**, 13, 692-708). Darüber hinaus ist der Effekt eines allosterischen Modulators selbstlimitierend, wenn er in hohen Konzentrationen die Bindung des Agonisten stabilisiert. Hieraus wiederum resultiert grundsätzlich ein günstigeres sicherheitspharmakologisches Profil im Vergleich zu Agonisten, da toxische Effekte bedingt durch eine Rezeptorüberaktivierung begrenzt sind (Christopoulos, *Mol. Pharmacol.*, **2014**, 86, 463-478).

Die als Kooperativität bezeichnete gegenseitige Beeinflussung von allosterischen und orthosterischen Liganden hinsichtlich Affinität und intrinsischer Aktivität wird von beiden Liganden bestimmt. Im Falle eines positiven allosterischen Modulators des M2R werden die Effekte des ACh (orthosterischer Ligand) verstärkt (positive Kooperativität). Aufgrund ihrer Fähigkeit, Rezeptorkonformationen in Gegenwart eines orthosterischen Liganden zu modulieren, können allosterische Liganden eine Feinabstimmung pharmakologischer Effekte hervorrufen (Wang *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **2009**, 331, 340-348). Daraus ist im Falle des positiven allosterischen Modulators des M2R ein vorteilhaftes Wirkungsprofil, reduziertes Nebenwirkungsrisiko und ein Ansatzpunkt für die Entwicklung subtypelektiver Liganden gegenüber einem vollen Agonisten zu erwarten.

Von dem positiv allosterischen M4R und M2R-Liganden LY2119620 (3-Amino-5-chlor-N-cyclopropyl-4-methyl-6-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethoxy]thieno[2,3-b]pyridin-2-carboxamid) wurde die Kristallstruktur im Komplex mit dem M2R veröffentlicht. Die allosterische Bindungsstelle des M2R befindet sich räumlich benachbart, aber klar abgegrenzt zur orthosterischen Bindungsstelle und zeigt im Vergleich mit den anderen muskarinergen Rezeptor-Subtypen eine geringere Konservierung bzw. weist größere Sequenzunterschiede auf (Kruse *et al.*, *Nature*, **2013**, 504, 101-106). LY2119620 wurde als ein unselektiver M2R/M4R positiv allosterischer Modulator beschrieben (Croy *et al.*, *Molecular Pharmacology*, July **2014** 86, 1, 106-115; Schober *et al.*, *Molecular Pharmacology*, July **2014** 86, 1, 116-123).

Der M2R spielt als ein Bestandteil des autonomen Nervensystems eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progression von kardiovaskulären Erkrankungen. Autonomes Ungleichgewicht gekennzeichnet durch vagale (parasympathische) Abschwächung und eine Dominanz des sympathischen Nervensystems steht im engen Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Die klinische und prognostische Bedeutung des autonomen Ungleichgewichts ist gut dokumentiert in diversen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz (HF), Herzrhythmusstörungen, Ischämie /Reperfusion (I / R), Hypertension (He

et al., *Br. J. Pharmacol.* **2014**, Epub) und chronischer Nierenerkrankung (Ranpuria et al., *Nephrol Dial Transplant.* **2008**, 23(2), 444-4499). Besonders bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes kann die autonome Imbalance zu gesteigerter Morbidität und Mortalität beitragen (Vinik et al., *Diabet Med.*, **2011**, 28(6), 643-651). Barorezeptor-Reflex-Funktionsstörungen, wie hypertensive Krisen oder Bluthochdruck-Variabilität, als Anzeichen einer Störung des autonomen Nervensystems, begleiten oft die akute Phase des ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls (Sykora et al., *Stroke*, **2009**, 40(12), 678-682).

Die oft beobachtete Komorbidität zwischen kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen, wie zwischen Herzinsuffizienz und Depression, basiert wahrscheinlich auf gemeinsamen Pathomechanismen, die mit der autonomen Imbalance einhergehen (Halaris et al., *Mod Trends Pharmacopsychiatri.*, **2013**, 28, 144-161). Chronischer Stress verschiebt das homöostatische Gleichgewicht des autonomen Nervensystems. Der verminderte Vagotonus trägt zu einem pro-inflammatorischen Status bei, wobei die Neurotransmitter-Regulierung, insbesondere die serotonerge Transmission, beeinträchtigt ist. Mit der autonomen Dysregulation wurden auch andere psychische Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, wie z.B. die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die sich durch Enthemmung, mangelhafte emotionale Selbstkontrolle, Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität kennzeichnet (Rash and Aguirre-Camacho, *Atten Defic Hyperact Disord.*, **2012**, 4(4), 167-177).

Eine Stärkung der parasympathischen Aktivität durch einen positiven allosterischen Modulator einschließlich zu erwartender antiinflammatorischer Effekte, Erhöhung des Stickstoffmonoxids (NO), Regulierung des Redox-Zustands, Verbesserung der mitochondrialen Funktion und der Calcium-Regulation könnte daher ein neues Therapieprinzip insbesondere bei Herz-Kreislauferkrankungen darstellen. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass die Modulation der parasympathischen Aktivität als potenzielles Therapieziel bei chronischer Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden kann. Vagusnervstimulation bei Hunden mit abgeheiltem Myokardinfarkt konnte die Inzidenz des plötzlichen Herztodes sowie bei chronisch herzinsuffizienten Ratten die Mortalität signifikant senken (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, **2014**, 7(3), 310-320). In einem Hundemodell mit Herzinsuffizienz (LVEF 35%) und implantiertem Vagusstimulator konnte nachgewiesen werden, dass bei der Therapiegruppe im Vergleich zur Sham-Gruppe eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und Reduktion der endsystolischen und -diastolischen Volumina (LVESV; LVEDV) auftrat ebenso wie eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz innerhalb von 3 Monaten. Der beschriebene Effekt der VNS war additiv zur Betablockergabe (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, **2014**, 7(3), 310-320). Die Plasmalevel für TNF- α und IL-6 als auch deren myokardiale Proteinexpression konnte durch eine Vagusstimulation in diesem Tiermodell gesenkt werden, was dafür spricht, dass eine Stärkung des parasympathischen Nervensystems neben den Effekten auf LV-Remodeling auch positive Effekte auf proinflammatorische Zytokine hat.

Basierend auf den experimentellen präklinischen Daten erfolgten mittlerweile die ersten klinischen Studien zur vagalen Stimulation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, wie bereits in der Behandlung der Epilepsie und Depression etabliert. Der Effekt der Stärkung des Parasympatikus über direkte Vagus-

nervstimulation (VNS) wurde in einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie mit 32 Patienten mit einer linksventrikulären (LV) systolischen Dysfunktion bewertet, wobei die Ergebnisse darauf hindeuteten, daß eine Vagusreizung die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und das LV-Remodeling günstig beeinflusst (De Ferrari GM *et al.*, *Eur. Heart J.*, **2011**, 32, 847–855). In der multizentrischen Open-Label-Machbarkeitsstudie ANTHEM-HF wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Vagus-Stimulation bei Patienten mit chronischer stabiler, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraction (HFrEF) zusätzlich zur Standardtherapie geprüft (Premchand RK *et al.*, *J. Card. Fail.*, **2014**, 20(11), 808-816). Die in dieser Studie angewandte kontinuierliche Vagusnervstimulation führte zu einer Verbesserung der Auswurf-fraction, Herzfrequenzvariabilität, NYHA-Klasse und Lebensqualität. Die erste Placebo-kontrollierte klinische Studie NECTAR-HF konnte hingegen keine signifikante Wirkung der Vagusnervstimulation auf die Herzfunktion von HF Patienten nach 6 Monaten zeigen (Zannad *et al.*, *Eur. Heart J.*, **2015**, 36(7), 425-433). Lediglich die Lebensqualität konnte verbessert werden. Die INOVATE-HF Studie mit 650 HF Patienten konnte keine Effekte dieser Therapie in Bezug auf die Mortalität und Hospitalisierung zeigen. (Gold *et al.*, *J Am Coll Cardiol.*, **2016**, Mar 29. pii: S0735-1097(16)32404-4. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525). Lebensqualität und Gehstrecke konnten signifikant verbessert werden.

Neben dem Infektionsrisiko und den potentiellen Risiken eines chirurgischen Eingriffs ist eine Therapie mittels elektrischer Stimulierung des Vagusnervs limitiert durch Nebenwirkungen wie: Dysphonie, Husten und Mund-/Rachenschmerzen (Premchand RK *et al.*, *J. Card. Fail.*, **2014**, 20(11), 808-816). Eine medikamentöse Stärkung des parasympathischen Nervensystems durch eine direkte Wirkung auf den M2R könnte eine neue Therapieoption darstellen.

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und ihre Prävalenz nimmt mit dem Lebensalter zu (Chen *et al.*, *Circ. Res.*, **2014**, 114(9), 1500-1515). Oft sind Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz miteinander vergesellschaftet und verstärken sich gegenseitig. So nimmt die Prävalenz von Vorhofflimmern mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz zu (Maisel and Stevenson, *Am. J. Cardiol.*, **2003**, 91, (suppl) 2D-8D). Klinische Daten legen nahe, dass Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz von Vorhofflimmern begleitet wird, eine schlechte Prognose haben. Sowohl die Letalität (Gesamtletalität, plötzlicher Tod und Pumpversagen) als auch die Morbidität (Hospitalisierung) erwies sich bei dieser Patientengruppe als signifikant erhöht.

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns werden zwei Behandlungsstrategien unterschieden: die sog. Frequenzkontrolle mit Einstellung und möglichst Normalisierung der Kammerfrequenz im Rahmen des Vorhofflimmerns und die sog. Rhythmuskontrolle, welche Maßnahmen umfasst, mit denen ein Sinusrhythmus hergestellt oder erhalten werden soll. Eine effektive Behandlung besteht aus einer Kombination von nicht-medikamentösen sowie medikamentösen oder interventionellen Maßnahmen (Levalter T, *Fortbildungsprogramm Pharmazie*, **2011**, 5, 106-127).

Zur medikamentösen Rhythmuskontrolle nach Kardioversion werden Betablocker, Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika nach Maßgabe der kardialen Grunderkrankung und dem Ausmaß der linksventrikulä-

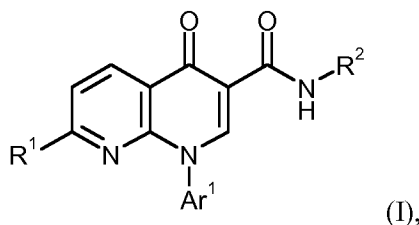
ren Pumpfunktionseinschränkung eingesetzt. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern als auch bei oligosymptomatischen (oft älteren) Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern ist die reine Frequenzkontrolle unter Beibehaltung und Belassen des Vorhofflimmerns oft die Therapie der Wahl. Eingesetzt werden primär Medikamente, die einen Einfluss auf die Refraktärperiode bzw. die Leitungskapazität des AV-Knotens haben. Prinzipiell könnte diese Wirkung durch eine Stimulation des M2R, der physiologisch die Schlüsselrolle an dieser Stelle spielt, z.B. mit Hilfe eines positiven allosterischen Modulators erreicht werden. Bis jetzt stehen Betablocker, Digitalis, Calciumantagonisten sowie in Einzelfällen Amiodaron zur Verfügung, die unter Berücksichtigung des Lebensstils, der kardialen Grunderkrankung bzw. etwaiger Begleiterkrankungen individualisiert zum Einsatz kommen. Insbesondere bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und schwerer Herzinsuffizienz sind allerdings die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie unzureichend. Calciumantagonisten sind kontraindiziert in dieser Patientengruppe. Therapie mit Digoxin führt, wie die neuesten Studien gezeigt haben, zu einer erhöhten Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern (Leong-Sit and Tang, *Curr. Opin. Cardiol.*, **2015**, Epub). Für Betablocker wurde in einer Metaanalyse eine fehlende Wirksamkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (Leong-Sit and Tang, *Curr. Opin. Cardiol.*, **2015**, Epub). Entsprechend hoch ist der medizinische Bedarf nach neuen effizienten und sicheren Therapien zur Frequenzkontrolle. Dies könnte durch eine medikamentöse Stimulation des M2R erreicht werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Identifizierung und Bereitstellung neuer Substanzen, die potente, positiv allosterische Modulatoren des muskarinergen M2 Rezeptors darstellen und sich als solche zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen eignen.

1-Benzyl-substituierte 4-Oxo-1,4-Dihydrochinoline-3-carbonsäuren sind als allosterische Modulatoren des M1-Muskarinrezeptors zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Schizophrenie beschrieben (Scammells *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.*, **2013**, 4 (7), 1026–1048; Mistry *et al.*, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5151–5172). Unter anderem aus EP 0945435 B1 sind Pyridoncarbonsäurederivate bekannt, welche eine antibakterielle Aktivität aufweisen. In WO 2002/085886-A2, WO 2003/050107-A1 und WO 2005/026145-A2 werden 7-Piperidino-substituierte Chinolon-Carbonsäurederivate, sowie in WO 2005/026165-A1 und WO 2005/049602-A1 verschiedene 7-Pyrrolidino-substituierte Chinolon-Carbonsäurederivate sowie in EP 1650192-A1 spezielle 7-Azetidinyll-Chinolon-Carbonsäurederivate mit einer antimikrobiellen / antibakteriellen Aktivität beansprucht. Aus WO 2005/009971-A1 und JP 2005012561 sind Chinolonderivate bekannt, welche als Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden können. In WO 2015/189560-A1 werden 1,4-Dihydrochinolinderivate als NPRC-Agonisten zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen offenbart. Chinolon-Carbonsäurederivate als MCT-Modulatoren werden in WO 2016/081464-A1 zur Behandlung von insbesondere Tumor-Erkrankungen und inflammatorischen Prozessen beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

- 6 -



in welcher

R^1 für NR^3R^4 steht,

worin

5 R^3 Wasserstoff, Methyl, (C_2-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeutet,

wobei (C_2-C_4) -Alkyl mit Hydroxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann

und

R^4 (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl oder (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl bedeutet,

10 wobei (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl und 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl, bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Oxo, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können,

oder

15 R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 6- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclen, der ein oder zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 als Ringglieder enthalten kann,

20 wobei der 3- bis 6-gliedrige monocyclische und der 6- bis 10-gliedrige bicyclische Heterocyclen jeweils mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Oxo, (C_1-C_3) -Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyloxy, $-NHC(=O)R^{14A}$, $-CH_2NHC(=O)R^{14B}$, und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können, worin

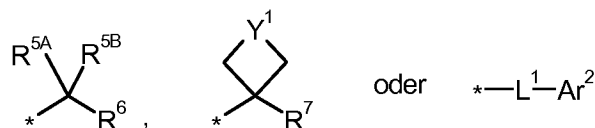
25 R^{14A} und R^{14B} unabhängig voneinander (C_1-C_3) -Alkyl oder Cyclopropyl darstellen,

und

worin (C_1-C_4) -Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C_1-C_3) -Alkoxy, und bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine Gruppe der Formel

- 7 -



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{5A} Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5 R^{5B} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Methoxymethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet,

R^6 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl oder bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C₃-C₅)-Cycloalkyl bedeutet,

Y^1 $-(CH_2)_k$ -, $-CF_2$ -, $-O-CH_2$ -, $-CH_2-O$ - oder $-CH_2-O-CH_2$ - bedeutet,

10 worin

k für 0, 1, 2 oder 3 steht,

R^7 Wasserstoff, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C₁-C₂)-Alkyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet,

L^1 eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-C(R^{8A}R^{8B})-(C(R^{9A}R^{9B}))_m-$ bedeutet,

15 worin

m 0 oder 1 darstellt,

R^{8A} Wasserstoff oder Methyl darstellt,

R^{8B} Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl darstellt,

20 R^{9A} und R^{9B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl darstellen,

Ar^2 Phenyl bedeutet,

wobei Phenyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, (C₁-C₃)-Alkyl, Difluormethoxymethyl, Trifluormethoxymethyl und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

25 oder

für einen 5- bis 10-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Carbocyclus steht,

wobei der 5- bis 10-gliedrige bicyclische oder tricyclische Carbocyclus bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit (C₁-C₃)-Alkyl, Trifluormethyl, und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein kann,

für einen über ein Ring-Kohlenstoffatom angebundenen Pyridinring steht,

wobei der Pyridinring ein oder zweifach mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

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

- 5 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate
10 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
15 nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung, Reinigung oder Lagerung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

- Bei einem geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Salz der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann es sich beispielsweise um ein Säureadditionssalz einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem ausreichend basischen Stickstoffatom in einer Kette oder einem Ring handeln, wie ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen Säure oder „Mineralsäure“, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Dischwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit einer organischen Säure, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Acetessigsäure, Brenztraubensäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Hexansäure, Heptansäure, Undecansäure, Laurylsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Camphersäure, Zimtsäure,
20 Cyclopentanpropionsäure, Diglukonsäure, 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, Nicotinsäure, Pamoasäure, Pektinsäure, 3-Phenylpropionsäure, Pivalinsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Itaconsäure, Trifluormethansulfonsäure, Dodecylschwefelsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Camphersulfonsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Stearinsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Adipinsäure,
25 Alginsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, D-Glukonsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Glukoheptansäure, Glycerophosphorsäure, Asparaginsäure, Sulfosalicylsäure oder Thiocycansäure.

Ein anderes geeignetes pharmazeutisch unbedenkliches Salz einer ausreichend sauren Verbindung der vorliegenden Erfindung ist außerdem ein Alkalisalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalisalz, beispielsweise ein Calcium-, Magnesium- oder Strontiumsalz, oder ein Aluminium- oder Zinksalz

oder ein Ammoniumsalz, das abgeleitet ist von Ammoniak oder einem organischen primären, sekundären oder tertiären Amin mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wie Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Procain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, 1,2-Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin, *N,N*-Dimethylglucamin, *N*-Ethylglucamin, 1,6-Hexandiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol, 2-Amino-1,3-propandiol, 3-Amino-1,2-propandiol, 4-Amino-1,2,3-butantriol, oder ein Salz mit einem quartären Ammoniumion mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wie Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Tetra(*n*-propyl)ammonium, Tetra(*n*-butyl)ammonium, *N*-Benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium, Cholin oder Benzalkonium.

Weiterhin ist dem Fachmann bekannt, dass Säureadditionssalze der beanspruchten Verbindungen durch Umsetzung der Verbindungen mit der entsprechenden anorganischen oder organischen Säure nach einer Reihe bekannter Methoden hergestellt werden können. Alternativ dazu werden Alkali- und Erdalkalisalze der sauren erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt, indem man die erfindungsgemäßen Verbindungen nach verschiedenen bekannten Methoden mit der entsprechenden Base umsetzt.

Die vorliegende Erfindung schließt alle möglichen Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als einzelne Salze oder als Gemisch dieser Salze in einem beliebigen Verhältnis ein.

Wenn im vorliegenden Text, insbesondere im Experimentellen Teil, für die Synthese von Zwischenprodukten und Beispielen der vorliegenden Erfindung eine Verbindung als Salzform mit der entsprechenden Base oder Säure erwähnt wird, ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung der Salzform, wie sie durch das jeweilige Herstellungs- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in den meisten Fällen nicht bekannt. Sofern nicht anders angegeben, bedeuten Zusätze zu chemischen Namen oder Strukturformeln, die sich auf Salze beziehen, wie beispielsweise „Hydrochlorid“, „Trifluoracetat“, „Natriumsalz“ oder „*x* HCl“, „*x* CF₃COOH“, „*x* Na⁺“ eine Salzform, wobei die Stöchiometrie dieses Salzes nicht angegeben ist. Dies gilt entsprechend für Fälle, in denen Synthesezwischenprodukte oder Beispielverbindungen oder Salze davon nach dem beschriebenen Herstellungs- und/oder Reinigungsverfahren als Solvate, beispielsweise als Hydrate, erhalten wurden.

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

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 Enantiomere und Diastereomere sowie ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile 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.

Der Begriff "enantiomerenrein" wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung dahingehend verstanden, dass die betreffende Verbindung hinsichtlich der Absolutkonfiguration der chiralen Zentren in einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 95%, bevorzugt von mehr als 98% vorliegt. Der Enantiomerenüberschuss (engl. *enantiomeric excess*, ee-Wert) wird hierbei durch Auswertung des Chromatogramms einer HPLC-Analyse an chiraler Phase nach der folgenden Formel berechnet:

$$ee = \left| \frac{\text{Enantiomer 1 (Flächenprozent)} - \text{Enantiomer 2 (Flächenprozent)}}{\text{Enantiomer 1 (Flächenprozent)} + \text{Enantiomer 2 (Flächenprozent)}} \right| \times 100\%.$$

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 ("unnatürlicher Anteil") ausgetauscht ist. Unter dem Ausdruck "unnatürlicher Anteil" ist ein Anteil eines derartigen Isotops zu verstehen, der höher als dessen natürliche Häufigkeit ist. Die in diesem Zusammenhang anzuwendenden natürlichen Häufigkeiten von Isotopen finden sich in "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. 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. Im Hinblick auf die Behandlung und/oder Prophylaxe der hier angegebenen Stö-

- rungen enthalten die isotopischen Variante(n) der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorzugsweise Deuterium ("deuteriumhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I)"). Isotopische Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in die ein oder mehrere radioaktive Isotope, wie ^3H oder ^{14}C , eingebaut sind, sind beispielsweise bei Arzneistoff- und/oder Substratsgewebeverteilungsstudien von Nutzen.
- 5 Diese Isotope sind wegen ihrer leichten Einbaubarkeit und Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. In eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) können Positronen emittierende Isotope wie ^{18}F oder ^{11}C eingebaut werden. Diese isotopischen Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung bei in-vivo-Bildgebungsanwendungen. Deuteriumhaltige und ^{13}C -haltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können im Rahmen präklinischer oder klinischer Studien bei Massenspektrometrie-
- 10 Analysen verwendet werden (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131). 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.
- 15 Isotopische Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können im Allgemeinen nach dem Fachmann bekannten Verfahren wie in den hier beschriebenen Schemata und/oder Beispielen beschrieben hergestellt werden, indem man ein Reagenz durch eine isotopische Variante des Reagenzes, vorzugsweise ein deuteriumhaltiges Reagenz, ersetzt. Je nach den gewünschten Deuterierungsstellen kann in einigen Fällen Deuterium aus D_2O entweder direkt in die Verbindungen oder in Reagenzien, die für die Synthese der-
- 20 artiger Verbindungen verwendet werden können, eingebaut werden (Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10954; Esaki *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4052). Ein nützliches Reagenz zum Einbau von Deuterium in Moleküle ist auch Deuteriumgas. Eine schnelle Route zum Einbau von Deuterium ist die katalytische Deuterierung von olefinischen Bindungen (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131; J. R. Morandi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (6), 1889) und acetylenischen Bindungen (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar *et al.*, *Tetrahedron*, **2011**, 52, 3865). Zum direkten Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in funktionelle Gruppen enthaltenden Kohlenwasserstoffen können auch Metallkatalysatoren (d.h. Pd, Pt und Rh) in Gegenwart von Deuteriumgas verwendet werden (J. G. Atkinson *et al.*, US-Patent 3966781). Verschiedene deuterierte Reagenzien und Synthesebausteine sind im Handel von Firmen wie beispielsweise C/D/N Isotopes, Quebec, Kanada; Cambridge Isotope Laboratories Inc.,
- 25 Andover, MA, USA; und CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA, erhältlich. Weitere Informationen bezüglich des Standes der Technik im Hinblick auf Deuterium-Wasserstoff-Austausch finden sich beispielsweise in Hanzlik *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3992-3997; R. P. Hanzlik *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989**, 160, 844; P. J. Reider *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3326-3334; M. Jarman *et al.*, *Carcinogenesis*, **1993**, 16(4), 683-688; J. Atzrodt *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7744; K. Mato-
- 30 ishi *et al.*, **2000**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun *et al.*, WO 2012/112363.

Der Begriff "deuteriumhaltige Verbindung der allgemeinen Formel (I)" ist definiert als eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein oder mehrere Deuteriumatome ersetzt sind und in der die Häufigkeit von Deuterium in jeder deuterierten Position der Verbindung der allgemeinen Formel (I) höher ist als die natürliche Häufigkeit von Deuterium, die etwa 0,015% beträgt.

Insbesondere ist in einer deuteriumhaltigen Verbindung der allgemeinen Formel (I) die Häufigkeit von Deuterium in jeder deuterierten Position der Verbindung der allgemeinen Formel (I) höher als 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% oder 80%, vorzugsweise höher als 90%, 95%, 96% oder 97%, noch weiter bevorzugt höher als 98% oder 99% in dieser Position bzw. diesen Positionen. Es versteht sich, dass die Häufigkeit von Deuterium in jeder deuterierten Position von der Häufigkeit von Deuterium in anderen deuterierten Positionen unabhängig ist.

Durch den selektiven Einbau eines oder mehrerer Deuteriumatome in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) können die physikalisch-chemischen Eigenschaften (wie beispielsweise Acidität [A. Streitwieser *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2759; C. L. Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4490], Basizität [C. L. Perrin, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], Lipophilie [B. Testa *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) und/oder das Stoffwechselprofil des Moleküls verändert und Veränderungen des Verhältnisses von Stammverbindung zu Metaboliten oder der gebildeten Mengen von Metaboliten verursacht werden. Derartige Veränderungen können zu bestimmten therapeutischen Vorteilen führen und daher unter bestimmten Umständen bevorzugt sein. Es ist über verringerte Stoffwechselraten und Stoffwechselumschaltung, bei der sich das Verhältnis von Metaboliten ändert, berichtet worden (D. J. Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlib *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Stammverbindung und Metaboliten können wichtige Konsequenzen hinsichtlich Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer deuteriumhaltigen Verbindung der allgemeinen Formel (I) haben. In einigen Fällen wird durch den Deuteriumersatz die Bildung eines unerwünschten oder toxischen Metaboliten verringert oder eliminiert und die Bildung eines gewünschten Metaboliten verstärkt (z.B. Nevirapin: A. M. Sharma *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht *et al.*, *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). In anderen Fällen besteht der Haupteffekt der Deuterierung darin, die Geschwindigkeit der systemischen Clearance zu verringern. Dadurch wird die biologische Halbwertszeit der Verbindung erhöht. Zu den potentiellen klinischen Vorteilen gehören die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer ähnlichen systemischen Exposition mit verringerten Spitzenspiegeln und erhöhten Talspiegeln. Dies könnte je nach der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehung der jeweiligen Verbindung zu geringeren Nebenwirkungen und erhöhter Wirksamkeit führen. Beispiele für diesen Deuterium-Effekt sind Indiplon (A. J. Morales *et al.*, Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, 12.-16. Oktober, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) und Odanacatib (K. Kassahun *et al.*, WO2012/112363). Es ist auch noch über weitere Fälle berichtet worden, bei denen verringerte Verstoffwechselungsraten zu einer Erhöhung der Arzneistoffexposition ohne Änderung der Rate der sys-

temischen Clearance führen (z.B. Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Deuterierte Arzneistoffe, die diesen Effekt zeigen, können verringerte Dosierungsanforderungen haben (z.B. geringere Zahl von Dosen oder niedrigere Dosierung zur Erzielung der gewünschten Wirkung) und/oder zu geringeren Metabolitenbelastungen führen.

- 5 Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann mehrere potenzielle Angriffsstellen für die Verstoffwechslung aufweisen. Zur Optimierung der oben beschriebenen Effekte auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften und das Stoffwechselprofil können deuteriumhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem bestimmten Muster eines oder mehrerer Deuterium-Wasserstoff-Austausche gewählt werden. Insbesondere ist/sind das Deuteriumatom/die Deuteriumatome deuteriumhaltiger Verbindung(en) der all-
- 10 gemeinen Formel (I) an ein Kohlenstoffatom gebunden und/oder steht/stehen in den Positionen der Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei denen es sich um Angriffsstellen für Verstoffwechslungsenzyme wie z.B. Cytochrom P₄₅₀ handelt.

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

- 15 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylsulfonyl, Alkylaminocarbonyloxy und Alkoxy-carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 oder 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, iso-Butyl, (2-Methyl-prop-1-yl), n-Pentyl und n-Hexyl.

- Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-
- 20 Pentoxy und n-Hexoxy.

- Alkylaminocarbonyloxy steht für einen Alkylaminocarbonyloxyrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C₁-C₃)-Alkylaminocarbonyloxy steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonyloxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonyloxyrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyloxy, Ethylaminocarbonyloxy, n-Propylaminocarbonyloxy, Isopropylaminocarbonyloxy, tert.-Butylaminocarbonyloxy, n-Pentylaminocarbonyloxy, n-Hexylaminocarbonyloxy, N,N-Dimethylaminocarbonyloxy, N,N-Diethylaminocarbonyloxy, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyloxy, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyloxy, N-Isopropyl-N-n-propylaminocarbonyloxy, N-tert.-Butyl-N-methylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-n-pentylamino-carbonyl und N-n-
- 25
- 30 Hexyl-N-methylaminocarbonyloxy.

Alkylsulfonyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfonylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, n-Butylsulfonyl und tert.-Butylsulfonyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

- Carbocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen mono-, poly- oder spirocyclischen, vorzugsweise mono-, oder bicyclischen gesättigten Carbocyclus mit insgesamt 3 bis 6 Ringatomen. Ein monocyclischer, gesättigter Carbocyclus wird synonym mit Cycloalkyl bezeichnet. Beispielhaft seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Spiro[2.3]hexyl, Spiro[2.4]heptyl, Spiro[2.5]oktyl, Bicyclo[1.1.1]pentyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]oktyl, Tricyclo[3.3.1.1³,7]decyl. Bevorzugt ist monocyclisches Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl.

- Heterocyclyl steht für einen mono-, poly- oder spirocyclischen, vorzugsweise mono-, bi- oder spirocyclischen nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 3 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂.. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder partiell ungesättigt sein. Bevorzugt sind 4- bis 6-gliedrige monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit einem Stickstoffatom sowie solche mit einem weiteren Heteroatom aus der Reihe N oder O, sowie 6- bis 7-gliedrige bi- oder spirocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit einem Stickstoffatom. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperazinyl, Oxazolidiny, Imidazolidiny, Morpholiny, Tetrahydropyrimidin, Azaspiro[2.4]heptyl oder Azabicyclo[3.1.0]hexyl.

- Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod, vorzugsweise für Chlor.

In der Formel der Gruppe, für die R¹, R², Ar¹, Ar², Y¹, bzw. Y² stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem das Zeichen #¹, #², #³; *, ** und *** steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das R¹, R², Ar¹, Ar², Y¹, bzw. Y² gebunden ist.

- Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. 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.

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 Symp-

tome 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.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für NR^3R^4 steht,

worin

R^3 Wasserstoff, Methyl oder (C_2-C_4) -Alkyl bedeutet, und

R^4 bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

wobei (C_1-C_6) -Alkyl mit Oxo substituiert sein kann,

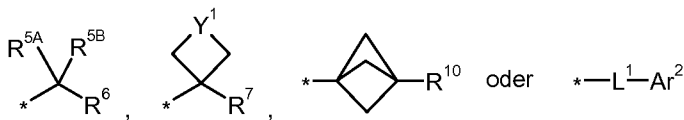
oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 4- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 6- bis 9-gliedrigen bicyclischen Heterocyclen bilden, der ein oder zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und/oder O als Ringglieder enthalten kann,

wobei der 4- bis 6-gliedrige monocyclische und der 6- bis 9-gliedrige bicyclische Heterocyclen jeweils mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_3) -Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können,

worin (C_1-C_4) -Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C_1-C_3) -Alkoxy, und bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein kann,

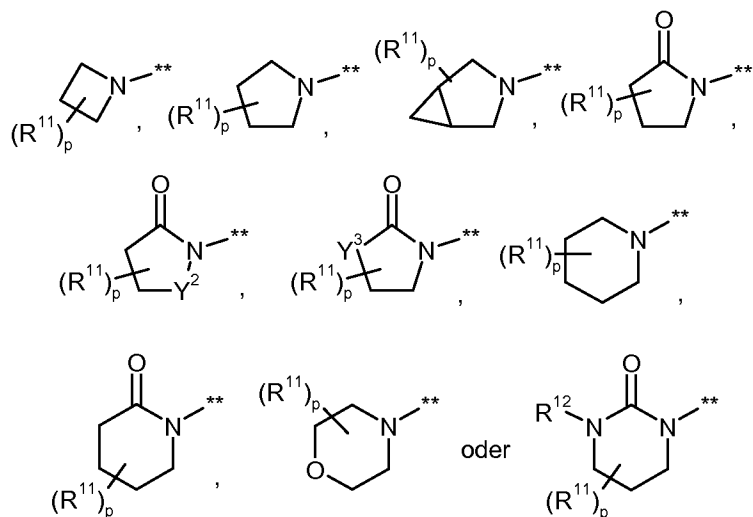
R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

- R^{5A} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,
 R^{5B} Methyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet, und
 R^6 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_4) -Alkyl oder bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C_3-C_5) -Cycloalkyl bedeutet,
 5 Y^1 $-(CH_2)_k$ - bedeutet,
 worin
 k für 1 oder 2 steht,
 R^7 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_2) -Alkyl bedeutet,
 10 R^{10} Wasserstoff, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet,
 L^1 eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-CR^{8A}R^{8B}-$ bedeutet,
 worin
 R^{8A} Wasserstoff darstellt,
 R^{8B} Methyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl darstellt,
 15 Ar^2 Phenyl bedeutet,
 wobei Phenyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, (C_1-C_3) -Alkyl, und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann,
 Ar^1 für einen über ein Ring-Kohlenstoffatom angebundenen Pyridinring steht,
 wobei der Pyridinring ein oder zweifach mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,
 20
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher
 in welcher
 R^1 für NR^3R^4 steht,
 25 worin
 R^3 Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und
 R^4 Methyl oder 2-Fluorethyl bedeutet,
 oder
 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

Y² eine Gruppe der Formel

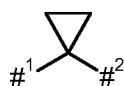


darstellt, worin

#¹ die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom des Pyrrolidinonrings markiert, und

#² die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markiert,

Y³ -N(R¹²)- oder eine Gruppe der Formel



darstellt, worin

#¹ und #² jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markieren,

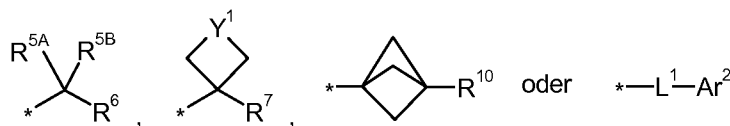
R¹¹ Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R¹¹ mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

R¹² Wasserstoff oder 2-Hydroxyethyl darstellt,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{5A} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

5 R^{5B} Methyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet, und

R⁶ Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, tert-Butyl, iso-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

Y¹ -(CH₂)_k- bedeutet,

10 worin

k für 1 oder 2 steht,

R⁷ Trifluormethyl bedeutet,

R¹⁰ Wasserstoff, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet,

L¹ eine Bindung oder eine Gruppe der Formel -CR^{8A}R^{8B}- bedeutet,

15 worin

R^{8A} Wasserstoff darstellt,

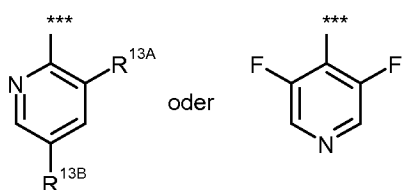
R^{8B} Trifluormethyl darstellt,

Ar² Phenyl bedeutet,

wobei Phenyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor und/oder Chlor substituiert sein kann,

20

Ar¹ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

25 R^{13A} für Fluor oder Chlor steht,

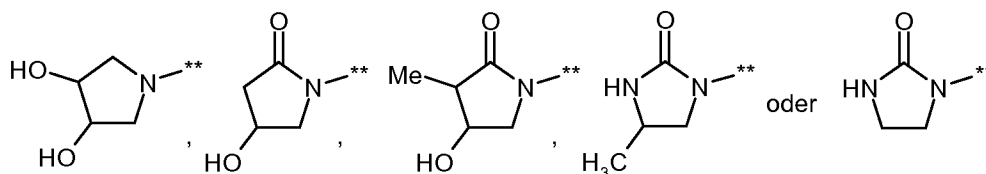
R^{13B} für Fluor oder Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 in welcher

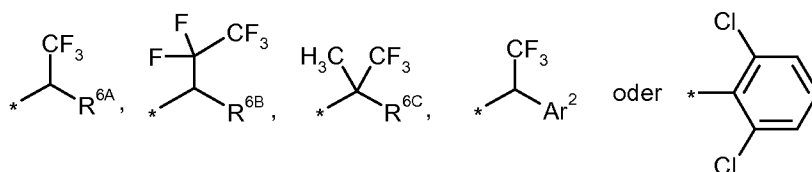
R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

$**$ die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

10 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

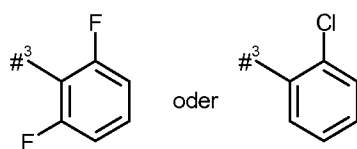
$*$ die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

15 R^{6B} Methyl oder Ethyl bedeutet,

R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

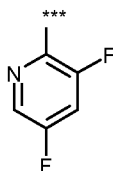
Ar^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20 $\#^3$ jeweils die Verknüpfungsstelle markiert,

Ar^1 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

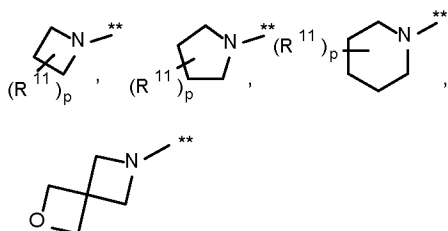
*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Verbindungen der Formel

5 (I), in welcher

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

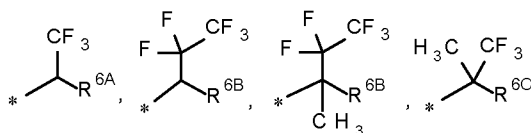
** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

10 R¹¹ Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R¹¹ mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

15 R² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

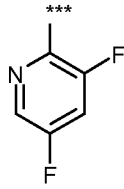
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

20 R^{6B} Methyl, Ethyl, tert-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

Ar¹ für eine Gruppe der Formel



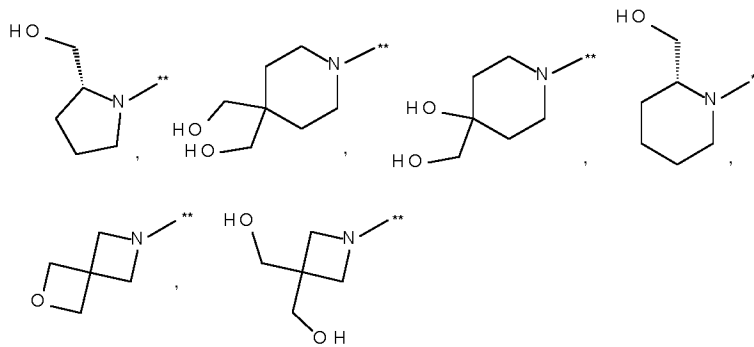
steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

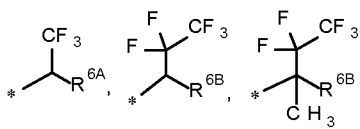
R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

- 10 ** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

R^2 für eine Gruppe der Formel



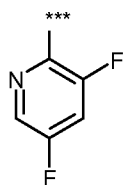
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

- 15 R^{6A} Trifluormethyl bedeutet,

R^{6B} Methyl bedeutet,

Ar^1 für eine Gruppe der Formel



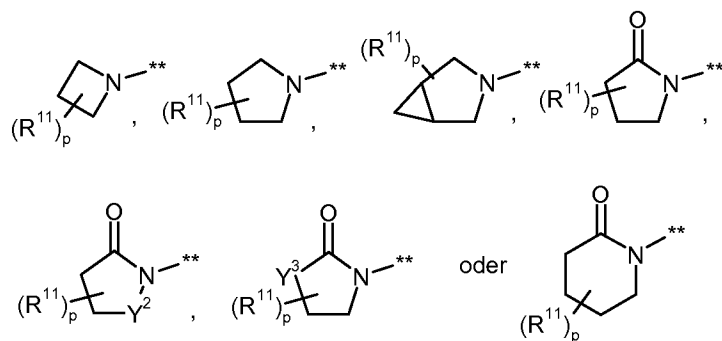
steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

Y^2 eine Gruppe der Formel



10

darstellt, worin

$\#^1$ die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom des Pyrrolidinonrings markiert, und

$\#^2$ die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markiert,

Y^3 $-N(R^{12})-$ oder eine Gruppe der Formel



15

darstellt, worin

$\#^1$ und $\#^2$ jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markieren,

R^{11} Fluor, (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

20

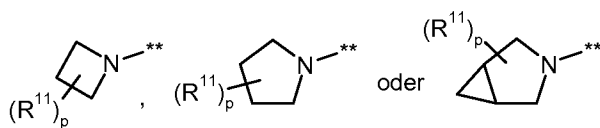
p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R^{11} mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

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

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

R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

R^{11} Fluor, (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

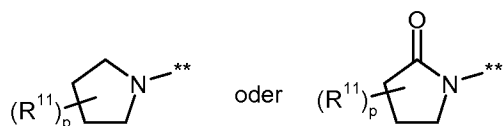
10 p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R^{11} mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

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 R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

20 R^{11} Fluor, (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

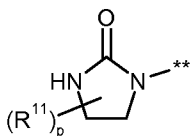
p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R^{11} mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

25 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

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

5 R¹¹ Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

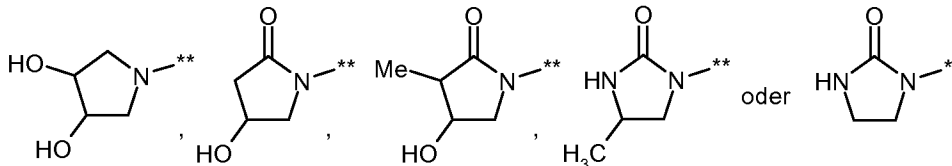
p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R⁹ mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

10 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

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



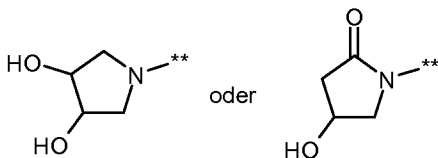
15 steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

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

20 R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



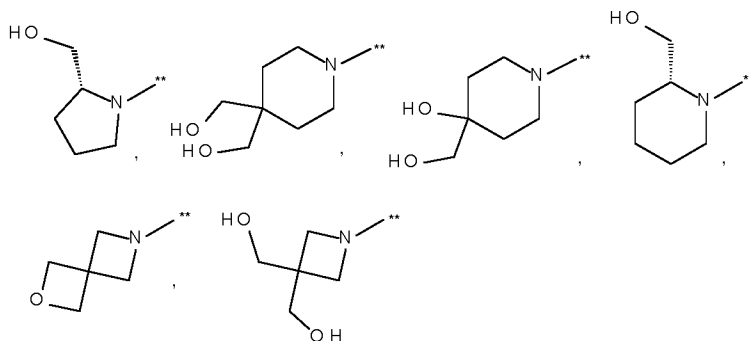
steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

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

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



5 steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

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

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{5A} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

15 R^{5B} Methyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet, und

R⁶ Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, tert-Butyl, iso-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

L¹ eine Bindung oder eine Gruppe der Formel —CR^{8A}R^{8B}— bedeutet,

20 worin

R^{8A} Wasserstoff darstellt,

R^{8B} Trifluormethyl darstellt,

Ar² Phenyl bedeutet,

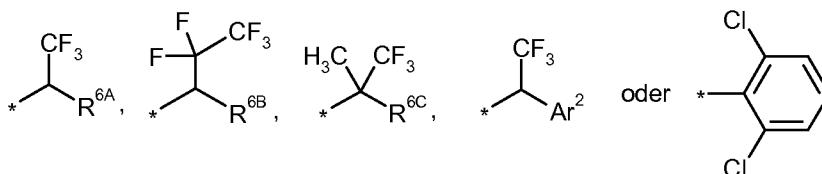
wobei Phenyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor und/oder Chlor substituiert sein kann,

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

5 (I), in welcher

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

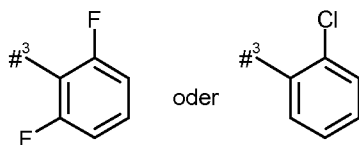
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

10 R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6B} Methyl oder Ethyl bedeutet,

R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

Ar^2 für eine Gruppe der Formel



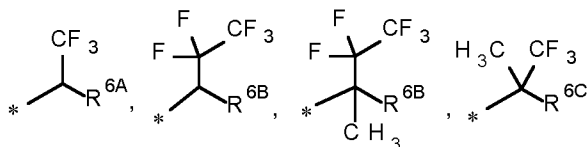
15 steht, worin

$\#^3$ jeweils die Verknüpfungsstelle markiert,

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

20 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6B} Methyl, Ethyl, tert-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

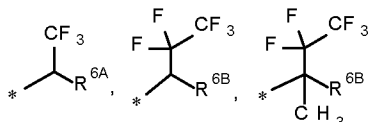
R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

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

5 (I), in welcher

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

10 R^{6A} Trifluormethyl bedeutet,

R^{6B} Methyl bedeutet,

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 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

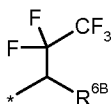
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

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

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

R^2 für eine Gruppe der Formel



25 steht, worin

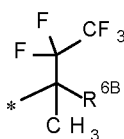
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6B} Methyl oder Ethyl bedeutet,

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^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

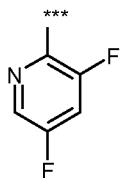
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6B} Methyl bedeutet,

10 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^1 für eine Gruppe der Formel



15 steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

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.

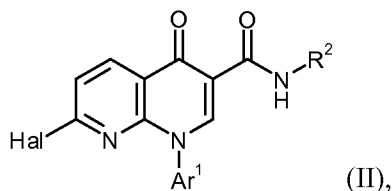
20

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

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.

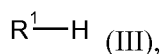
25 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)

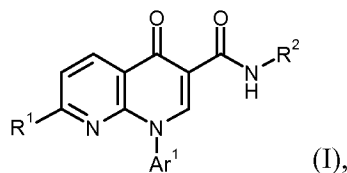


in welcher R^2 und Ar^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
und

5 Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht,
mit einer Verbindung der Formel (III)



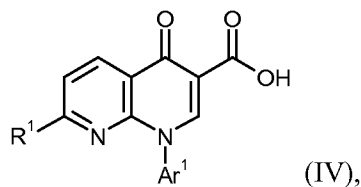
in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,
zum erfindungsgemäßen Carbonsäureamid der Formel (I)



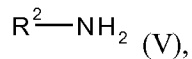
10 in welcher R^1 , R^2 und Ar^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,

oder

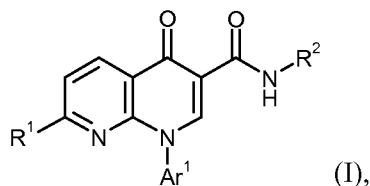
[B] eine Verbindung der Formel (IV)



15 in welcher R^1 und Ar^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,
20 zum erfindungsgemäßen Carbonsäureamid der Formel (I)



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

umsetzt,

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

Die Umsetzung (II) + (III) $\rightarrow$ (I) kann über eine nukleophile Substitutionsreaktion oder eine Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktion erfolgen.

Die nukleophile Substitutionsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (I) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Lithium-, Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, oder organische Amine wie *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt wird *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendet. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +23°C bis +80°C.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Ethylacetat, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt wird Dimethylformamid (DMF) oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP) verwendet.

Die Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktion für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (I) wird in einer bevorzugten Ausführungsform in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchgeführt. Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise Palladium(II)acetat, Palladium(II)chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) oder [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid, gegebenenfalls in Kombination mit einem geeigneten Phosphin-Liganden wie zum Beispiel Triphenylphosphin, Tri-*tert.*-butylphosphin, 2-Dicyclo-

hexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-Phos), 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (S-Phos), 1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di-*tert.*-butylphosphino)ferrocen (Q-Phos), 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos), 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl oder 2-Di-*tert.*-butylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl.

Die Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion (II) + (III) $\rightarrow$ (I) wird in der Regel in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als solche eignen sich insbesondere Alkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, Alkalifluoride wie Kalium- oder Cäsiumfluorid, oder Alkali-*tert.*-butylate wie Natrium- oder Kalium-*tert.*-butylat. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) oder Mischungen hiervon in einem Temperaturbereich von +80°C bis +200°C, bevorzugt bei +80°C bis +150°C, wobei ein Erhitzen mittels Mikrowellenapparatur von Vorteil sein kann.

Bevorzugt wird für diese Kupplungsreaktion ein Katalysator/Ligand/Base-System bestehend aus Palladium(II)acetat, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) und Cäsium- oder Kaliumcarbonat eingesetzt und 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet.

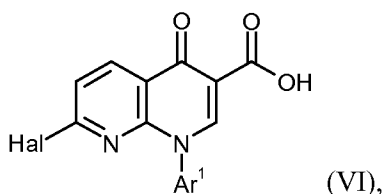
Die Kupplungsreaktion (II) + (III) $\rightarrow$ (I) kann in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch mit Hilfe eines Kupfer(I)-Katalysators, wie Kupfer(I)oxid, -bromid oder -iodid, in Gegenwart eines Kupfer-Liganden, wie *trans-N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin, 8-Hydroxychinolin oder 1,10-Phenanthrolin, und einer anorganischen oder organischen Carbonat-Base, wie Kalium-, Cäsium- oder Bis(tetraethylammonium)carbonat, durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel für diese Umsetzung eignen sich insbesondere Toluol, Xylol, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder Gemische hiervon, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt wird ein System bestehend aus Kupfer(I)iodid, *trans-N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +200°C, bevorzugt bei +60°C bis +150°C.

Die Kupplungsreaktion (IV) + (V) $\rightarrow$ (I) [Amid-Bildung] kann entweder auf direktem Weg mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels oder über die Zwischenstufe eines aus (IV) erhältlichen Carbonsäurechlorids, Carbonsäureesters oder Carbonsäureimidazolids erfolgen.

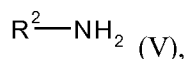
Als solche Kondensations- oder Aktivierungsmittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI), Chlorameisensäureisopropylester oder Chlorameisensäureisobutylester, 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 (T3P, PPACA), Cyanophosphonsäurediethylester, Diphenylphosphorylazid (DPPA), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), oder Uronium-Verbindungen wie *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), *O*-(1*H*-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonat, 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). Als Kondensations- oder Aktivierungsmittel bevorzugt eingesetzt wird *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) in Kombination mit *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) sowie *n*-Propanphosphonsäureanhydrid (T3P, PPACA) in Kombination mit *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA).

Die Verbindungen der Formel (II) können dadurch hergestellt werden, dass eine Carbonsäure-Verbindung der Formel (VI)

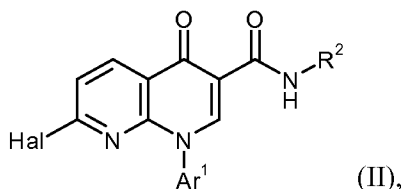


in welcher Hal und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R² die oben angegebene Bedeutung hat,

zum erfindungsgemäßen Carbonsäureamid der Formel (II)



in welcher Hal, R¹, R² und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umgesetzt wird.

Die Kupplungsreaktion (VI) + (V) $\rightarrow$ (II) [Amid-Bildung] kann entweder auf direktem Weg mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels oder über die Zwischenstufe eines aus (VI) erhältlichen Carbonsäurechlorids, Carbonsäureesters oder Carbonsäureimidazolids analog zu den bereits zur Umsetzung (IV) + (V) $\rightarrow$ (I) beschriebenen Bedingungen und Reagenzien erfolgen.

- 5 Wird bei der Kupplungsreaktion zu (II) HATU als Aktivierungsmittel eingesetzt, ist es möglich, dass entweder ein einzelnes, definiertes Produkt der allgemeinen Formel (II) erhalten wird, oder aber ein Gemisch mit einem "HATU-Addukt". Unter einem "HATU-Addukt" wird vorliegend eine Pseudohalogenid-Verbindung bezeichnet, wobei der Substituent Hal in der allgemeinen Formel (II) mit der Gruppe 3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ol, auch als 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol bezeichnet, ersetzt ist. Ein derartiges Gemisch einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel (II) und einem "HATU-Addukt" kann analog zur beschriebenen Umsetzung ebenfalls direkt als Edukt für die Folgereaktion (nach (I) oder (VIII)) eingesetzt werden.

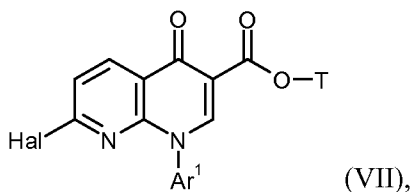
- Bei zweistufiger Reaktionsführung über die aus (VI) erhältlichen Carbonsäurechloride oder Carbonsäureimidazolide wird die Kupplung mit der Amin-Komponente (V) in Gegenwart einer üblichen Base
15 durchgeführt, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat, Triethylamin, DIPEA, *N*-Methylmorpholin (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.

- 20 Die Carbonsäureimidazolide selbst sind nach bekanntem Verfahren durch Umsetzung von (VI) 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 (VI) mit Thionylchlorid oder Oxalsäuredichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF.

- 25 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
30 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 (DMF) und Dichlormethan (DCM) in Kombination mit Triethylamin verwendet. Die Kupplungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +130°C,
35 bevorzugt bei +20°C bis +30°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (IV) können in Abhängigkeit vom jeweiligen Substitutionsmuster dadurch hergestellt werden, dass man entweder

[C] eine Verbindung der Formel (VII)

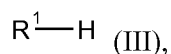


5 in welcher Hal und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

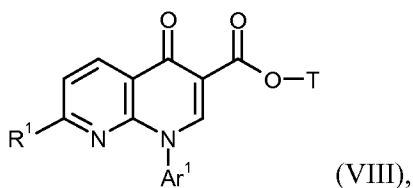
T für (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl steht,

in einem ersten Schritt mit einer Verbindung der Formel (III)



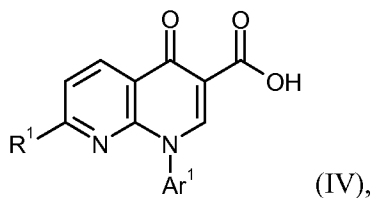
10 in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (VIII)



in welcher T, R¹ und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

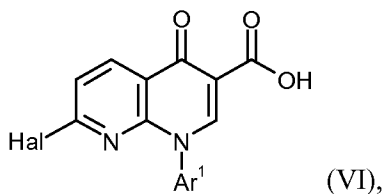
umsetzt, und gegebenenfalls in einem zweiten Schritt den Ester-Rest T zur erfindungsgemäßen Carbon-
 15 säure der Formel (IV) abspaltet,



in welcher R¹ und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder

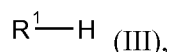
[D] eine Verbindung der Formel (VI)



20

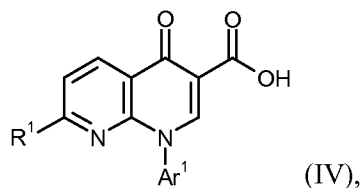
in welcher Hal und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

zur erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel (IV),



in welcher R^1 und Ar^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt.

Die Umsetzung (VII) + (III) → (VIII) [Weg C] oder die Umsetzung (VI) + (III) → (IV) [Weg D] kann jeweils über eine nukleophile Substitutionsreaktion oder eine Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktion analog zu den bereits zur Umsetzung (II) + (III) → (I) beschriebenen Bedingungen und Reagenzien erfolgen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Umsetzung nach Weg C als nukleophile Substitutionsreaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt, bevorzugt wird *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendet. Bevorzugt wird Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Umsetzung nach Weg D als Übergangsmetall-vermittelte Kupplungsreaktion in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators durchgeführt. Bevorzugt wird ein System bestehend aus Palladium(II)-acetat in Kombination mit 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos), Cäsium- oder Kaliumcarbonat und 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet.

Die Abspaltung der Ester-Gruppe T im Verfahrensschritt (VIII) → (IV) wird nach üblichen Methoden durchgeführt, 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. Benzylester können alternativ auch durch Hydrierung (Hydrogenolyse) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, abgespalten werden.

Als Lösungsmittel eignen sich 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-

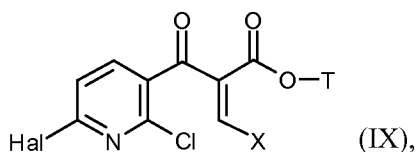
Dimethoxyethan, oder andere Lösungsmittel wie Dichlormethan, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische dieser Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Tetrahydrofuran verwendet.

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.

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 wird wässrige Salzsäure (18 proz.) in einem Wasser/Tetrahydrofuran-Gemisch eingesetzt.

Die Esterspaltung wird in der Regel in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 23°C bis +120°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (VI) sowie der Formel (VIII) können in Abhängigkeit vom jeweiligen Substitutionsmuster dadurch hergestellt werden, dass man in Analogie zu bekannten Verfahren (s. z.B. EP 0607825 A1, S. 25-26) ein 2,6-Dichlornicotinoyl-Acrylsäureester-Derivat der Formel (IX)

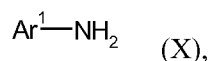


in welcher Hal und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

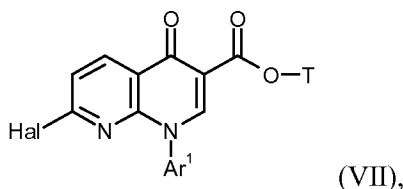
X für eine Abgangsgruppe wie Dimethylamino, Methoxy oder Ethoxy steht, sowie

in einer ersten Stufe, bevorzugt in Gegenwart einer geeigneten Base, mit einer Aminopyridin-Verbindung der Formel (X)



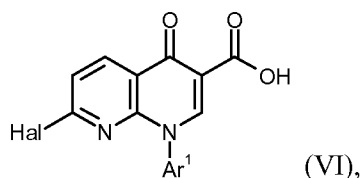
in welcher Ar^1 die oben angegebene Bedeutungen hat, umsetzt,

und dann in einem zweiten Schritt in Gegenwart einer geeigneten Base zur Ester-Verbindung der Formel (VII)



in welcher Hal, Ar^1 und T die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, sowie dann gegebenenfalls unter Hydrolyse-Bedingungen in einem weiteren Schritt die Ester-Verbindung (VII) in die Carbonsäure-Verbindung (VI)



in welcher Hal und Ar¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 unter den in der Literatur bekannten Reaktionsbedingungen überführt.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind literaturbekannt (siehe z.B. EP 0607825 A1) oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

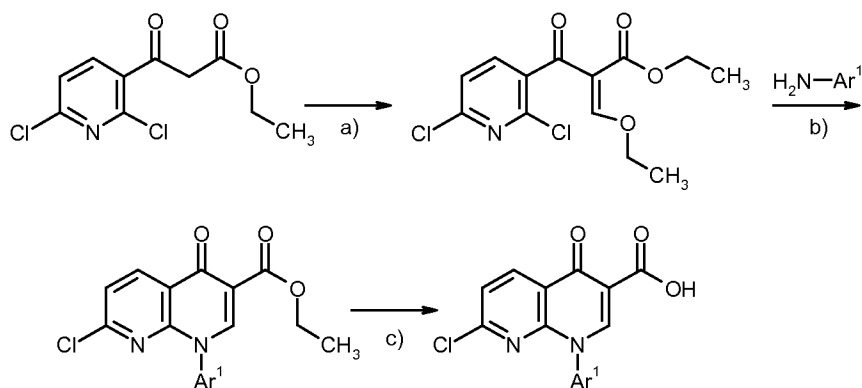
Die Verbindungen der Formel (III), (V) und (X) sind kommerziell erhältlich oder als solche in der Literatur beschrieben, oder sie können auf für den Fachmann offenkundigem Wege in Analogie zu in der Li-
10 teratur publizierten Metho-den hergestellt werden. Zahlreiche ausführliche Vorschriften sowie Literaturangaben zur Her-stellung der jeweiligen Ausgangsmaterialien befinden sich auch im Experimentellen Teil im Abschnitt zur Herstellung der Ausgangsverbindungen und Intermediate.

Die Auftrennung von Stereoisomeren (Enantio- und/oder Diastereomeren) der erfindungsgemäßen Ver-
bindungen der Formel (I) läßt sich nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden erreichen. Vor-
15 zugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren an achiralen bzw. chiralen Trennphasen ange-
wandt.

Eine Trennung der erfindungsgemäßen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomere und/
oder Diastereomere kann gegebenenfalls, je nach Zweckmäßigkeit, auch bereits auf der Stufe der Inter-
mediate (II), (IV), oder (VIII) erfolgen, welche dann in separierter Form gemäß der zuvor beschriebenen
20 Reaktionssequenz weiter umgesetzt werden. Für eine solche Auftrennung der Stereoisomere von Inter-
mediaten werden gleichfalls bevorzugt chromatographische Verfahren an achiralen bzw. chiralen Trenn-
phasen angewandt. Alternativ kann auch eine Trennung über diastereomere Salze der Carbonsäuren der
Formel (IV) mit chiralen Amin-Basen erfolgen.

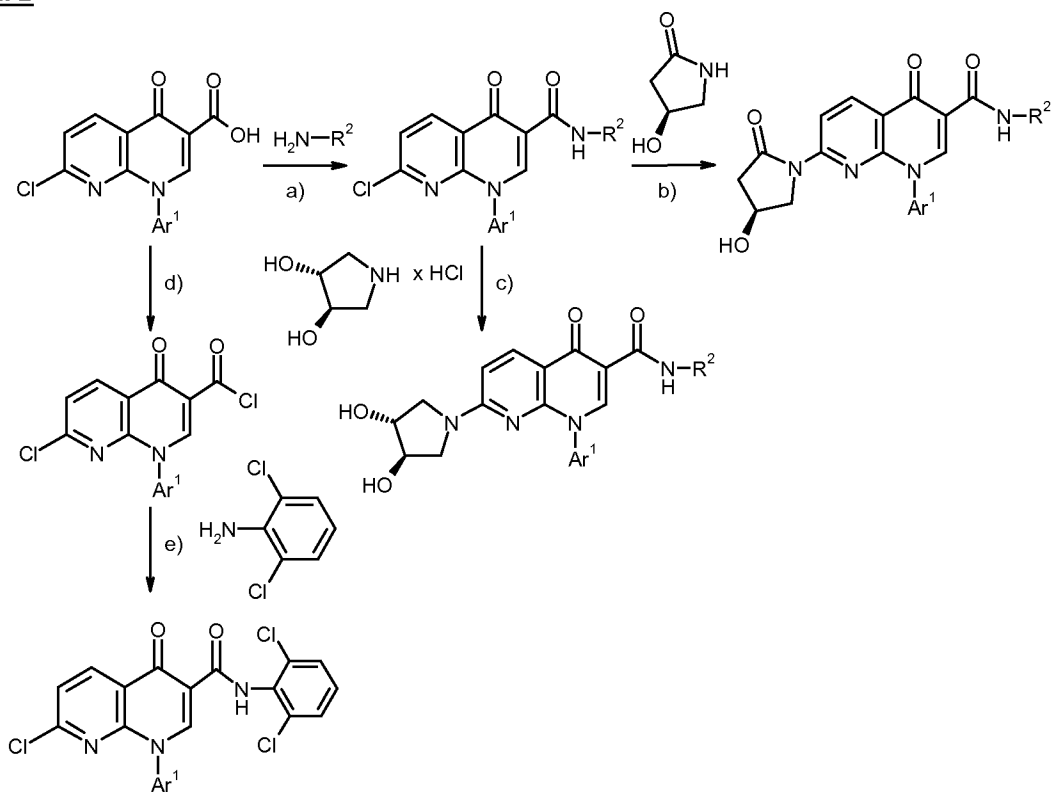
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Reaktions-schemata
25 beispielhaft veranschaulicht werden:

Schema 1



[a): Triethylorthoformiat, Acetanhydrid ; b): DIPEA, DCM, dann K_2CO_3 ; c): 18-proz. Salzsäure, THF, Wasser].

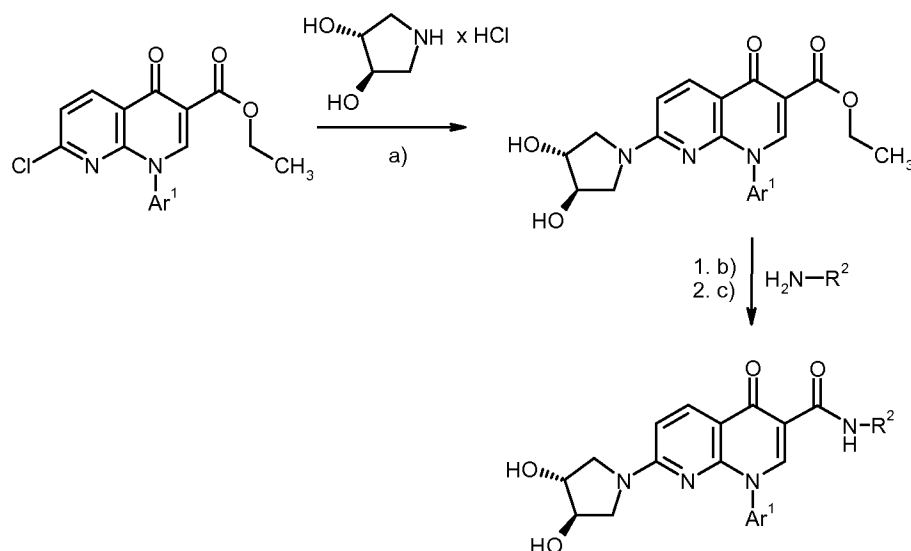
Schema 2



5

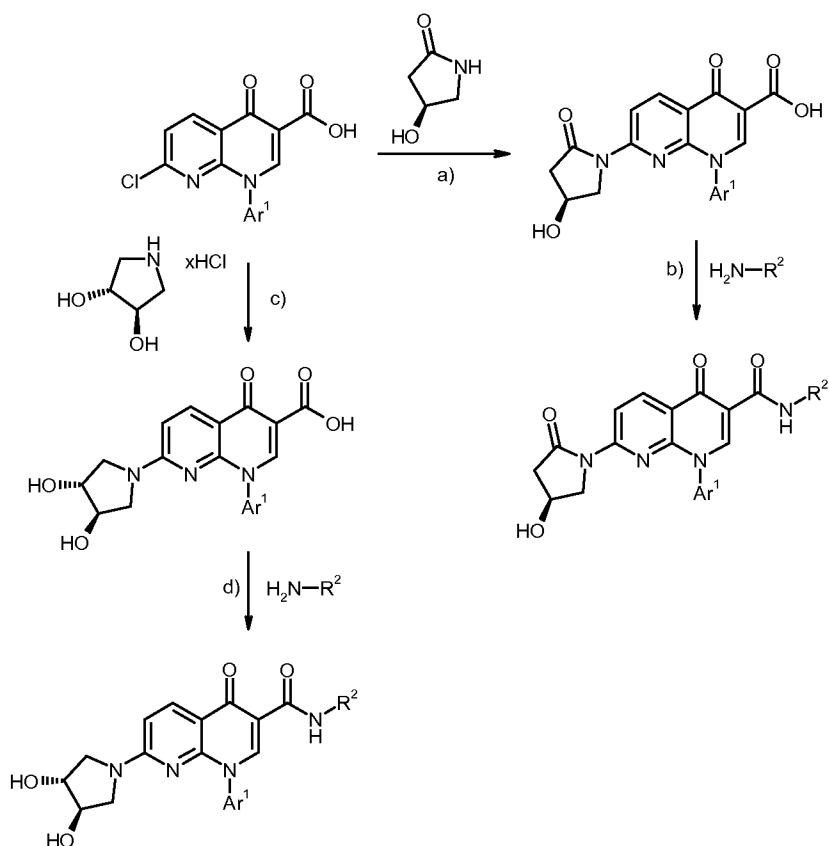
[a): HATU, DIPEA, DMF oder T3P, DIPEA, EtOAc; b): $Pd(OAc)_2$, Xantphos, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan; c): DIPEA, DMF; d): $(COCl)_2$, kat. DMF, THF; e): NaH, DMF oder Triethylamin, DCM].

Schema 3



[a): DIPEA, DMF; b): wässr. LiOH, THF oder 18-proz. Salzsäure, THF, Wasser; c): HATU, DIPEA, DMF, RT.]

Schema 4

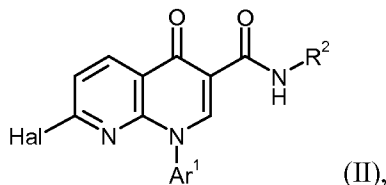


5 [a): $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xantphos, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan; b) HATU, DIPEA, DMF c) DIPEA, DMF.]

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können, falls zweckmäßig, auch durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Reste und Substituenten, insbesondere den unter R^1 und R^2 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 Metallorganylen (z.B. Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganylen), 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 Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt Intermediate der allgemeinen Formel (II)

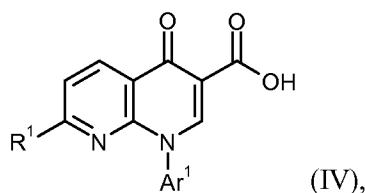


in welcher R^2 und Ar^1 die oben für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben

und

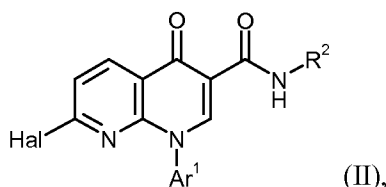
Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt Intermediate der allgemeinen Formel (IV)



in welcher R^1 und Ar^1 die oben für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



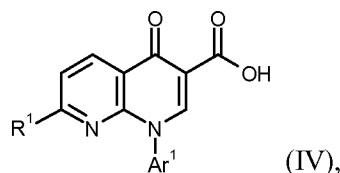
in welcher R^2 und Ar^1 die oben für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben

und

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht.

oder

einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in welcher R^1 und Ar^1 die oben für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben,

zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie oben definiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren. 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 positive allosterische Modulatoren des muskarinergen M2-Rezeptors dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen, bei denen im Zuge einer Fehlregulation des autonomen Nervensystems bzw. eines Ungleichgewichtes zwischen der Aktivität des sympathischen und parasymphatischen Teils des autonomen Nervensystems der M2-Rezeptor involviert ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind positive allosterische Modulatoren des muskarinergen M2-Rezeptors. Allosterische Modulatoren weisen gegenüber klassischen, orthosterischen Liganden deutliche Unterschiede auf. Der Effekt eines allosterischen Modulators ist selbstlimitierend, wenn er in hohen Konzentrationen die Bindung des Agonisten stabilisiert. Darüber hinaus kann sich die Wirkung eines allosterischen Modulators nur in der Anwesenheit des endogenen Liganden entfalten. Der allosterische Modulator selbst hat keinen direkten Einfluss auf die Rezeptoraktivierung. Daraus ergibt sich eine räumliche und zeitliche Spezifität der allosterischen Wirkung. Die als Kooperativität bezeichnete gegenseitige Beeinflussung von allosterischen und orthosterischen Liganden hinsichtlich Affinität und intrinsischer Aktivität wird von den beiden Liganden bestimmt. Im Falle eines positiven allosterischen Modulators werden die Effekte des orthosterischen Liganden verstärkt (positive Kooperativität). Aufgrund ihrer Fähigkeit, Rezeptorkonformationen in Gegenwart eines orthosterischen Liganden zu modulieren, können allosterische Liganden eine Feinabstimmung pharmakologischer Effekte hervorrufen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems beziehungsweise kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise die folgenden Erkrankungen zu verstehen: akute und chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Schock, Atherosklerose, Herzhypertrophie, Herzfibrose, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, Tachykardie, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, arterielle pulmonale Hypertonie, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Thrombosen, thromboembolische Erkrankungen, Ödembildung wie zum Beispiel pulmonales Ödem, Hirn-

ödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, sowie Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI 1).

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Pumpfunktion (HFpEF), diastolische Herzinsuffizienz, sowie Herzinsuffizienz bei reduzierter systolischer Pumpfunktion (HfrEF), systolische Herzinsuffizienz.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff atriale und ventrikuläre Arrhythmien auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie: Vorhofflimmern, paroxysmales Vorhofflimmern intermittierendes Vorhofflimmern, permanentes Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Sinusarrhythmie, Sinustachykardie, passive Heterotopie, aktive Heterotopie, Ersatzsystolen, Extrasystolen, Reizleitungsstörungen, Sick-sinus-Syndrom, hypersensitiver Karotissinus, Tachykardien, AV-Knoten Reentrytachykardie, atriventrikuläre Reentrytachykardie, WPW-Syndrom (Wolff-Parkinson-White), Mahaim-Tachykardie, verborgene akzessorische Leitungsbahn, permanente junctionale Re-entrytachykardie, fokale atriale Tachykardie, junctional ektope Tachykardie, atriale Reentrytachykardie, Kammertachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern, plötzlicher Herztod.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff koronare Herzerkrankung auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie: ischämische Herzkrankheit, stabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, NSTEMI (nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt), STEMI (ST-Streckenhebungsinfarkt), ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen, und Myokardinfarkt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiter geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung der polyzystischen Nierenkrankheit (PCKD) und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff akute Niereninsuffizienz akute Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, Volumenmangel (z.B. Dehydratation, Blutverlust), Schock, akute Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), vaskuläre Kathastrophe (arterielle oder venöse Thrombose oder Embolie), Cholesterinembolie, akute Bence-Jones-Niere bei Plasmozytom, akute supravasikal oder subvesikale Abflussbehinderungen, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplant-atabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, tubuläre Dilatation, Hyper-phosphatämie und/ oder akute Nierenerkrankungen, die durch die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrolliertem Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegs-obstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose, sowie Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nierenerkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff chronische Niereninsuffizienz chronische Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, glomeruläre und tubuläre Proteinurie, renale Ödeme, Hämaturie, primäre, sekundäre sowie chronische Glomerulonephritis, membranöse und membrano-proliferative Glomerulonephritis, Alport-Syndrom, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, 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, sowie bei Nierenzellkarzinomen, nach Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrollierter Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, sowie Nierenarterienstenose, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose zu verstehen. Weiterhin Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte chronische interstitielle Nierenerkrankungen, Metabolisches Syndrom und Dyslipidämie. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Pro-

phylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndroms (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysems (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), der zystischen Fibrose (CF), von akutem Koronarsyndrom (ACS), Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) und anderen autoimmunen Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), kardiogenem Schock, Aneurysmen, Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktives 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 Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasie, Pneumonie, idiopathischer interstitieller Pneumonie, Farmerlunge 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 in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierte Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's-Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntington'sche Krankheit, Demyelinisation, Multiple Sklerose, thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, bipolarer

Störung, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von urologischen Erkrankungen wie: Harninkontinenz, insbesondere Streßinkontinenz, Dranginkontinenz, 5 Reflexinkontinenz und Überlaufinkontinenz, Detrusor-hyperaktivität, neurogene Detrusorhyperaktivität, idiopathische Detrusorhyperaktivität, benigne Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom), Symptome des unteren Harntraktes (LUTS = lower urinary tract symptoms).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prävention von gastroenterologischen Erkrankungen, wie Ösophaguskrankheiten, Erbrechen, Achalasie, gastroösophagea- 10 le Refluxkrankheit, Magenkrankheiten, wie Gastritis, Darmerkrankungen, wie Diarrhö, Ostipation, Malassimilationssyndrom, Gallensäureverlustsyndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, mikroskopische Colitis, und Reizdarmsyndrom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prävention von Schmerzzuständen, wie beispielsweise Menstruationstörungen, Dysmenorrhoe, Endometriose, Frühgeburt, 15 Tokolyse.

Aufgrund ihres biochemischen und pharmakologischen Eigenschaftsprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, atrialen und ventrikulären Arrhythmien, Niereninsuffizienz und Nephropathien.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primä- 20 rem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prävention von 25 ophthalmologischen Erkrankungen, wie beispielsweise von Glaukom, altersbedingter Makuladegeneration (AMD), trockener (nicht-exsudativer) AMD, feuchter (exsudativer, neovaskulärer) AMD, choroidaler Neovaskularisation (CNV), diabetischer Retinopathie, atrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), hypertrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, Makulaödem, diabetischem Makulaödem, Netzhautvenenverschluss, choroidalem Netzhautvenenverschluss, Makulaödem auf 30 grund von Netzhautvenenverschluss, Angiogenese an der Vorderseite des Auges wie kornealer Angiogenese beispielsweise nach Keratitis, Hornhauttransplantation oder Keratoplastik, kornealer Angiogenese auf grund von Hypoxie (durch extensives Tragen von Kontaktlinsen), Pterygium conjunctivae, subretinalem Ödem und intraretinalem Ödem. Des weiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von erhöhtem und hohem Augeninnendruck als Folge von traumatischem 35 Hyphaema, periorbitalem Ödem, postoperativer viskoelastischer Retention oder intraokularer Entzündung.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Hepatitis, Neoplasma, Osteoporose, Glaukom und Gastroparese geeignet.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerz, Neuralgien und Tinnitus eingesetzt werden.

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.

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.

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

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:

- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, NEP-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika;
- 15 • antiarrhythmische Wirkstoffe, wie beispielsweise und vorzugsweise Natriumkanalblocker, Betarezeptorenblocker, Kaliumkanalblocker, Kalziumantagonisten, If-Kanalblocker, Digitalis, Parasympatholytika (Vagolytika), Sympathomimetika und andere Antiarrhythmika wie Adenosin, Adenosinrezeptor Agonisten sowie Vernakalant.
- positiv-inotrope Wirkstoffe, wie z.B. Herzglykoside (Dogoxin), beta-adrenerge und dopaminerge Agonisten, wie Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin;
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan, Mozavaptan, Satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 oder BAY 86-8050, sowie die in WO
25 2010/105770, WO2011/104322 und WO 2016/071212 beschriebenen Verbindungen;
- Natriuretische Peptide, wie z.B. atriales natriuretisches Peptid (ANP), natriuretisches Peptid Typ B (BNP, Nesiritid) natriuretisches Peptid Typ C (CNP) oder Urodilatin;
- Aktivatoren des kardialen Myosins, wie z.B. Omecamtiv Mecarbil (CK-1827452);
- Calcium-Sensitizer, wie z.B. Levosimendan
- 30 • den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazine oder Trimetazidine, volle oder partielle Adenosin A1 Rezeptor Agonisten wie GS-9667 (früher bekannt als CVT-3619), Capadenoson, Neladenoson und BAY 1067197;
- Verbindungen die die Herzfrequenz beeinflussen, wie z.B. Ivabradin

- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil, Udenafil, Desantafil, Avanafil, Mirodenafil, Lodenafil or PF-00489791;
- 5 • antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- bronchodilatatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie insbesondere Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Formoterol oder Salmeterol, oder aus der Gruppe der Anticholinergika, wie insbesondere Ipratropium-
- 10 bromid;
- anti-inflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glucocorticoide, wie insbesondere Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason; sowie die nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs), wie insbesondere Acetylsalicylsäure (Aspirin),
- 15 Ibuprofen and Naproxen, 5-Aminosalicylic Säure-Derivate, Leukotrien-Antagonists, TNF-alpha-Inhibitoren und Chemokin-Rezeptor Antagonisten, wie CCR1, 2 und/or 5 Inhibitoren;
- 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-
- 20 Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-δ-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.
- die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Se-
- 25 rin/Threoninkinase-Inhibitoren;
- Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Chymase, 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) und
- 30 Neutrophil-Elastase (HNE), wie z.B. Sivelestat oder DX-890;
- Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2b}-Rezeptors;
- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- 35 • NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere 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;

- NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- 5 • Verbindungen, die die Synthese von cGMP steigern, wie beispielsweise sGC Modulatoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Riociguat, Cinaciguat, Vericiguat oder BAY 1101042
- Prostacyclin-Analoga, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil oder Epoprostenol;
- 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.
- 10 • den Glucosestoffwechsel verändernde Wirkstoffe, wie beispielsweise Insuline, Biguanide, Thiazolidinedione, Sulfonylharnstoffe, Acarbose, DPP4 Inhibitoren, GLP-1 Analoga oder SGLT-1 Inhibitor.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Bortezomib, Canertinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lestaurtinib, Lonafernib, Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Axitinib, Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Pegaptinib, Pelitinib, Semaxanib, Sorafenib, Regorafenib, Sunitinib, Tandutinib, Tipifarnib, Vatalanib, Fasudil, Lonidamin, Leflunomid, BMS-3354825 oder Y-27632, eingesetzt.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise PRX-08066, eingesetzt.

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

25 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 Dabigatran, Ximelagatran, 30 Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

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

- 25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, Irbesartan, Olmesartan, Eprosartan oder Azilsartan oder einem dualen Angiotensin AII-Antagonisten/NEP-Inhibitor, wie beispielsweise und vorzugsweise Entresto (LCZ696, Valsartan/Sacubitril), verabreicht.

- 30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, 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 Bosentan, Darusentan, Ambrisentan, Avosentan, Macitentan, Atrasentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem TGFbeta Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pirfenidone oder Fresolimumab, verabreicht.

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

10 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 HIF-PH Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Molidustat oder Roxadustat ver-
15 abreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in
20 Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A oder BA-1049, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.
25

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.
30

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

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

5 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.

10 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, Pacitimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

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

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

20 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.

25 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.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit sGC Modulatoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Riociguat, Cinaciguat, Vericiguat oder BAY 1101042 verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem den Glucosestoffwechsel verändernden Wirkstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Insulin, einem Sulfonylharnstoff, Acarbose, DPP4 Inhibitoren, GLP-1 Analoga oder SGLT-1 Inhibitor, verabreicht.

Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Blutdruck senkende Wirkstoffe, antiarrhythmische Wirkstoffe, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, PDE 5-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, sGC-Aktivatoren und sGC-Stimulatoren.

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

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.

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 schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. 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.

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

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

- 10 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
15 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
20 verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in eini-
25 gen 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:**

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
aq.	wässrig, wässrige Lösung
br.	breit (bei NMR-Signal)
Bsp.	Beispiel
Bu	Butyl
c	Konzentration
ca.	circa, ungefähr
cat.	katalytisch
CDI	Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Dublett (bei NMR)
d	Tag(e)
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)
de	Diastereomerenüberschuss
DEA	Diethylamin
dest.	destilliert
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett (bei NMR)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ent	enantiomerenrein, Enantiomer
Äq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat;
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC	Flüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Lit.	Literatur(stelle)
m	Multiplett (bei NMR)

M	molar (bei Lösung)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
q (oder quart)	Quartett (bei NMR)
qd	Quartett von Dublett (bei NMR)
quant.	quantitativ (bei chemischer Ausbeute)
quintt	Quinttett (bei NMR)
rac	racemisch, Racemat
RP	reverse phase (Umkehrphase, bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
Rt	Retentionszeit (bei HPLC, LC/MS)
s	Singulett (bei NMR)
sept	Septett (bei NMR)
SFC	superkritische Flüssigchromatographie
t	Triplett (bei NMR)
tBu	tert.-Butyl
td	Triplett von Dublett (bei NMR)
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
vgl.	vergleiche
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
Xantphos	9,9-Dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)-xanthen
zus.	zusammen

HPLC- und LC/MS-Methoden:

Methode 1:

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1
 5 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:

Gerätetyp MS: 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 $\rightarrow$ 2.5 min 95% B $\rightarrow$ 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:

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 $\rightarrow$ 6.0 min 5% A $\rightarrow$ 7.5 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

5 Methode 4:

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

Methode 5:

- 10 Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument Waters UPLC Acquity; Säule : Waters BEH C18 1.7 μ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumformiat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 95% A $\rightarrow$ 0.1 min 95% A $\rightarrow$ 2.0 min 15% A $\rightarrow$ 2.5 min 15% A $\rightarrow$ 2.51 min 10% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Weitere Angaben:

Die Prozentangaben in den folgenden Beispiel- und Testbeschreibungen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; 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. Wenn keine Reinheit angegeben ist, handelt es sich in der Regel 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.

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) 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 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.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1

- 5 Eine Lösung der entsprechenden Carbonsäure (1 Äq.) in DMF (0.08-0.12M) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (1.4-1.5 Äq. bzw. 2.4-3.0 Äq. wenn das Amin als Hydrochlorid eingesetzt wurde) und HATU (1.0-1.65 Äq.) versetzt und die Mischung für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das entsprechende Amin (1.04-1.5 Äq.) zugegeben und die Mischung für 0.15-2h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktion wurde dann durch die Zugabe von Wasser und 1M wässriger Salzsäure beendet.
- 10 Der Niederschlag wurde abfiltriert, in DCM aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Alternativ wurde nach dem Ansäuern mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Eluent: Cyclohexan-
- 15 Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt. Alternativ wurde die Reaktionsmischung wenig mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die Rohlösung mittels RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt.

AAV2

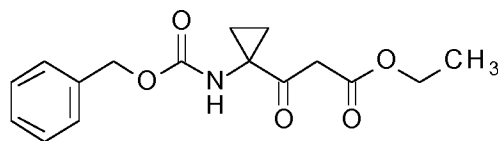
- 20 Kalium- oder Cäsiumcarbonat (1.5-2.5 Äq.) wurden im Reaktionsgefäß im Vakuum ausgeheizt. Es wurde auf RT abgekühlt und mit Argon geflutet. Palladiumacetat (0.1-0.36 Äq.), 9,9-Dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)-xanthen (Xantphos, 0.18-0.36 Äq.) und Dioxan (0.04-0.12M) wurden zugegeben und die Suspension wurde für 10 min bei Raumtemperatur im Argonstrom entgast. Anschließend wurde das entsprechende Amid (1.0-10 Äq.) und das entsprechende 7-Chlor-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-
- 25 naphthyridin (1.0 Äq.) zugegeben. Es wurde für 1h (oder bis zum vollständigen Umsatz nach analytischer HPLC oder Dünnschichtchromatographie mit entsprechenden Laufmittelgemischen) bei 80-110°C gerührt. Es wurde auf RT abgekühlt und alle flüchtigen Komponenten unter reduziertem Druck entfernt oder alternativ das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, der pH-Wert mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 eingestellt, mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das
- 30 Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder mittels Normalphasen-Chromatographie (Eluent: Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt. Alternativ wurde die Reaktionsmischung wenig mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die
- 35 Rohlösung mittels RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt.

AAV3

Eine Lösung des entsprechenden 7-Chlor-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridins in DMF (0.10-0.22M) wurde nacheinander mit dem entsprechenden Amin (1.2 Äq.) und DIPEA (1.5-3.5 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde anschließend entweder nach
5 wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit entsprechendem organischen Lösungsmittel mittels Normalphasen-Chromatographie (Eluent: Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Gemische) oder präparativer RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt. Alternativ wurde die Reaktionsmischung wenig mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die Rohlösung mittels RP-HPLC (Wasser-Acetonitril-Gradient) gereinigt.

AUSGANGSVERRBINDUNGEN UND INTERMEDIATE:**Beispiel 1A**

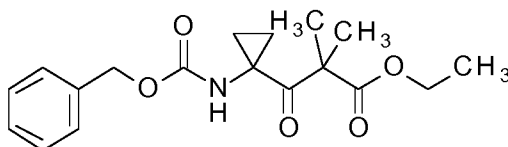
3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-3-oxopropansäureethylester



- 5 Eine Lösung aus 10.0 g (42.5 mmol) 1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropan-carbonsäure in 316 ml THF wurde mit 5.48 g (33.8 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und für 2.5 h bei RT nachgerührt. Anschließend wurden unter Eisbäckkühlung 5.79 g (34.0 mmol) Kalium-3-ethoxy-3-oxopropanoat und 2.93 g (30.8 mmol) Magnesiumchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht bei 50°C nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt und 7.38 g (57 % d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 10
- 15 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 306 [M+H]⁺.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.16 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.12-1.20 (m, 5H).

Beispiel 1B

3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-2,2-dimethyl-3-oxopropansäureethylester



- 20 Die Gesamtmenge wurde auf zwei Mikrowellenvials aufgeteilt. Eine Suspension aus 1.50 g (4.91 mmol) 3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-3-oxopropansäureethylester, 917 µl (14.7 mmol) Iodmethan und 1.36 g (9.83 mmol) Kaliumcarbonat in 21 ml Aceton wurde für 16h bei 60°C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht. Anschließend wurden weitere 459 µl (7.37 mmol) Iodmethan zugegeben
- 25 und für 1h bei 60°C und 3h bei 120°C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in

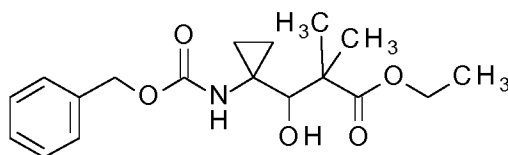
wenig Acetonitril gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und in fünf Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) getrennt. Es wurden 471 mg (27% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 334 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.89 (s, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 1.37 (q, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.08-1.15 (m, 5H).

Beispiel 1C

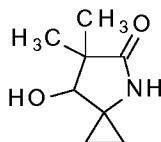
3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-3-hydroxypivalonsäureethylester (Racemat)



- 10 Zu einer Lösung von 465 mg (1.40 mmol) 3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-2,2-dimethyl-3-oxopropansäureethylester in 7.3 ml Methanol wurden bei -30°C 73.9 mg (1.95 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Es wurde für 2h bei -30°C nachgerührt und anschließend auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
- 15 wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in etwas Acetonitril aufgenommen, durch einen Milliporefilter filtriert und in zwei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 330 mg (71% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 20 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 336 [M+H]⁺.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.25-7.45 (m, 6H), 4.84-5.06 (m, 3H), 3.80-4.06 (m, 3H), 1.05-1.16 (m, 9H), 0.78-0.87 (m, 2H), 0.54-0.62 (m, 1H), 0.27-0.41 (m, 1H).

Beispiel 1D

7-Hydroxy-6,6-dimethyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-on (Racemat)



25

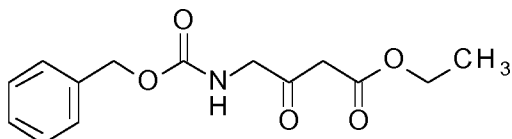
Zu einer Lösung von 325 mg (969 µmol) 3-(1-{{(Benzyloxy)carbonyl}amino}cyclopropyl)-3-hydroxypivalonsäureethylester in 4.9 ml Methanol wurden 24.3 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und es für 6h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung

durch einen Milliporefilter filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 150 mg (99 % d. Th., Reinheit 95%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.53 (br s, 1H), 5.03 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84-0.91 (m, 1H), 0.56-0.69 (m, 2H), 0.43-0.51 (m, 1H).

5 **Beispiel 2A**

4-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxobutansäureethylester



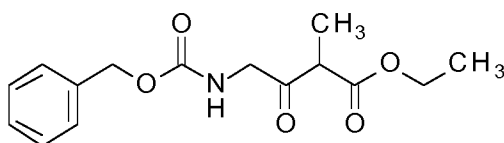
Eine Lösung aus 15.0 g (71.7 mmol) N-[(Benzyloxy)carbonyl]glycin in 534 ml THF wurde mit 9.24 g (57.0 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und für 2.5h bei RT nachgerührt. Anschließend wurden unter Eisbadkühlung 9.76 g (57.4 mmol) Kalium-3-ethoxy-3-oxopropanoat und 4.95 g (52.0 mmol) Magnesiumchlorid zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde für 48h bei 50°C nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 15 filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt und 12.7 g (60% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.83 min; MS (ESIneg): m/z = 278 [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.56 (br t, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 20 2H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.19 (t, 3H).

Beispiel 2B

4-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-methyl-3-oxobutansäureethylester (Racemat)



Eine Suspension aus 1.00 g (3.58 mmol) 4-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxobutansäureethylester, 25 669 µl (10.7 mmol) Iodmethan und 990 mg (7.16 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Aceton wurde für 2h bei 50°C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht. Es wurde für weitere 2h bei 45°C unter Reaktionskontrolle in der Mikrowelle bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässri-

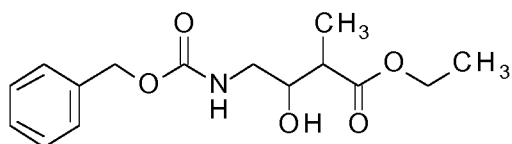
ger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Acetonitril gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und in zwei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) getrennt. Es wurden 536 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.87 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 292 [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.57 (br t, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.80 (q, 1H), 1.22-1.09 (m, 6H).

Beispiel 2C

4-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-3-hydroxy-2-methylbutansäureethylester (Diastereomerengemisch)



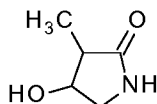
Zu einer Lösung von 533 mg (1.82 mmol) 4-{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-methyl-3-oxobutansäureethylester in 9.2 ml Methanol wurden bei -78°C 96.2 mg (2.54 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Es wurde langsam unter Reaktionskontrolle auf -15°C erwärmt. Bei -15°C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in etwas Acetonitril aufgenommen und in zwei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 398 mg (74% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.80 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 296 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.26-7.45 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 0.3H), 7.11 (br t, 0.7H), 5.01 (s, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 0.3H), 3.63-3.71 (m, 0.7H), 3.11-3.20 (m, 0.7H), 2.93-3.07 (m, 1.3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.00-1.05 (m, 3H).

Beispiel 2D

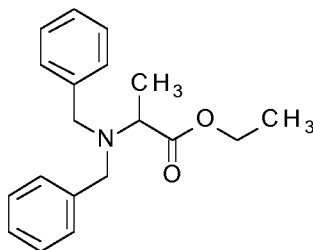
4-Hydroxy-3-methylpyrrolidin-2-on (Diastereomerengemisch)



- Zu einer Lösung von 397 mg (1.34 mmol) 4-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-hydroxy-2-methylbutansäureethylester in 7.2 ml Methanol wurden 40 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und für 6h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch einen Milliporefilter filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 211 mg (quantitativ) der Titelverbindung erhalten, welche ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Beispiel 3A

2-Dibenzylamino-propansäureethylester (Racemat)



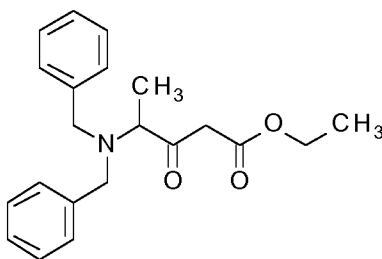
- Eine Lösung von 12.0 g (66.3 mmol) 2-Brompropansäureethylester in 17.5 ml Ethanol wurde mit 14.4 g (72.9 mmol) Dibenzylamin versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit 1M wässriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Normalphasen-chromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt. Es wurden 10 g (50% d. Th., 97% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 298$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.20-7.37 (m, 10H), 4.06-4.20 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 6H).

Beispiel 3B

4-(Dibenzylamino)-3-oxopentansäureethylester (Racemat)



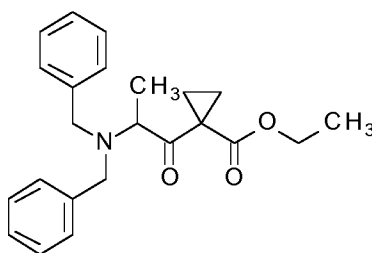
Eine Lösung aus 168 ml (168 mmol, 1M in THF) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid verdünnt mit 75 ml THF wurde auf -78°C abgekühlt und mit 6.91 ml (70.6 mmol) Essigsäureethylester versetzt. Es wurde 30 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 10.0 g (33.6 mmol) 2-Dibenzylamino-propansäureethylester in 37 ml THF langsam zugetropft. Es wurde für 2h bei -78°C und
5 1h bei 0°C nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels
10 Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt. Es wurden 9.89 g (87% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.42 min; MS (ESIpos): m/z = 340 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.24-7.40 (m, 10H), 3.99 (q, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 3H), 3.37-3.49 (m, 3H), 1.07-1.13 (m, 6H).

Beispiel 3C

15 1-[2-(Dibenzylamino)propanoyl]cyclopropanecarbonsäureethylester (Racemat)



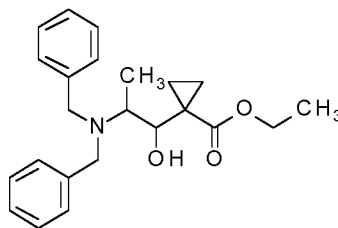
Eine Suspension aus 2.00 g (5.89 mmol) 4-(Dibenzylamino)-3-oxopentansäureethylester, 1.12 ml (12.9 mmol) 1,2-Dibromethan und 1.63 g (11.8 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 6 ml Aceton über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden weitere 0.56 ml (1.1 Äq.) 1,2-Dibromethan und
20 814 mg Kaliumcarbonat hinzugegeben und für 48h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Acetonitril aufgenommen, durch einen Milliporefilter filtriert und in fünf Läufen mittels präpara-
25 tiver HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 926 mg (41% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.22-7.36 (m, 10H), 4.24 (q, 1H), 3.92 (dq, 1H), 3.71 (dq, 1H), 3.51 (s, 4H), 1.50 (qd, 2H), 1.07-1.17 (m, 5H), 0.95 (t, 3H).

Beispiel 3D

1-[2-(Dibenzylamino)-1-hydroxypropyl]cyclopropancarbonsäureethylester (Diastereomerengemisch)



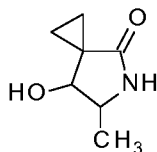
Zu einer Lösung von 925 mg (2.53 mmol) 1-[2-(Dibenzylamino)propanoyl]cyclopropancarbonsäureethylester in 13 ml Methanol wurden bei -78°C 134 mg (3.54 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Es wurde langsam unter Reaktionskontrolle auf -15°C erwärmt. Bei -15°C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in etwas Acetonitril aufgenommen und in drei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 628 mg (66% d. Th., 98% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 368 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.17-7.38 (m, 10H), 4.29 (d, 1H), 3.76-3.89 (m, 4H), 3.54 (br dd, 1H), 3.40 (d, 2H), 3.09 (quintt, 1H), 1.06-1.12 (m, 1H), 0.91-1.03 (m, 7H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.65-0.72 (m, 1H).

Beispiel 3E

7-Hydroxy-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-on (Diastereomerengemisch)



20

Zu einer Lösung von 626 mg (1.70 mmol) 1-[2-(Dibenzylamino)-1-hydroxypropyl]cyclopropancarbonsäureethylester in 12.7 ml Methanol wurden 63.5 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und für 6h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch einen Milliporefilter filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 243 mg (96% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

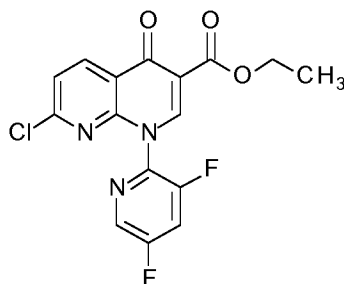
25

LC-MS (Methode 5): Rt = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 142 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.58 (br s, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.69 (quintt, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.86-0.93 (m, 1H), 0.67-0.79 (m, 3H).

Beispiel 4A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



5

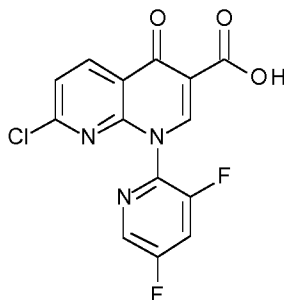
Eine Lösung aus 43.7 g (137 mmol) 2-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)carbonyl]-3-ethoxyacrylsäureethylester (CAS 157373-27-8) und 25.0 g (192 mmol) 3,5-Difluorpyridin-2-amin in 216 ml DCM wurde mit 167 ml (961 mmol) DIPEA versetzt und für 4h bei RT gerührt. Anschließend wurden 19.0 g (137 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und für 2d unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde mit DCM verdünnt und dreimal mit 1M wässriger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurde mit Ether verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Die Prozedur wurde mit der Mutterlauge wiederholt und der gewonnene Feststoff mit der Hauptfraktion vereinigt. Es wurden 26.6 g (53% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.89 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Beispiel 4B

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



20

26.6 g (72.9 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 218 ml Wasser vorgelegt, mit 218 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 218 ml THF versetzt und 3h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit

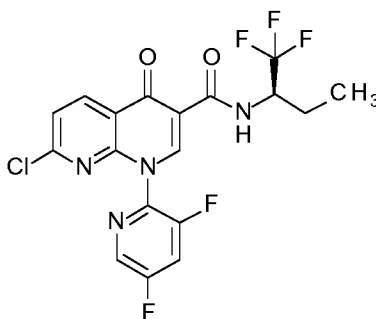
1450 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 24.3 g (97% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.61 min; MS (ESIpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.86 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.42 (ddd, 1H), 7.82 (d, 1H).

Beispiel 4C

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



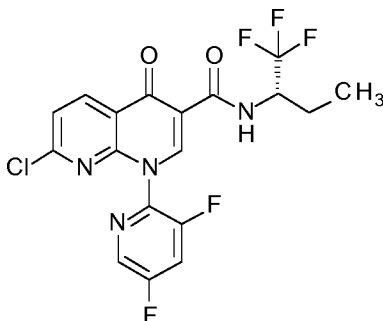
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 200 mg (592 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 145 mg (888 μmol) (2R)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 270 mg (711 μmol) HATU und 413 μl (2.40 mmol) DIPEA in 3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 197 mg (74% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.71-4.85 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 5A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



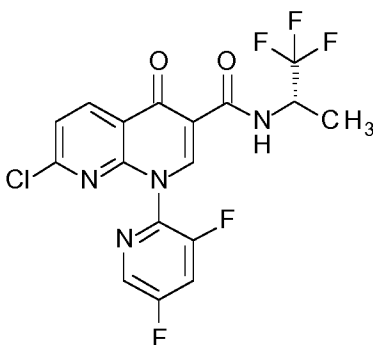
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 400 mg (1.19 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 290 mg (1.78 mmol) (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin in Gegenwart von 540 mg (1.42 mmol) HATU und 0.83 ml (4.7 mmol) DIPEA in 6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit 20 ml Wasser und 30 ml Essigsäureethylester verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml 1M wässriger Salzsäure/gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:1) und dreimal mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Acetonitril gelöst und in zwei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 367 mg (69% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H), 0.98 (br t, 3H).

Beispiel 6A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 200 mg (592 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 133 mg (888 µmol) (2S)-1,1,1-

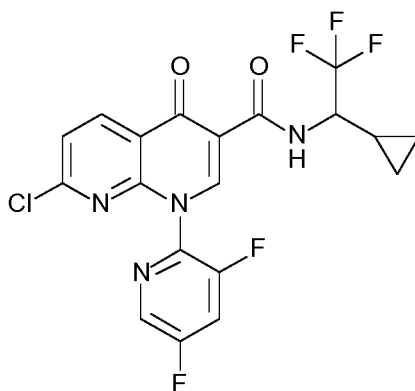
Trifluorpropan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 270 mg (711 μ mol) HATU und 0.41 ml (2.4 mmol) DIPEA in 3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 180 mg (70% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

10 Beispiel 7A

7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



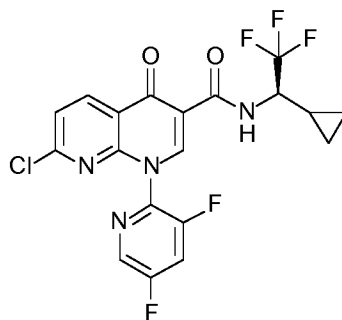
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 100 mg (296 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 67.6 mg (385 μ mol) 1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 135 mg (355 μ mol) HATU und 206 μ l (1.20 mmol) DIPEA in 1.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 102 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 1.18-1.30 (m, 1H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.33 (br. s., 1H).

25 Beispiel 8A

7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



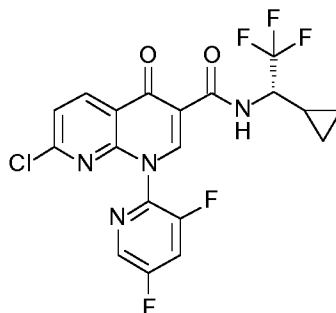
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 200 mg (592 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 135 mg (770 μ mol) (1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 270 mg (711 μ mol) HATU und 0.41 ml (2.4 mmol) DIPEA in 2.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 180 mg (66% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.22 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 1H), 0.52-0.71 (m, 3H), 0.33 (br. s., 1H).

15 **Beispiel 9A**

7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 600 mg (1.78 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 468 mg (2.67 mmol) (1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 675 mg (1.77 mmol) HATU und 0.74 ml (4.3 mmol) DIPEA in 18 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit 20 ml Wasser und 30 ml Essigsäureethylester verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässri-

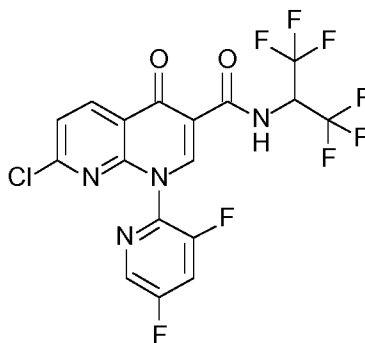
ge Phase dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml 1M wässriger Salzsäure/gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:1) und dreimal mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt und 384 mg (47% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.04 (br d, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.41 (sxt, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 0.63-0.70 (m, 1H), 0.54-0.63 (m, 2H), 0.29-0.38 (m, 1H).

Beispiel 10A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



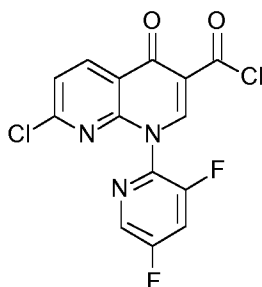
Zu einer Lösung aus 800 mg (2.37 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B), 435 mg (2.61 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-amin und 1.24 ml (7.11 mmol) DIPEA in 21 ml Essigsäureethylester wurden 4.15 ml (7.11 mmol) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorin-2,4,6-trioxid (T3P, 50% in DMF) zugetropft. Es wurde über Nacht bei 80°C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser und Essigsäureethylester gegossen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Acetonitril gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und in drei Läufen mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 785 mg (68% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.77 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.41 (ddd, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.35-6.50 (m, 1H).

Beispiel 11A

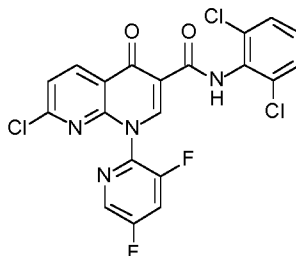
7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäurechlorid



5 Zu einer Lösung von 1.00 g (2.96 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) in 23.7 ml THF wurden 639 µl (8.77 mmol) Thionylchlorid gegeben und eine Stunde bei RT nachgerührt. Es wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und anschließend alle flüchtigen Komponenten unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt (quantitative Umsetzung wurde angenommen).

Beispiel 11B

10 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



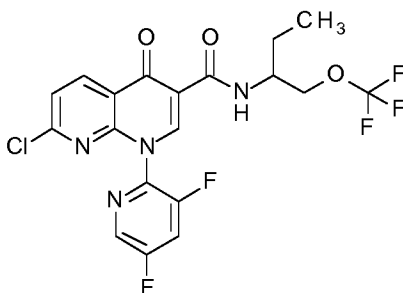
15 Zu einer Lösung von 1.05 g (2.95 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäurechlorid in 62 ml Dichlormethan wurden bei RT 1.23 ml (8.85 mmol) Triethylamin und 573 mg (3.54 mmol) 2,6-Dichloranilin gegeben. Es wurde für 30 min bei RT und über Nacht bei 50°C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit 1M wässriger Salzsäure gewaschen, Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan / 50:50) gereinigt. Es wurden 412 mg (29% d. Th., 100%
20 Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.34 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (t, 1H).

Beispiel 12A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[1-(trifluormethoxy)butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



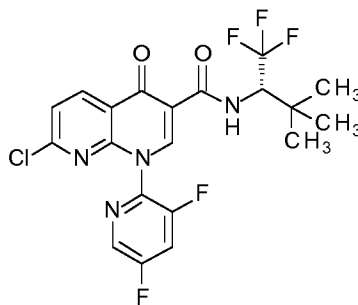
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 200 mg (585 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 170 mg (878 μ mol) 1-(Trifluormethoxy)butan-2-amin-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 267 mg (702 μ mol) HATU und 408 μ l (2.34 mmol) DIPEA in 2.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt. Die Rohlösung wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 148 mg (52% d. Th., 98% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.24 min; MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.61 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.15-4.27 (m, 3H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Beispiel 13A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 600 mg (1.78 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 331 mg (2.13 mmol) (S)-2,2-Dimethyl-1-trifluormethyl-propylamin in Gegenwart von 811 mg (2.13 mmol) HATU und 929 μ l (5.33 mmol) DIPEA in 6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 5 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril,

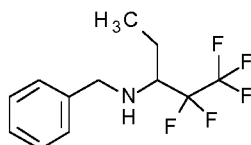
Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 719 mg (85% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 475$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.67 (quintt, 1H), 1.10 (s, 9H).

Beispiel 14A

N-Benzyl-1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-amin (Racemat)



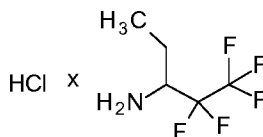
Zu einer Lösung von 2.00 g (11.4 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluorpentan-3-on in 10 ml Dichlormethan wurden bei 0°C 5.03 ml (17.0 mmol) Titan-tetraisopropoxid und 2.48 ml (22.7 mmol) Benzylamin gegeben. Es wurde 90 min bei RT nachgerührt bevor erneut auf 0°C abgekühlt wurde. Anschließend wurden 2.00 g (31.8 mmol) Natriumcyanoborhydrid, 36 ml Methanol und 3A Molsieb zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und 2d nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Wasser und Essigsäureethylester versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester/Cyclohexan 1/20) gereinigt und 989 mg (25% d. Th., 76% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 268$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.21-7.36 (m, 5H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Beispiel 14B

1,1,1,2,2-Pentafluorpentan-3-amin-Hydrochlorid (Racemat)



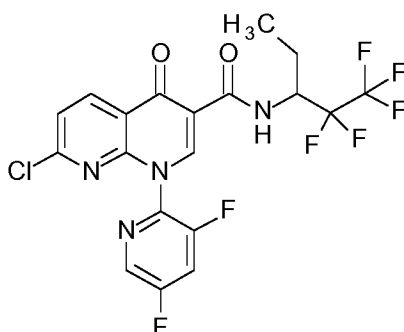
Zu einer Lösung von 980 mg (2.75 mmol, 75% Reinheit) N-Benzyl-1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-amin in 11.3 ml Methanol wurden 75 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und für 6h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch einen Milliporefilter filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Vorlage mit dem abdestillierten

Lösungsmittel wurde anschließend in einen Kolben überführt und mit 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrührt, der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 379 mg (65% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.97 (br. s, 3H), 4.16-4.28 (m, 1H), 1.67-1.94 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Beispiel 15A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



- 10 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 200 mg (592 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 152 mg (711 μmol) 1,1,1,2,2-Pentafluorpentan-3-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 270 mg (711 μmol) HATU und 413 μl (2.37 mmol) DIPEA in 2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 5 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und
- 15 mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 248 mg (84% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

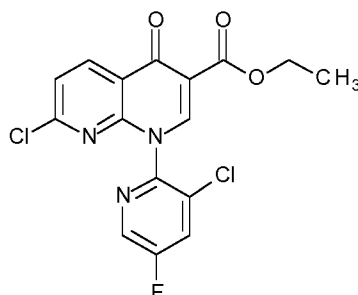
LC-MS (Methode 2): Rt = 2.32 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.93 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.40 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.84-4.97 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Beispiel 16A

7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester

- 78 -



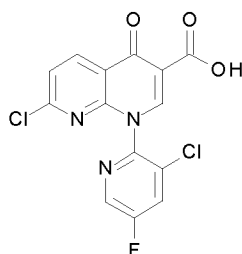
Eine Lösung aus 1.55 g (4.87 mmol) 2-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)carbonyl]-3-ethoxyacrylsäureethylester (CAS 157373-27-8) und 1.00 g (6.82 mmol) 3-Chlor-5-fluorpyridin-2-amin in 7.7 ml DCM wurde mit 5.94 ml (34.1 mmol) DIPEA versetzt und für 4h bei RT gerührt. Anschließend wurden
 5 674 mg (4.87 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und für 72h unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 1M wässriger Salzsäure, einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Normalphasenchromatographie (Dichlormethan-Essigsäureethylester Gradient) gereinigt und 698 mg
 10 (37% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 382 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.93 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Beispiel 16B

15 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



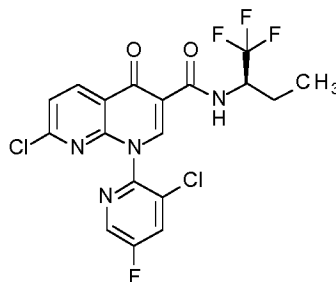
695 mg (1.82 mmol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 5.4 ml Wasser vorgelegt, mit 5.4 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 5.4 ml THF versetzt und 4h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und
 20 mit 36 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 614 mg (95% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 354 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.89 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.75-8.81 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

Beispiel 16C

7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



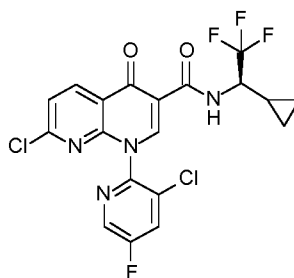
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 150 mg (424 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 16B) mit 104 mg (635 μ mol) (2R)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 193 mg (508 μ mol) HATU und 295 μ l (1.69 mmol) DIPEA in 2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter fil-
- 10 triert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 150 mg (77% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.26 min; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.72-8.80 (m, 2H), 8.54 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).
- 15

Beispiel 17A

7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 150 mg (424 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 16B) mit 112 mg (635 μ mol) (1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 193 mg (508 μ mol) HATU und 295 μ l (1.69 mmol) DIPEA in 2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter

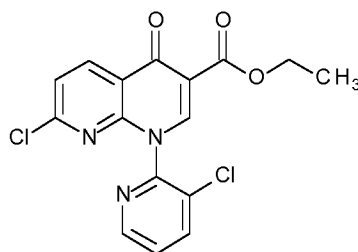
filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 159 mg (79% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.06 (dd, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.72-8.79 (m, 2H), 8.54 (ddd, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 1.19-1.30 (m, 1H), 0.52-0.71 (m, 3H), 0.29-0.39 (m, 1H).

Beispiel 18A

7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



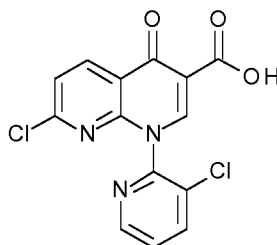
- 10 Eine Lösung aus 6.07 g (19.1 mmol) 2-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)carbonyl]-3-ethoxyacrylsäureethylester (CAS 157373-27-8) und 3.43 g (26.7 mmol) 3-Chlorpyridin-2-amin in 30 ml DCM wurde mit 23.3 ml (134 mmol) DIPEA versetzt und für 4h bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.64 g (19.1 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und für 3d unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 1M wässriger Salzsäure, einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Ether verrührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 4.14 g (60% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.63 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺.

- 20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.92 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Beispiel 18B

7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



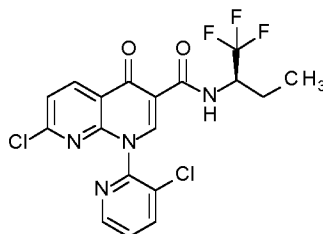
- 4.09 g (11.2 mmol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 33 ml Wasser vorgelegt, mit 33 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 33 ml THF versetzt und 4h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit 220 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hoch-
- 5 vakuum getrocknet. Es wurden 3.53 g (92% d. Th., 98% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 336 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.92 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H).

Beispiel 18C

- 10 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



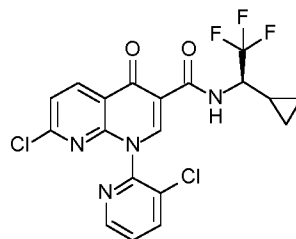
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 800 mg (2.38 mmol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 18B) mit 584 mg (3.57 mmol) (2R)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 1.09 g (2.86 mmol) HATU und 1.24 ml (7.14 mmol) DIPEA in 12 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter fil-
- 15 triert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 827 mg (78% d. Th., 100% Reinheit) der Titel-
- 20 verbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 445 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.92 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.68 (dt, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 19A

- 25 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



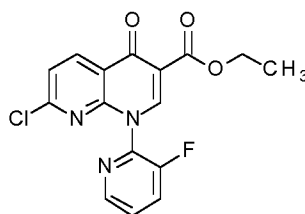
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 150 mg (446 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 18B) mit 118 mg (669 μ mol) (1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 204 mg (535 μ mol) HATU und 311 μ l (1.79 mmol) DIPEA in DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde für 10 min nachgerührt und mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt. Die Rohlösung wurde über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 167 mg (82% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.07 (dd, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.33 (dt, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 4.40 (quint, 1H), 1.19-1.31 (m, 1H), 0.52-0.72 (m, 3H), 0.29-0.39 (m, 1H).

Beispiel 20A

7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



Eine Lösung aus 6.05 g (19.0 mmol) 2-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)carbonyl]-3-ethoxyacrylsäureethylester (CAS 157373-27-8) und 2.98 g (26.6 mmol, 1.4 Äq.) 3-Fluorpyridin-2-amin in 30 ml DCM wurde mit 23.2 ml (133 mmol) DIPEA versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.63 g (19.0 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 ml DCM verdünnt und zweimal mit 75 ml 1M wässriger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die erhaltene Suspension wurde mit 40 ml tert.-Butylmethylether verrührt, der Niederschlag abgesaugt, mit 10 ml tert.-Butylmethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

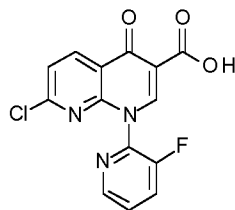
Es wurden 4.51 g (63% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 348 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Beispiel 20B

7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



5

4.51 g (11.9 mmol, 92% Reinheit) 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 36.6 ml Wasser vorgelegt, mit 36.6 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 36.6 ml THF versetzt und 4h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit 100 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.84 g (98% d. Th., 97% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

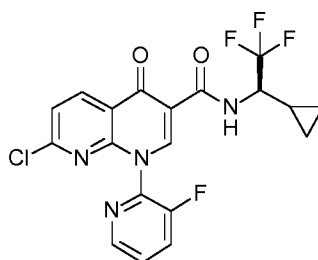
10

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 320 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.9 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H).

Beispiel 20C

15 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

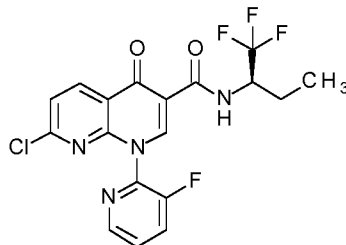
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 150 mg (457 μmol) 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 20B) mit 88.3 mg (503 μmol) (1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 174 mg (457 μmol) HATU und 239 μl (1.37 mmol) DIPEA in 4.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt und 103 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.13 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.06 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.71-0.53 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

Beispiel 21A

- 5 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



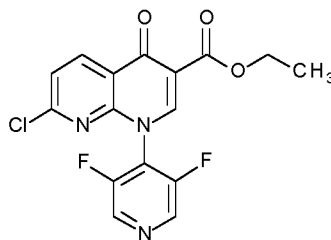
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 1.00 g (3.05 mmol) 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 20B) mit 648 mg (3.96 mmol) (2*R*)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 1.16 g (3.05 mmol) HATU und 1.59 ml (9.14 mmol) DIPEA in 30 ml DMF zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan-Gradient) gereinigt und 670 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.13 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 4.84-4.72 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 22A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



- 20 Eine Lösung aus 1.22 g (3.82 mmol) 2-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)carbonyl]-3-ethoxyacrylsäureethylester (CAS 157373-27-8) und 696 mg (5.35 mmol) 3,5-Difluorpyridin-4-amin in 10 ml Dichlormethan wurde mit 4.7 ml (26.7 mmol) DIPEA versetzt und für 4h bei RT gerührt. Anschließend wurden 528 mg (3.82 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde mit 100 ml DCM verdünnt und dreimal mit 20 ml 1M wässriger Salzsäure gewaschen und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Mag-

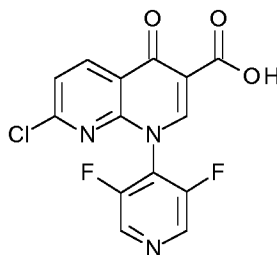
nesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelkartusche (Dichlormethan/Methanol) gereinigt. Die Lösemittel wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde direkt mittels präp. RP-HPLC gereinigt (Säule: Reprosil 250x30; 10 μ , Fluss: 50 mL/min, Acetonitril/Wasser; 0.1% Trifluoressigsäure). Die Lösemittel wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 203 mg (15% d. Th., 100 % Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

10 **Beispiel 22B**

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



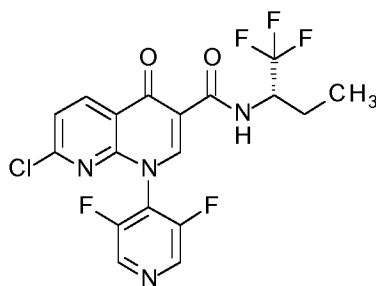
203 mg (555 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 2.5 ml Wasser vorgelegt, mit 2.5 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 2.5 ml THF versetzt und 2h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit 10 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 169 mg (90% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

Beispiel 22C

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



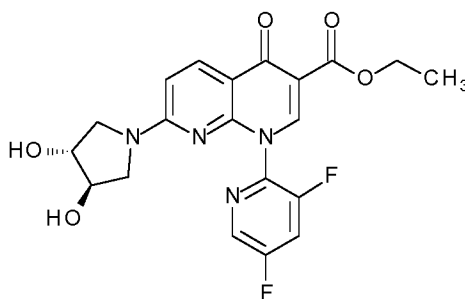
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 147 mg (434 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 22B) mit 82.7 mg (651 μ mol) (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin in Gegenwart von 165 mg (434 μ mol) HATU und 181 μ l (1.04 mmol) DIPEA in 6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC (Säule: Reprosil, 10 μ m, 125*30 mm, Lösungsmittel: Wasser, Acetonitril, 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt und 111 mg (57% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.11 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.83 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.76 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 23A

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



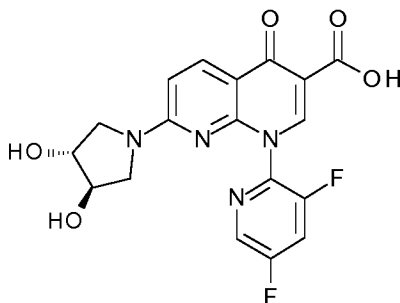
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 1.00 g (2.73 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (Beispiel 7A) mit 458 mg (3.28 mmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 1.67 ml (9.57 mmol) DIPEA in 12.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser, Acetonitril und Ameisensäure beendet, durch einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 580 mg (49% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.58-8.63 (m, 2H), 8.32 (td, 1H), 8.18 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.21-5.27 (m, 0.5H), 5.17 (d, 1H), 5.02-5.08 (m, 0.5H), 4.21 (q, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.16-3.31 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 1H), 1.26 (t, 3H).

Beispiel 23B

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



- 10 Variante A: 500 mg (1.16 mmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 3.50 ml Wasser vorgelegt, mit 3.50 ml 36 proz. wässriger Salzsäure und 3.50 ml THF versetzt und 3h bei 120°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit 10 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 372 mg (80% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

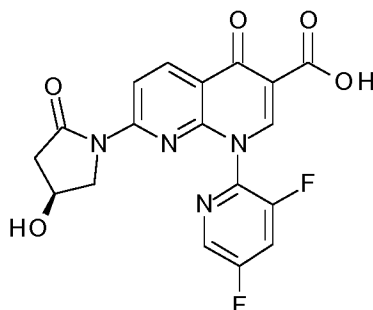
LC-MS (Methode 2): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 15.23 (br s, 1H), 8.94 (br d, 1H), 8.63 (br t, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.99-5.41 (m, 2H), 4.06 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.24 (br. dd, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H).

- 20 Variante B: Alternativ kann die Titelverbindung wie folgt hergestellt werden. Zu einer Lösung von 1.00 g (2.96 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) und 496 mg (3.55 mmol) (3*R*,4*R*)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in 14.2 ml DMF wurde bei RT 1.81 ml (10.4 mmol) DIPEA gegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser, wässrige 1N Salzsäure und Essigsäureethylester gegeben. Der Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.04 g (87% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

25 Beispiel 24A

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



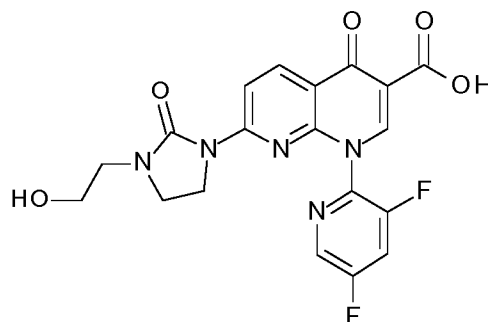
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 1.58 g (4.68 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 568 mg (5.62 mmol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 970 mg (7.02 mmol) Kaliumcarbonat, 210 mg (0.94 mmol) Palladiumacetat und 541 mg (0.94 mmol) Xantphos in 31.6 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril verdünnt und filtriert. Der Rückstand aus dem Filter wurde mit warmen Acetonitril verrührt und erneut filtriert (Vorgang viermal wiederholt). Die Filtrate wurden vereinigt und fast vollständig eingeeengt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.36 g (72% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.42 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.68 (br. dd, 1H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.42 (td, 1H), 5.24-5.42 (m, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.63-3.80 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 1H), 2.88-3.05 (m, 1H), 2.39 (br. dd, 1H).

Beispiel 25A

15 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 250 mg (740 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 217 mg (888 μmol) 1-(2-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)imidazolidin-2-on (EP 1721905 A1, Ex. 43) in Gegenwart von 256 mg (1.85 mmol) Kaliumcarbonat, 33.2 mg (148 μmol) Palladiumacetat und 85.7 mg (148 μmol) Xantphos in 5 ml Dioxan für 90 min bei 90°C zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Dioxan und 10 ml 1N wässriger HCl versetzt und bei 50°C ca. 60 min. nachgerührt. Das Reaktionsgemisch

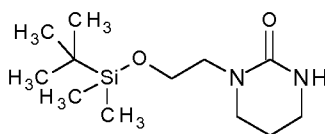
wurde über einen Milliporefilter filtriert und auf Essigsäureethylester und Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril kristallisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit etwas kaltem Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 269 mg (84% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.67 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (ddd, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.43-3.63 (m, 6H), 3.22-3.30 (m, 2H).

Beispiel 26A

1-(2-{[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-on



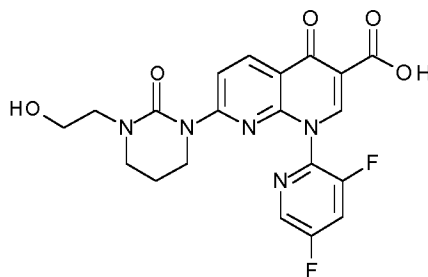
Zu einer Lösung von 600 mg (4.16 mmol) 1-(2-Hydroxyethyl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-on (DE 1121617, Chem. Abstr. 1962, 56, 11601g) und 690 mg (4.58 mmol) tert.-Butyl(chlor)dimethylsilan in 4.2 ml DMF wurde bei 0°C 340 mg (4.99 mmol) Imidazol gegeben. Es wurde für 30 min bei 0°C und über Nacht bei RT nachgerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 732 mg (68% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.11 (s, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Beispiel 26B

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



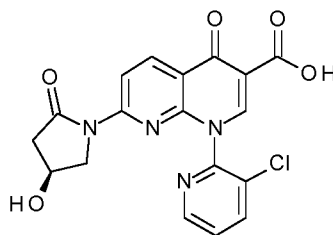
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 250 mg (740 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 230 mg (888 μ mol) 1-(2-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-on in Gegenwart von 256 mg (1.85 mmol) Kaliumcarbonat, 33.2 mg (148 μ mol) Palladiumacetat und 85.7 mg (148 μ mol) Xantphos in 5 ml Dioxan für 90 min bei 90°C zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Dioxan und 10 ml 1N wässriger HCl versetzt und bei 50°C ca. 60 min. nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Milliporefilter filtriert und auf Essigsäureethylester und Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril kristallisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit etwas kaltem Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 219 mg (57% d. Th., 86% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.34-8.42 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 3.48-3.58 (m, 4H), 3.39 (br t, 4H), 1.85-1.97 (m, 2H).

Beispiel 27A

1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



20

- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 1.50 g (4.46 mmol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 18B) mit 541 mg (5.36 mmol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 925 mg (6.69 mmol) Kaliumcarbonat, 200 mg (892 μ mol) Palladiumacetat und 516 mg (892 μ mol) Xantphos in 30 ml Dioxan für 3h bei 80°C zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N wässriger Salzsäure versetzt und ausgiebig mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natrium-

25

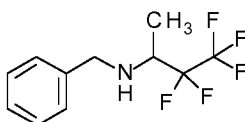
chlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt in wenig Essigsäureethylester wurde für 1h ruhen gelassen und anschließend der ausgefallene Feststoff abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.16 g (52% d. Th., 80% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.63/0.65 min; MS (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.50 (br. s, 1H), 9.23 (br. d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.68 (ddd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.35 (dt, 1H), 7.79 (ddd, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

Beispiel 28A

- 10 *N*-Benzyl-1,1,1,2,2-pentafluorbutan-3-amin (Racemat)



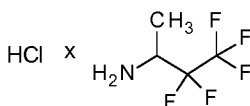
- Zu einer Lösung von 2.00 g (12.2 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluorobutan-2-on in 10 ml Dichlormethan wurden bei 0°C 5.40 ml (18.3 mmol) Titan-tetraisopropoxid und 2.66 ml (24.4 mmol) Benzylamin gegeben. Es wurde 90 min bei RT nachgerührt bevor erneut auf 0°C abgekühlt wurde. Anschließend wurde 2.14 g (34.1 mmol) Natriumcyanoborhydrid, 36 ml Methanol und 3A Molsieb zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und 2d nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde wenig mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.
- 20 Der Rückstand wurde zweimal mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester/Cyclohexan 1/20) gereinigt und 1.65 g (48% d. Th., 91% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 5): Rt = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 254 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.28-7.36 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).

- 25 **Beispiel 28B**

1,1,1,2,2-Pentafluorbutan-3-amin-Hydrochlorid (Racemat)



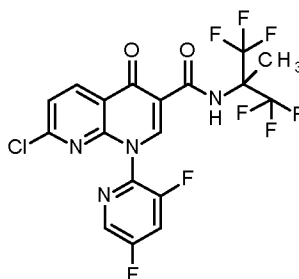
Zu einer Lösung von 1.50 g (5.92 mmol) *N*-Benzyl-1,1,1,2,2-pentafluorbutan-3-amin in 27.4 ml Methanol wurden 150 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und für 6h bei Normaldruck und Raumtem-

peratur hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch einen Milliporefilter filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Vorlage mit dem abdestillierten Lösungsmittel wurde anschließend in einen Kolben überführt und mit 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrührt, der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 456 mg (39% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.21 (br. s, 3H), 4.40-4.29 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

Beispiel 29A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-methylpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



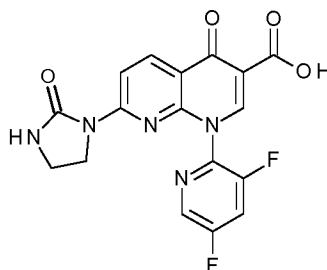
Zu einer Lösung aus 90.0 mg (267 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 7B), 58.1 mg (321 μmol) 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-methylpropan-2-amin und 0.14 ml (0.80 mmol) DIPEA in 1 ml Essigsäureethylester wurden 0.47 ml (0.80 mmol) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid (T3P, 50% in DMF) zugetropft. Es wurde über das Wochenende bei 80°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand in wenig Wasser, Acetonitril und Ameisensäure gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 23.1 mg (17% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.35 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.97 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 2.08 (s, 1H).

Beispiel 30A

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

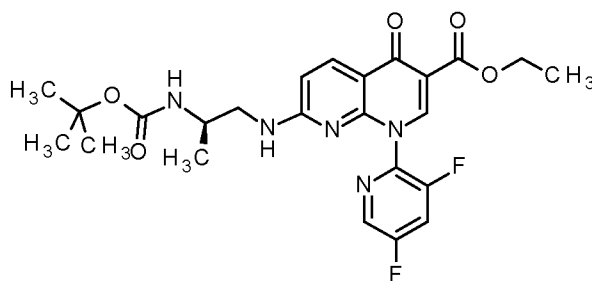


Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 800 mg (2.37 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 4B) mit 2.04 g (23.7 mmol) Imidazolidin-2-on in Gegenwart von 491 mg (3.55 mmol) Kaliumcarbonat, 106 mg (474 μ mol) Palladiumacetat und 274 mg (474 μ mol) Xantphos in 21.1 ml Dioxan über Nacht bei 80°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde Dioxan abrotiert und zur Reaktionslösung Acetonitril gegeben. Es wurde über einen Filter filtriert. Das Filtrat wurde aufbewahrt, der Rückstand aus dem Filter in Acetonitril warm verrührt und erneut abfiltriert. Dieses Vorgehen wurde zweimal wiederholt. Es wurden 805 mg (68% d. Th., 78% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$.

Beispiel 31A

7-((2*R*)-2-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]propyl)amino)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester

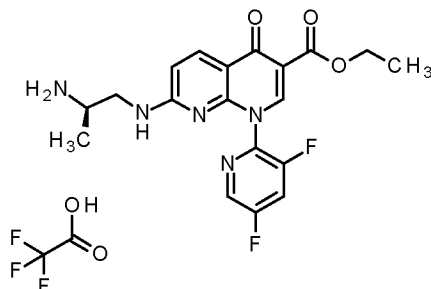


15 Die Verbindung aus Beispiel 4A (1.89 g, 5.17 mmol) wurde in 33 ml DMF vorgelegt, mit *tert.*-Butyl-[(2*R*)-1-aminopropan-2-yl]carbamat Hydrochlorid (1.31 g, 6.20 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (3.2 ml, 18 mmol) versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 300 ml Wasser geben und mit 1 N Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat = 2/1, anschließend Dichlormethan/Methanol = 20/1). Es wurden 1.58 g der Zielverbindung (53% d.Th., Reinheit 93%) erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Beispiel 31B

7-[[*(2R)*-2-Aminopropyl]amino]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester Trifluoracetat

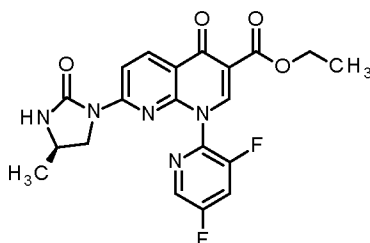


Die Verbindung aus Beispiel 31A (1.38 g, 2.74 mmol) wurde in Dichlormethan (80 ml) vorgelegt, unter Eiskühlung mit Trifluoressigsäure (4.2 ml, 55 mmol) versetzt und 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde einrotiert und zweimal mit Toluol versetzt, eingedampft und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.18 g der Zielverbindung (88% d. Th., Reinheit 57%) erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M+H]^+$

10 **Beispiel 31C**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(*4R*)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



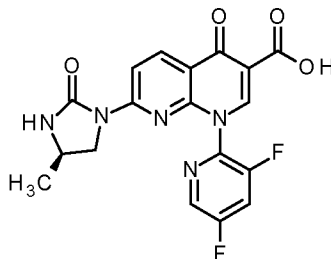
Unter Argon wurde die Verbindung aus Beispiel 31B (2.50 g, 57 % Reinheit, 2.75 mmol) in DMF (61 ml) gelöst, mit Kaliumcarbonat (381 mg, 2.75 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (1.12 g, 6.89 mmol) versetzt und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung auf ca. 600 ml Wasser geben, mit 1 N Salzsäure sauer gestellt und anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Es wurden 960 mg der Zielverbindung (70% d. Th., Reinheit 87%) erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 430$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.008 (1.58), 1.090 (1.23), 1.102 (1.26), 1.147 (1.29), 1.159 (1.19), 1.242 (0.90), 1.255 (3.35), 1.273 (6.25), 1.291 (2.93), 1.908 (0.48), 2.731 (13.52), 2.891 (16.00), 2.933 (0.66), 3.060 (0.42), 3.716 (0.82), 3.755 (0.71), 3.770 (0.60), 4.205 (0.65), 4.214 (1.15), 4.223 (0.87), 4.231 (2.82), 4.249 (2.63), 4.267 (0.80), 7.762 (1.77), 7.952 (2.11), 8.332 (1.63), 8.354 (2.25), 8.430 (2.46), 8.452 (1.55), 8.603 (0.53), 8.612 (0.92), 8.629 (1.49), 8.767 (2.11).

Beispiel 31D

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*R*)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



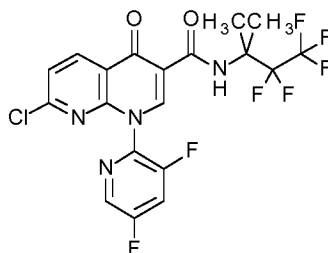
- 5 Die Verbindung aus Beispiel 31C (960 mg, 87 % Reinheit, 1.95 mmol) wurde in 5.9 ml THF suspendiert. Es wurden 5.9 ml Wasser und 18 ml konz. Salzsäure zugeben und für 3 h bei 110°C Badtemperatur gerührt. Der erhaltene Feststoff wurde nach dem Abkühlen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 420 mg der Zielverbindung (54% d. Th., Reinheit 100%) erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 402$ $[M+H]^+$

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.007 (1.58), 0.006 (1.20), 1.104 (4.83), 1.114 (4.85), 1.160 (5.01), 1.170 (4.83), 1.232 (0.69), 2.516 (1.88), 2.520 (1.64), 2.524 (1.25), 3.090 (1.26), 3.101 (1.27), 3.122 (0.49), 3.149 (1.26), 3.160 (1.27), 3.706 (0.56), 3.723 (1.92), 3.735 (2.25), 3.785 (2.31), 3.799 (1.78), 7.906 (6.55), 8.337 (0.72), 8.354 (1.27), 8.374 (1.08), 8.395 (1.21), 8.411 (0.66), 8.493 (3.64), 8.511 (5.36), 8.582 (16.00), 8.600 (10.62), 8.654 (5.90), 9.089 (5.35), 9.095 (5.25), 14.664 (1.73).

Beispiel 32A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



- 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (800 mg, 95 %
 20 Reinheit, 2.25 mmol), 3,3,4,4,4-Pentafluor-2-methylbutan-2-aminhydrochlorid (1:1) (529 mg, 2.48 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1.6 ml, 9.0 mmol) wurden in 23 ml Essigsäureethylester vorgelegt, T3P (50% in Essigsäureethylester, 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane-2,4,6-trioxide solution) (5.3 ml, 50 % Reinheit, 9.0 mmol) wurde hinzugefügt und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser und Essigsäureethylester gegeben. Die Phasen wurden getrennt.
 25 Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrock-

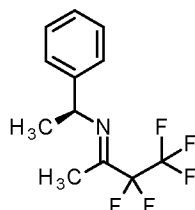
net, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.1 g der Zielverbindung (98 % d. Th., Reinheit 100%) erhalten.

- 5 LC-MS (Methode3): $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.91), 0.008 (1.83), 1.157 (0.54), 1.175 (1.10), 1.193 (0.56), 1.398 (0.53), 1.703 (16.00), 1.989 (2.02), 4.021 (0.48), 4.039 (0.48), 7.757 (4.23), 7.778 (4.44), 8.372 (0.78), 8.378 (0.89), 8.395 (1.19), 8.399 (1.29), 8.416 (0.80), 8.422 (0.89), 8.661 (3.86), 8.667 (3.65), 8.745 (4.39), 8.767 (4.21), 9.066 (7.38), 10.122 (4.04).

10 **Beispiel 33A**

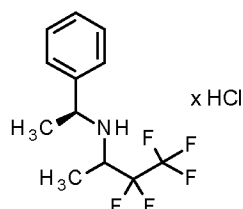
3,3,4,4,4-Pentafluor-N-[(1S)-1-phenylethyl]butan-2-imin



- 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-on (200 g, 1.23 mol) wurde in 6.4 L in Diethylether vorgelegt und auf -40°C abgekühlt. Dann wurden zügig (1S)-1-Phenylethanamin (160 ml, 1.2 mol) und Triethylamin (340 ml, 2.5 mol) zugesetzt und bei einer Innentemperatur von 0°C wurde anschließend langsam Titan(IV)chlorid (1 M in Toluol, 620 ml, 620 mmol) zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch wurde auf RT erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 1 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Celite versetzt, 1 h nachgerührt, anschließend über Celite filtriert und gut mit Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wurde bei 25°C Wasserbadtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan versetzt und erneut über Celite abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Das Filtrat wurde bei 25°C Wasserbadtemperatur eingedampft. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt. Es wurden 289 g (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

25 **Beispiel 34A**

3,3,4,4,4-Pentafluor-N-[(1S)-1-phenylethyl]butan-2-amin-Hydrochlorid (enantiomerenrein)

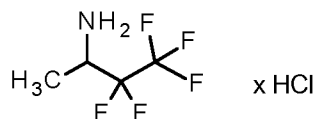


3,3,4,4,4-Pentafluor-N-[(1S)-1-phenylethyl]butan-2-imin (239 g, 901 mmol) wurde in 1.9 l Dichlormethan vorgelegt, dann wurden 420 ml DMF und Molsieb 3Å zugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf -50°C abgekühlt und es wurde langsam Trichlorsilan (270 ml, 2.7 mol) zugetropft. Nach 30 min und bei einer Innentemperatur von -70°C bis -50°C wurde vorsichtig mit halbkonzentrierter Natriumhydroxid-Lösung gequenchet, bis pH7 erreicht war. Es wurde Dichlormethan zugesetzt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wurden 2.2 l Chlorwasserstoff in Diethylether (2 M Lösung) zugesetzt und das Rohprodukt wurde im Vakuum eingedampft. Es wurden 192 g (70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 268$ $[M-HCl+H]^+$

10 Beispiel 35A

3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-amin-Hydrochlorid (enantiomerenrein)

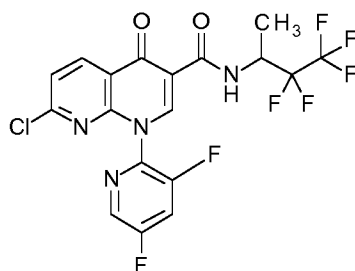


192 g (632 mmol) 3,3,4,4,4-Pentafluor-N-[(1S)-1-phenylethyl]butan-2-amin-Hydrochlorid (enantiomerenrein, aus Beispiel 34A) wurden in 1.2 l Ethanol gelöst und mit 19.2 g Palladium(II)hydroxid (20% auf Kohle) versetzt und anschließend über Nacht bei RT und Normaldruck hydriert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, gut nachgewaschen und das Filtrat wurde vorsichtig eingedampft. Es wurden 117 g (93% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.29 (br. s, 3H), 4.22-4.44 (m, 1H), 1.42 (d, H).

20 Beispiel 36A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid(Enantiomerenrein)



7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (800 mg, 95 % Reinheit, 2.25 mmol), 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-amin-Hydrochlorid (enantiomerenrein) und N,N-Diisopropylethylamin (1.6 ml, 9.0 mmol) wurden in 22 ml Essigsäureethylacetat vorgelegt, T3P (50% in Essigsäureethylester) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane-2,4,6-trioxide solution (5.3 ml,

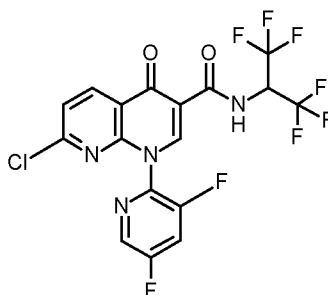
50 % Reinheit, 9.0 mmol) wurde hinzugefügt und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser und Essigsäureethylester gegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.1 g der Zielverbindung (100% d. Th., Reinheit 100%) erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.50$ min; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.75), -0.008 (9.15), 0.008 (5.98), 0.146 (0.74), 1.157 (1.80), 1.175 (3.54), 1.193 (1.86), 1.398 (4.14), 1.411 (12.90), 1.429 (12.48), 1.988 (6.38), 2.328 (0.75), 2.366 (0.74), 2.524 (3.41), 2.670 (0.83), 2.710 (0.77), 4.003 (0.52), 4.021 (1.51), 4.039 (1.49), 4.056 (0.50), 5.009 (0.77), 5.030 (1.24), 5.053 (1.49), 5.073 (1.45), 5.096 (1.20), 5.116 (0.66), 7.767 (11.03), 7.788 (11.45), 8.373 (1.93), 8.380 (2.11), 8.400 (3.33), 8.418 (1.88), 8.424 (1.93), 8.664 (9.19), 8.670 (8.42), 8.737 (12.44), 8.758 (11.90), 9.106 (16.00), 9.998 (5.24), 10.022 (4.95).

Beispiel 37A

7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (800 mg, 2.37 mmol), 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-amin (435 mg, 2.61 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1.2 ml, 7.1 mmol) wurden in 21 ml Essigsäureethylacetat vorgelegt. T3P (50% in Essigsäureethylester) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane-2,4,6-trioxide solution (5.5 ml, 50 % Reinheit, 9.5 mmol) wurde hinzugefügt und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Es wurden nochmals 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-amin (79 mg, 475 μmol) hinzugefügt und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser und Essigsäureethylester gegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.1 g der Zielverbindung (100% d. Th., Reinheit 100%) erhalten.

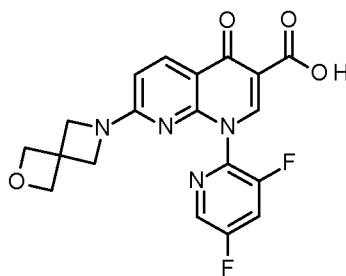
lohexan/Essigsäureethylester 3:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt undeingedampft. Die Substanz wurde aus Acetonitril umkristallisiert, der Feststoff abgesaugt und mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 495 mg der Zielverbindung (43% d. Th., Reinheit 99%) erhalten.

- 5 LC-MS (§MCW-FT-MS-M1): $R_t = 2.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.46), -0.008 (4.04), 0.146 (0.49), 2.328 (0.57), 2.670 (0.62), 6.378 (0.45), 6.397 (1.11), 6.415 (1.54), 6.440 (1.62), 6.458 (1.07), 6.477 (0.41), 7.797 (9.34), 7.817 (9.78), 8.387 (1.78), 8.393 (2.08), 8.410 (2.89), 8.414 (3.15), 8.431 (1.88), 8.437 (2.04), 8.678 (8.72), 8.684 (8.40), 8.767 (9.84), 8.789 (9.45), 9.192 (16.00), 10.761 (4.75), 10.786 (4.59).

10 **Beispiel 38A**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



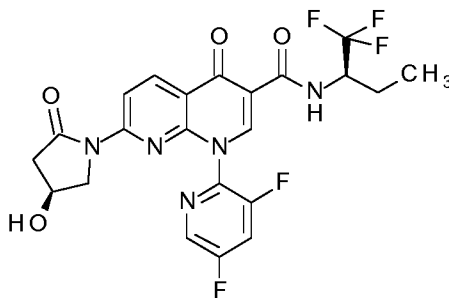
- 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (300 mg, 888 μmol) wurde in 4.8 ml DMF vorgelegt, mit N,N-Diisopropylethylamin (1.5 ml, 8.9 mmol) und Ethandisäure-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (1:2) (192 mg, 666 μmol) bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben, mit 1 N Salzsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag kurz ausgerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 302 mg der Zielverbindung (83% d. Th., Reinheit 98%) erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 401$ $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.52), 0.008 (2.29), 2.524 (1.17), 3.994 (0.50), 4.308 (0.49), 4.663 (16.00), 6.659 (5.39), 6.681 (5.50), 8.288 (5.50), 8.310 (5.36), 8.318 (1.21), 8.324 (1.28), 8.341 (1.71), 8.345 (1.82), 8.362 (1.12), 8.369 (1.22), 8.619 (5.31), 8.626 (5.15), 8.932 (9.50), 15.150 (9.52).
- 25

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE:**Beispiel 1**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



5

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 45.7 mg (280 μ mol) (2*R*)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.13 ml (0.75 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 66.5 mg (70% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.74 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

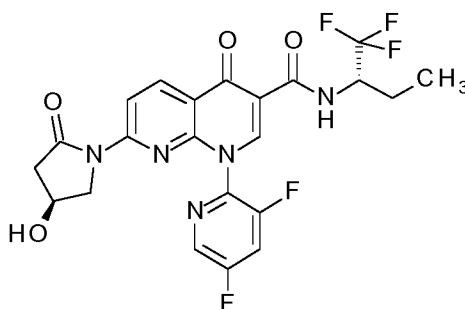
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.67 (br. s, 1H), 8.54 (br. t, 1H), 8.39 (td, 1H), 5.21-5.40 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 3.64-3.80 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 3H).

15

Beispiel 2

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

20



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit

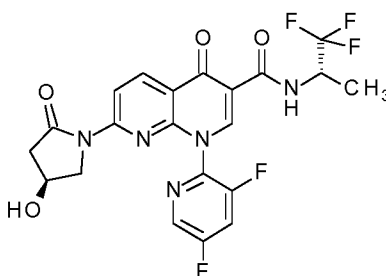
35.5 mg (280 μ mol) (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 77.2 mg (81% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.62-8.69 (m, 1H), 8.54 (br. t, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 5.23-5.41 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 0.92-1.02 (m, 3H).

10 **Beispiel 3**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



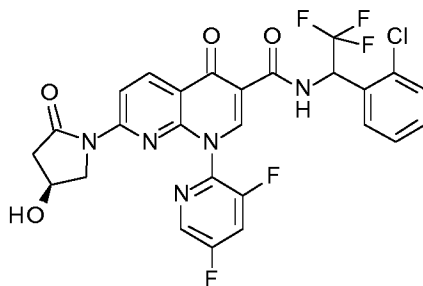
- 15 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 31.6 mg (280 μ mol) (2S)-1,1,1-Trifluorpropan-2-amin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 67.9 mg (73% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 20 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.62 min; MS (ESIpos): m/z = 498 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.62-8.68 (m, 1H), 8.54 (br. t, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.22-5.41 (m, 1H), 4.87-4.99 (m, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

Beispiel 4

- 25 N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 58.6 mg (280 μ mol) 1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluoethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 86.9 mg (78% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 594 [M+H]⁺.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.22 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.62-8.71 (m, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.39 (td, 1H), 7.44-7.70 (m, 4H), 6.47 (quintt, 1H), 5.20-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.61-3.80 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 1H).

- 15 67.0 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ m 250x30 mm; Eluent: 40% Iso-Hexan, 60% Iso-Propanol; Temperatur: 23°C; Fluss: 40 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 18.2 mg Diastereomer 1 (Beispiel 5) (99% de), Rt = 6.21 min und 24.0 mg Diastereomer 2 (99% de), Rt = 10.47 min.

- 20 [Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak AZ-3 3 μ m 50x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50% Iso-propanol; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220 nm].

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 11.4 mg (10% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 6 erhalten.

Beispiel 5

- 25 N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluoethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 594 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.22 (d, 1H), 9.06 (br. s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 6.47 (quintt, 1H), 5.22-5.41 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H).

5 **Beispiel 6**

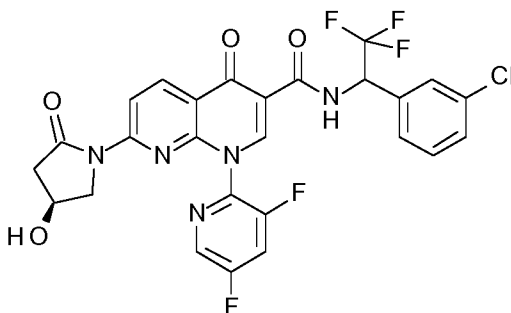
N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 594 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.22 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.56 (br. t, 1H), 8.39 (br. t, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 6.47 (quint, 1H), 5.22-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 2.87-3.04 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H).

Beispiel 7

N-[1-(3-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



15

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 58.6 mg (280 μmol) 1-(3-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μmol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 82.5 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

20

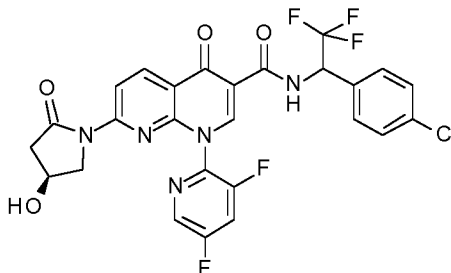
LC-MS (Methode 2): Rt = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 594 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.11 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.62-8.71 (m, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.39 (td, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.47-7.61 (m, 3H), 6.21 (quint, 1H), 5.20-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.62-3.80 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H).

25

Beispiel 8

N-[1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



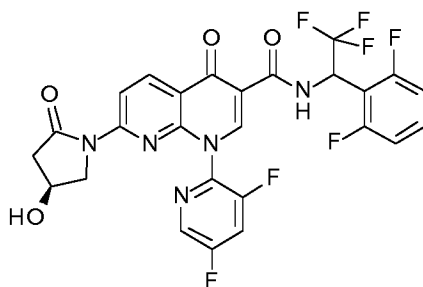
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 58.6 mg (280 μ mol) 1-(4-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, 10 Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 91.4 mg (83% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.10 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.32-8.43 (m, 1H), 7.51-7.66 (m, 4H), 6.12-6.24 (m, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 15 1H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H).

Beispiel 9

N-[1-(2,6-Difluorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 59.0 mg (280 μ mol) 1-(2,6-Difluorphenyl)-2,2,2-trifluorethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, 10 Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 91.4 mg (83% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

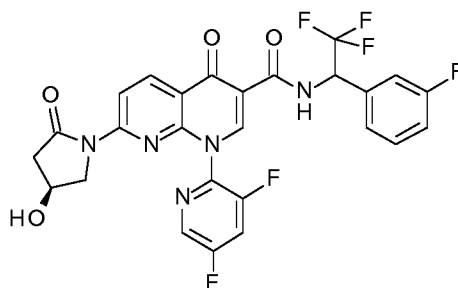
tel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 89.0 mg (80% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 7.64 (quint, 1H), 7.32 (t, 2H), 6.44 (quint, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.62-3.80 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 1H).

Beispiel 10

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[2,2,2-trifluor-1-(3-fluorphenyl)ethyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



10

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 54.0 mg (280 μmol) 2,2,2-Trifluor-1-(3-fluorphenyl)ethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μmol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 80.5 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.97 min; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]⁺.

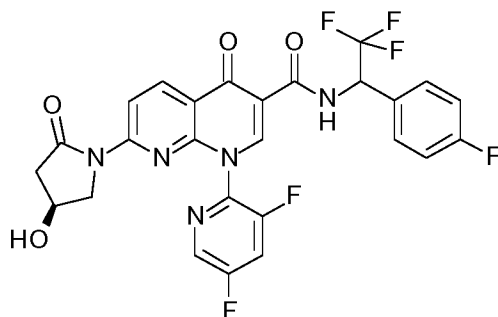
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.10 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63-8.70 (m, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.39 (td, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.31 (br. t, 1H), 6.20 (quint, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.63-3.80 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 2.31-2.45 (m, 1H).

20

Beispiel 11

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[2,2,2-trifluor-1-(4-fluorphenyl)ethyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)

25



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (186 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 54.0 mg (280 μ mol) 2,2,2-Trifluor-1-(4-fluorphenyl)ethanamin in Gegenwart von 85.1 mg (224 μ mol) HATU und 0.10 ml (0.56 mmol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 85.0 mg (79% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.09 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.39 (td, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.16 (quint, 1H), 5.23-5.41 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H).

71.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 25% n-Heptan, 75% Iso-Propanol; Temperatur: 50°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 30.2 mg Diastereomer 1 (99% de) R_t = 14.57 min und 30.2 mg Diastereomer 2 (99% de) R_t = 19.05 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 30% n-Heptan, 70% Iso-Propanol; Temperatur: 50°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm].

- Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 24.5 mg (23% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 12 erhalten.

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 24.6 mg (23% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 13 erhalten.

Beispiel 12

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluor-1-(4-fluorphenyl)ethyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 578$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.09 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.63-8.69 (m, 1H), 8.56 (br t, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 6.16 (quin, 1H), 5.23-5.41 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 1H).

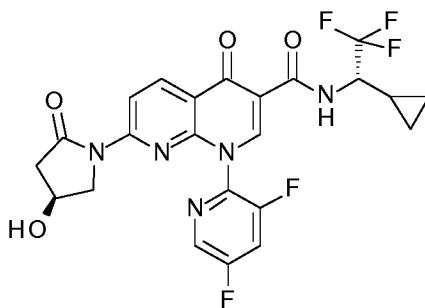
Beispiel 13

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[2,2,2-trifluor-1-(4-fluorphenyl)ethyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 578$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.09 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.52-8.59 (m, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 6.12-6.21 (m, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H).

Beispiel 14

N-[(1*S*)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (218 μ mol) 7-Chlor-*N*-[(1*S*)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 26.4 mg (262 μ mol) (4*S*)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 45.2 mg (327 μ mol) Kaliumcarbonat, 9.80 mg (44.0 μ mol) Palladiumacetat und 25.2 mg (44.0 μ mol) Xantphos in 2.1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 100 mg *N*-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten or-

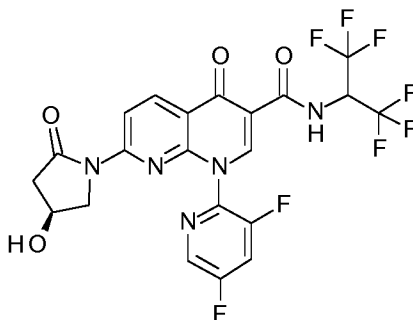
ganischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure gelöst, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 74.6 mg (65% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (MCW_SQ-HSST3-Methode 1): Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.63-8.69 (m, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 5.22-5.41 (m, 1H), 4.42 (sxt, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.29-0.40 (m, 1H).

Beispiel 15

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



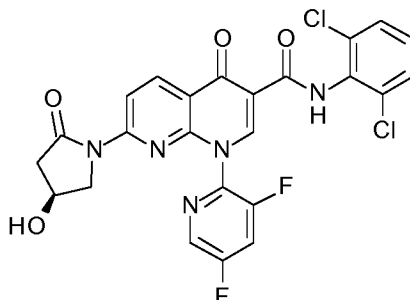
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 18.6 g (38.2 mmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 10A) mit 4.64 g (45.9 mmol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 7.92 g (57.3 mmol) Kaliumcarbonat, 1.72 g (7.64 mmol) Palladiumacetat und 4.42 g (7.64 mmol) Xantphos in 372 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, 15 min nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in Acetonitril gelöst und mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan Gradient) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus wenig Acetonitril umkristallisiert. Es wurden 13.3 g (63% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 552 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.04 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.40 (td, 1H), 6.33-6.45 (m, 1H), 5.24-5.41 (m, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H).

Beispiel 16

N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



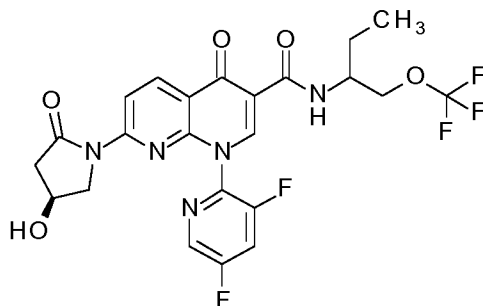
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (125 μ mol) 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 11B) mit 15.1 mg (149 μ mol) (4*S*)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 25.8 mg (187 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.60 mg (24.9 μ mol) Palladiumacetat und 14.4 mg (24.9 μ mol) Xantphos in 0.93 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml Acetonitril und 1 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 16.7 mg (25% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63-8.71 (m, 1H), 8.53-8.61 (m, 1H), 8.34-8.45 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.34-7.44 (m, 1H), 5.22-5.44 (m, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 3.64-3.82 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 2.87-3.06 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H).

Beispiel 17

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1-(trifluormethoxy)butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 148 mg (311 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[1-(trifluormethoxy)butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 12A) mit 31.4 mg (311 μ mol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 64.5 mg (467 μ mol) Kaliumcarbonat, 12.6 mg (56.0 μ mol) Palladiumacetat und 64.8 mg (112 μ mol) Xantphos in 2.6 ml Di-
 5 oxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Essigsäureethyl-
 ester verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Pha-
 se wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck ent-
 fernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure gelöst, durch einen Milli-
 10 porefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lö-
 sungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 42.0 mg (25% d. Th., 100%
 Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H),
 15 8.52 (t, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 4H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.58 (m,
 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 0.95 (td, 3H).

42.0 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere
 getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OZ-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 40% Iso-Hexan,
 60% Ethanol; Temperatur: 24°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 14.2 mg Diastereomer 1 (Beispiel 18) (99%
 20 de) Rt = 6.63 min und 15.1 mg Diastereomer 2 (Beispiel 19) (99% de) Rt = 9.45 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-3 3 μ m 50x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50%
 Ethanol; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40
 25 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 11.5 mg (6.8% d. Th.,
 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 18 erhalten.

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40
 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 11.3 mg (6.7% d. Th.,
 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 19 erhalten.

Beispiel 18

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1-(trifluormethoxy)-butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.38 (ddd, 1H), 5.21-5.41 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 4H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 2.86-3.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.54-1.75 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Beispiel 19

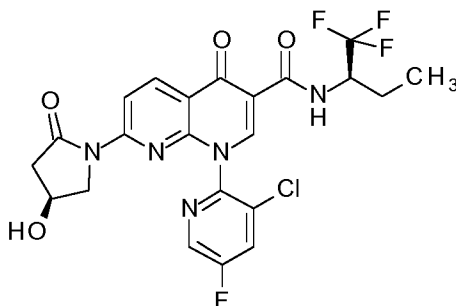
- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1-(trifluormethoxy)-butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H), 8.38 (td, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 4H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 2H), 0.95 (td, 3H).

Beispiel 20

1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



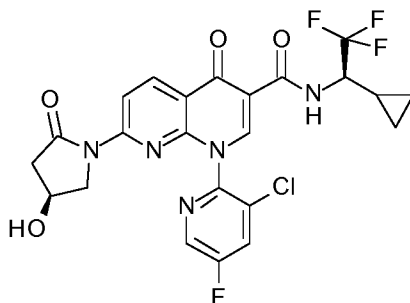
- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (130 μmol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 16C) mit 15.7 mg (155 μmol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 26.9 mg (194 μmol) Kaliumcarbonat, 5.82 mg (26.0 μmol) Palladiumacetat und 15.0 mg (26.0 μmol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 45.4 mg (66% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.49-8.58 (m, 2H), 5.24-5.38 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 21

- 5 1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



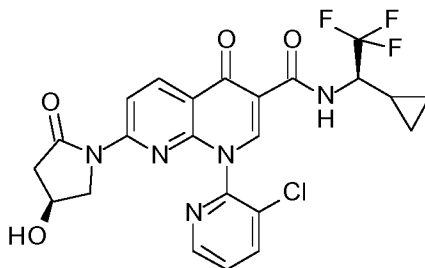
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (126 µmol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 17A) mit 15.3 mg (152 µmol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 26.2 mg (189 µmol) Kaliumcarbonat, 5.67 mg (25.0 µmol) Palladiumacetat und 14.6 mg (25.0 µmol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril wurden 30.1 mg (44% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 15

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.28 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.69-8.79 (m, 2H), 8.49-8.59 (m, 2H), 5.23-5.38 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.64 (ddd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 2.86-3.01 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.30-0.40 (m, 1H).
- 20

Beispiel 22

1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



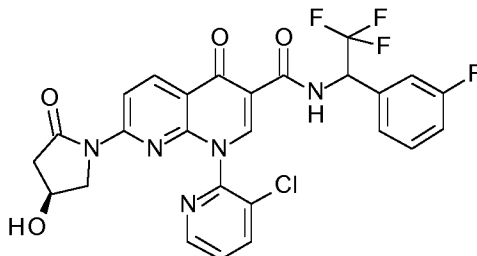
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (131 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 19A) mit 15.9 mg (157 μ mol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 27.2 mg (197 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.89 mg (26.0 μ mol) Palladiumacetat und 15.2 mg (26.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril wurden 34.2 mg (50% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.30 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.67 (ddd, 1H), 8.49-8.57 (m, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 5.24-5.39 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 2.85-3.01 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.30-0.40 (m, 1H).

15 **Beispiel 23**

1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[2,2,2-trifluor-1-(3-fluorphenyl)ethyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 75.0 mg (187 μ mol) 1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 27A) mit 54.2 mg (281 μ mol) 2,2,2-Trifluor-1-(3-fluorphenyl)ethanamin in Gegenwart von 85.4 mg (225 μ mol) HATU und 98 μ l (561 μ mol) DIPEA in 1.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und zweimal mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Das Produkt wurde erneut mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester) gereinigt und 38.6 mg (36% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

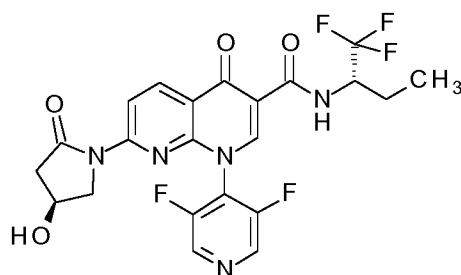
LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 576 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.14 (d, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.62-8.71 (m, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H),

7.27-7.36 (m, 1H), 6.15-6.26 (m, 1H), 5.24-5.38 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 2.85-3.01 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H).

Beispiel 24

- 1-(3,5-Difluorpyridin-4-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

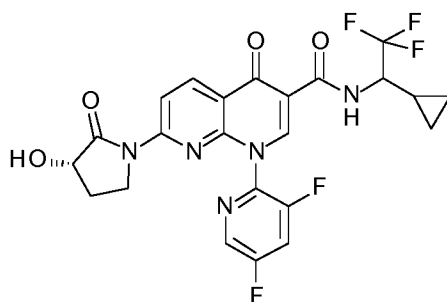


- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 40.0 mg (89.5 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 22C) mit 10.9 mg (107 μ mol) (4S)-4-Hydroxypyrrolidin-2-on in Gegenwart von 18.6 mg (134 μ mol) Kaliumcarbonat, 4.02 mg (18.0 μ mol) Palladiumacetat und 10.4 mg (18.0 μ mol) Xantphos in 3 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit Wasser und Acetonitril versetzt, filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Reprosil, 10 μ m, 125*30 mm, Lösungsmittel: Wasser, Acetonitril, 0.1% Trifluoressigsäure-Gradient) gereinigt und 25.9 mg (54% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- LC-MS (Methode 2): Rt = 1.71 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.07 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.91 (m, 2H), 8.73 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Beispiel 25

- N-[1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3S)-3-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (109 μ mol) 7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

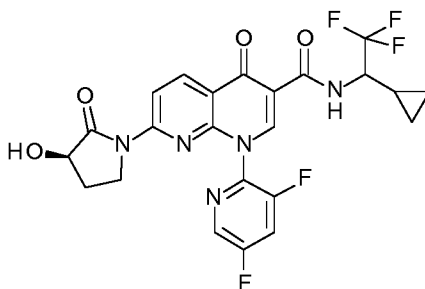
(Beispiel 7A) mit 13.2 mg (131 μ mol) (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-2-on (CAS: 34368-52-0) in Gegenwart von 22.6 mg (163 μ mol) Kaliumcarbonat, 4.89 mg (22.0 μ mol) Palladiumacetat und 12.6 mg (22.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit Wasser und Acetonitril versetzt, filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Das Produkt wurde nochmals mittels Normalphasenchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient) gereinigt und 20.4 mg (36% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 5.91 (dd, 1H), 4.31-4.49 (m, 2H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H), 0.50-0.71 (m, 3H), 0.28-0.40 (m, 1H).

Beispiel 26

N-[1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R)-3-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



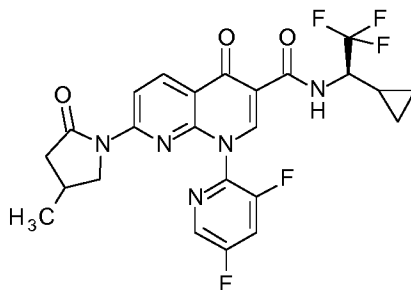
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (109 μ mol) 7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 7A) mit 13.2 mg (131 μ mol) (3R)-3-Hydroxypyrrolidin-2-on (CAS: 77510-50-0) in Gegenwart von 22.6 mg (163 μ mol) Kaliumcarbonat, 4.89 mg (22.0 μ mol) Palladiumacetat und 12.6 mg (22.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit Wasser und Acetonitril versetzt, filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Das Produkt wurde nochmals mittels Normalphasenchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient) gereinigt und 18.9 mg (32% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.31-8.42 (m, 1H), 5.92 (dd, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.20-1.26 (m, 1H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.25-0.42 (m, 1H).

Beispiel 27

- 5 N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 150 mg (327 μmol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid
 10 (Beispiel 8A) mit 35.8 mg (343 μmol, 95% Reinheit) 4-Methylpyrrolidin-2-on in Gegenwart von 67.8 mg (490 μmol) Kaliumcarbonat, 13.2 mg (59.0 μmol) Palladiumacetat und 68.1 mg (118 μmol) Xantphos in 2.9 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit Wasser, Ameisensäure und Acetonitril versetzt, filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser,
 15 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 43.2 mg (25% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.34-8.45 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.22-2.47 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 1H), 1.03 (dd, 3H), 0.51-0.72 (m, 3H), 0.29-0.40 (m, 1H).

- 20 43.2 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak ID 5 μm 20x250 mm; Eluent: 60% Iso-Hexan, 40% Ethanol; Temperatur: 30°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

- Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 17.0 mg (9.8% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 1 (Beispiel 28) (99% de) Rt = 12.44 min, und 16.0 mg (9.3% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Beispiel 29) (99% de) Rt = 14.26 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak ID 5 μm 250x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50% Ethanol; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 28

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33-8.44 (m, 1H), 4.42 (sxt, 1H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.22-2.48 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 1H), 1.04 (dd, 3H), 0.51-0.72 (m, 3H), 0.29-0.40 (m, 1H).

Beispiel 29

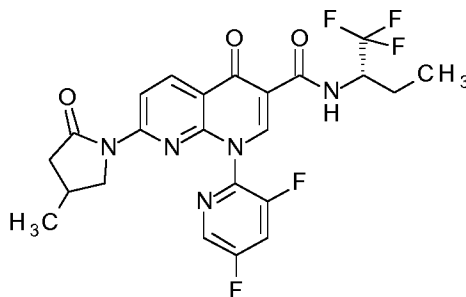
- 10 N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33-8.45 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.22-2.47 (m, 2H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.03 (dd, 3H), 0.50-0.72 (m, 3H), 0.28-0.40 (m, 1H).

- 15 **Beispiel 30**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



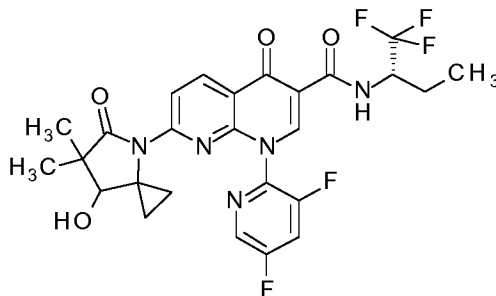
- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 150.0 mg (336 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 36.8 mg (353 μmol, 95% Reinheit) 4-Methylpyrrolidin-2-on in Gegenwart von 69.6 mg (504 μmol) Kaliumcarbonat, 13.6 mg (60.0 μmol) Palladiumacetat und 69.9 mg (121 μmol) Xantphos in 3 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit Wasser, Ameisensäure und Acetonitril versetzt, filtriert und die Rohlösung zweimal mittels präparativer
- 25 HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 39.2 mg (23% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 1H), 2.74 (td, 1H), 2.23-2.47 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 0.93-1.09 (m, 6H).

Beispiel 31

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6,6-dimethyl-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-4-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



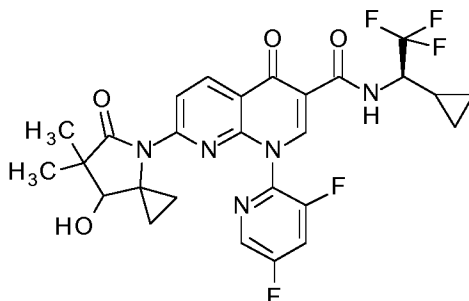
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 36.0 mg (80.5 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 10 5A) mit 15.0 mg (96.7 μmol) 7-Hydroxy-6,6-dimethyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-on (Beispiel 1D) in Gegenwart von 16.7 mg (121 μmol) Kaliumcarbonat, 3.62 mg (16.1 μmol) Palladiumacetat und 9.32 mg (16.1 μmol) Xantphos in 0.6 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wässriger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Acetonitril, Wasser und Ameisensäure gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 20 12.5 mg (27% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.07 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.65-8.75 (m, 2H), 8.43-8.53 (m, 1H), 8.14 (t, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.69-4.85 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.88-1.05 (m, 5H), 0.36-0.75 (m, 2H).

25 Beispiel 32

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6,6-dimethyl-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)

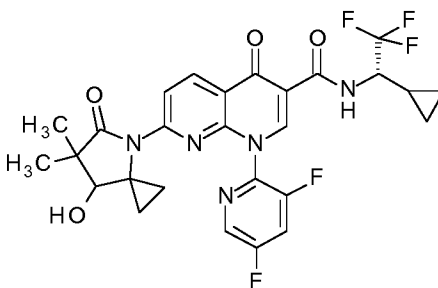


- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 24.6 mg (53.7 μ mol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 8A) mit 10.0 mg (64.4 μ mol) 7-Hydroxy-6,6-dimethyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-on (Beispiel 1D) in Gegenwart von 11.1 mg (80.5 μ mol) Kaliumcarbonat, 2.14 mg (10.7 μ mol) Palladiumacetat und 6.21 mg (10.7 μ mol) Xantphos in 0.4 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wässriger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 5.20 mg (16% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- LC-MS (Methode 2): Rt = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (dd, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65-8.75 (m, 2H), 8.42-8.52 (m, 1H), 8.14 (t, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.41 (sxt, 1H), 3.42-3.58 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95-1.06 (m, 2H), 0.31-0.73 (m, 6H).

Beispiel 33

- N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6,6-dimethyl-5-oxo-4-azaspiro[2.4]hept-4-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)

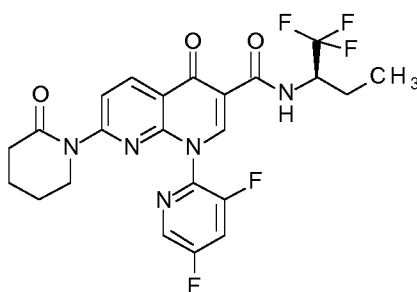


- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 30.0 mg (65.4 μ mol) 7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 12.2 mg (78.5 μ mol) 7-Hydroxy-6,6-dimethyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-on (Beispiel 1D) in Gegenwart von 13.6 mg (98.1 μ mol) Kaliumcarbonat, 2.94 mg (13.1 μ mol) Palladiumacetat und 7.57 mg (13.1 μ mol) Xantphos in 0.5 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wässriger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Acetonitril, Wasser und Ameisensäure gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 20.4 mg (52% d. Th., 97% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- LC-MS (Methode 2): Rt = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (br. dd, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65-8.75 (m, 2H), 8.43-8.53 (m, 1H), 8.14 (t, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.13-1.20 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.89-1.06 (m, 2H), 0.29-0.75 (m, 6H).

Beispiel 34

- 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxopiperidin-1-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



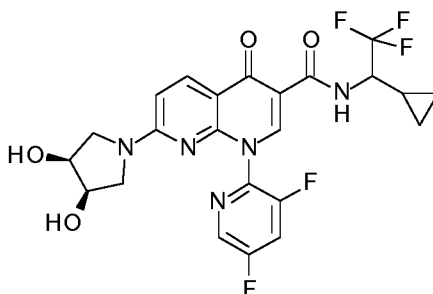
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 25.0 mg (56.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 6.66 mg (67.0 μ mol) Piperidin-2-on in Gegenwart von 11.6 mg (84.0 μ mol) Kaliumcarbonat, 2.51 mg (11.0 μ mol) Palladiumacetat und 6.48 mg (11.0 μ mol) Xantphos in 0.5 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 15.9 mg (56% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.06 min; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.10 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59-8.69 (m, 2H), 8.38 (ddd, 1H), 8.16 (d, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 3.47-3.63 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 5H), 0.92-1.04 (m, 3H).

5 **Beispiel 35**

N-[1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



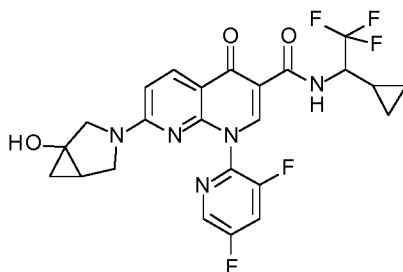
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (109 µmol) 7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 7A) mit 18.3 mg (131 µmol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol Hydrochlorid in Gegenwart von 66.0 µl (381 µmol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 43 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58-8.65 (m, 1H), 8.24-8.39 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.40 (sxt, 1H), 3.97-4.19 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 2.93-3.13 (m, 1H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.47-0.71 (m, 3H), 0.28-0.39 (m, 1H).

Beispiel 36

N-[1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



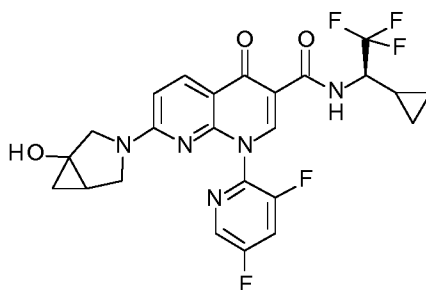
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 60.0 mg (131 μ mol) 7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 7A) mit 21.3 mg (157 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 79.7 μ l (458 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 48 mg (70% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.52 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.24-8.43 (m, 2H), 6.68-6.85 (m, 1H), 5.91-6.12 (m, 1H), 4.39 (sxt, 1H), 3.34-3.95 (m, 3H), 3.05-3.27 (m, 1H), 1.49-1.71 (m, 1H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.97-1.10 (m, 1H), 0.27-0.70 (m, 5H).

Beispiel 37

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 89.0 mg (194 μ mol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 8A) mit 34.7 mg (233 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 118 μ l (679 μ mol) DIPEA in 0.81 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 60 mg (59% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.52 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.23-8.44 (m, 2H), 6.68-6.85 (m, 1H), 5.89-6.13 (m, 1H), 4.39 (sxt, 1H), 3.35-3.96 (m, 3H), 3.04-3.26 (m, 1H), 1.49-1.71 (m, 1H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 1H), 0.26-0.71 (m, 5H).

- 5 60.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak AS-H 5 µm 250x20 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Iso-Propanol + 0.2% DEA; Temperatur: 23°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 270 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 15.5 mg Diastereomer 1 (99% de) Rt = 7.52 min und 19.2 mg (96% de) Diastereomer 2 Rt = 11.03 min.

- 10 [Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak AS-3 3 µm 50x4.6 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Iso-propanol + 0.2% DEA; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220 nm].

Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 10.0 mg (10% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 38 erhalten.

- 15 Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 9.5 mg (9% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 39 erhalten.

Beispiel 38

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-

- 20 azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.52 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.24-8.43 (m, 2H), 6.68-6.85 (m, 1H), 5.90-6.12 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 3.37-3.97 (m, 3H), 3.06-3.26 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.97-1.11 (m, 1H), 0.28-0.70 (m, 5H).

- 25 **Beispiel 39**

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-

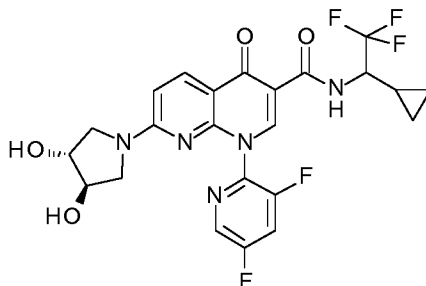
azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

- 30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.52 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.24-8.44 (m, 2H), 6.68-6.84 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 4.39 (sxt, 1H), 3.39-3.96 (m, 3H), 3.06-3.27 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.97-1.10 (m, 1H), 0.28-0.70 (m, 5H).

Beispiel 40

N-[1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



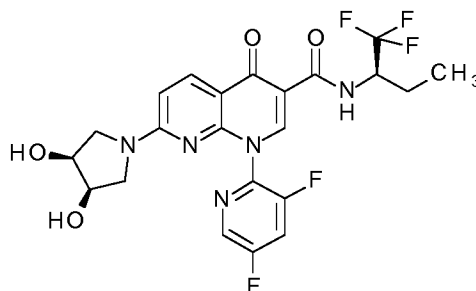
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (109 μ mol) 7-Chlor-N-[1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 7A) mit 18.3 mg (131 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 66.0 μ l (381 μ mol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 38.3 mg (67% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24-8.38 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.03-5.31 (m, 2H), 4.40 (sxt, 1H), 3.88-4.09 (m, 2H), 3.62 (ddd, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.01-3.27 (m, 2H), 1.16-1.27 (m, 1H), 0.47-0.70 (m, 3H), 0.28-0.39 (m, 1H).

Beispiel 41

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (112 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 18.7 mg (134 μ mol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 68.0 μ l (392 μ mol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Was-

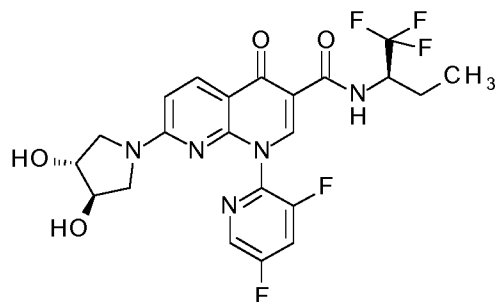
ser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 51.9 mg (90% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.30-8.39 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.93-3.13 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.57-1.71 (m, 1H), 0.92-1.03 (m, 3H).

Beispiel 42

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



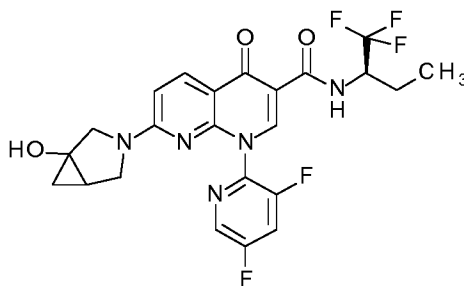
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (112 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 18.7 mg (134 µmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 68.0 µl (392 µmol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 52.3 mg (91% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.01-5.32 (m, 2H), 4.66-4.83 (m, 1H), 3.86-4.11 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 1H), 0.97 (dd, 3H).
- 25

Beispiel 43

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomergemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (112 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 18.2 mg (134 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 66.0 μ l (392 μ mol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 42.9 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.38 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.23-8.44 (m, 2H), 6.67-6.84 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 4.67-4.82 (m, 1H), 3.35-3.96 (m, 3H), 3.04-3.27 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 2H), 0.90-1.10 (m, 4H), 0.35-0.50 (m, 1H).

31.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 75% Iso-Hexan, 25% Iso-Propanol + 0.2% DEA; Temperatur: 45°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 14.0 mg Diastereomer 1 (99% de) Rt = 11.78 min und 14.0 mg (99% de) Diastereomer 2 Rt = 15.10 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250x4.6 mm; Eluent: 75% Iso-Hexan, 25% Iso-propanol + 0.2% DEA; Temperatur: 45°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 235nm].

Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 9.4 mg (16% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 44 erhalten.

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 9.2 mg (16% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 45 erhalten.

Beispiel 44

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.38 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.22-8.44 (m, 2H), 6.68-6.84 (m, 1H), 5.89-6.12 (m, 1H), 4.67-4.81 (m, 1H), 3.34-3.95 (m, 3H), 3.05-3.26 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 2H), 0.90-1.10 (m, 4H), 0.35-0.51 (m, 1H).

5 Beispiel 45

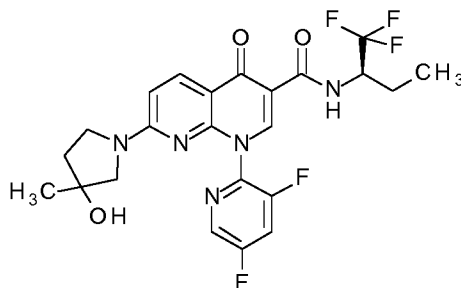
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.38 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.23-8.44 (m, 2H), 6.68-6.85 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 1H), 3.39-3.95 (m, 3H), 3.07-3.20 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.50-1.72 (m, 2H), 0.89-1.10 (m, 4H), 0.35-0.50 (m, 1H).

Beispiel 46

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



15

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (112 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 18.5 mg (134 μmol) 3-Methylpyrrolidin-3-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 68.0 μl (392 μmol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 49.4 mg (86% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

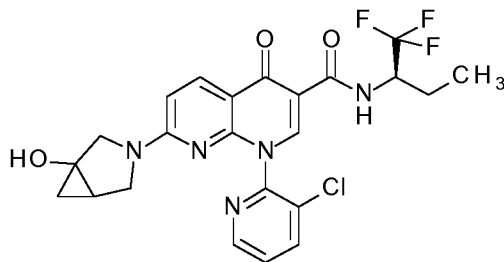
20

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.22-8.39 (m, 2H), 6.67-6.82 (m, 1H), 4.67-4.95 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.87-3.28 (m, 2H), 1.56-1.99 (m, 4H), 1.21-1.37 (m, 3H), 0.91-1.02 (m, 3H).

Beispiel 47

1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



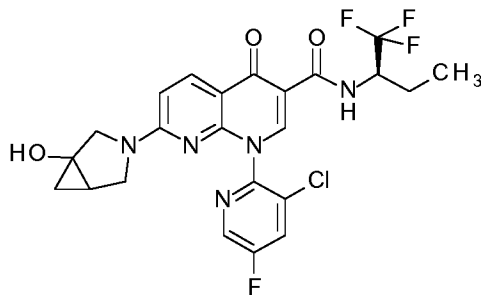
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 100 mg (225 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 18C) mit 36.5 mg (270 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 137 μ l (786 μ mol) DIPEA in 1 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 90.8 mg (80% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 508 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.59-8.67 (m, 1H), 8.28 (br. d, 2H), 7.67-7.77 (m, 1H), 6.67-6.82 (m, 1H), 5.87-6.10 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 1H), 3.58-3.94 (m, 1H), 3.36-3.57 (m, 2H), 2.94-3.19 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.47-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, 4H), 0.39 (t, 1H).

Beispiel 48

1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



- 20 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (151 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 16C) mit 24.6 mg (181 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 92.0 μ l (529 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Millipore-

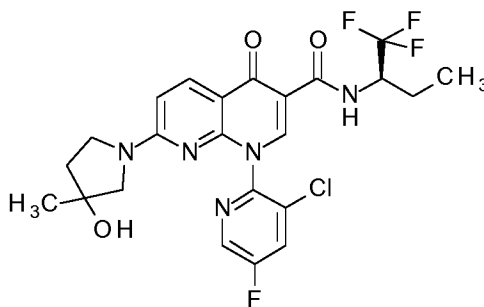
filter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 60.5 mg (76% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.68-8.76 (m, 1H), 8.45-8.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.68-6.81 (m, 1H), 5.89-6.11 (m, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 3.59-3.93 (m, 1H), 3.35-3.58 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.49-1.70 (m, 2H), 0.94-1.07 (m, 4H), 0.40 (br. t, 1H).

Beispiel 49

- 10 1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-7-[3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (151 µmol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

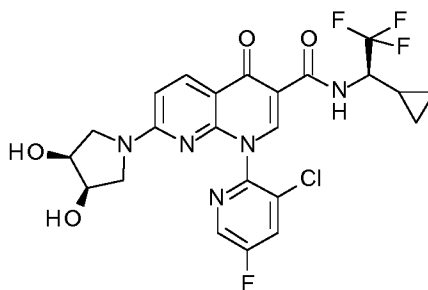
- 15 (Beispiel 16C) mit 25.0 mg (181 µmol) 3-Methylpyrrolidin-3-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 92.0 µl (529 µmol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 71.6 mg (90% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 8.68-8.76 (m, 1H), 8.45-8.55 (m, 1H), 8.27 (t, 1H), 6.66-6.79 (m, 1H), 4.67-4.91 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 2.84-3.40 (m, 3H), 1.58-1.96 (m, 4H), 1.19-1.36 (m, 3H), 0.97 (t, 3H).

- 25 **Beispiel 50**

1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



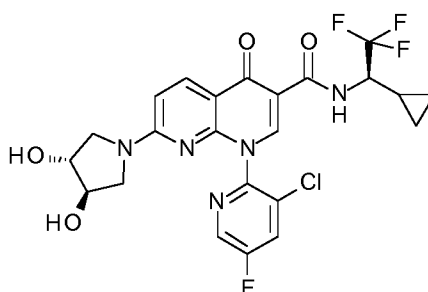
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (84.2 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 17A) mit 14.1 mg (101 μ mol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 51.0 μ l (295 μ mol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 40.2 mg (88% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.58 (dd, 1H), 8.76-8.84 (m, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.84-5.10 (m, 2H), 4.31-4.47 (m, 1H), 3.92-4.19 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 1H), 0.46-0.71 (m, 3H), 0.27-0.39 (m, 1H).

Beispiel 51

15 1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



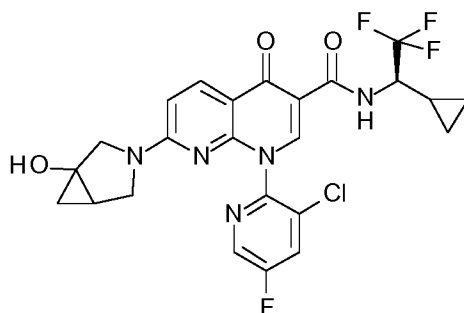
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (84.2 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 17A) mit 14.1 mg (101 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 51.0 μ l (295 μ mol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 39.4 mg (86% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.59 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.50 (dt, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.04-5.29 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.61 (td, 1H), 3.12-3.39 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 1.14-1.27 (m, 1H), 0.46-0.71 (m, 3H), 0.29-0.39 (m, 1H).

5 **Beispiel 52**

1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomeren-gemisch)



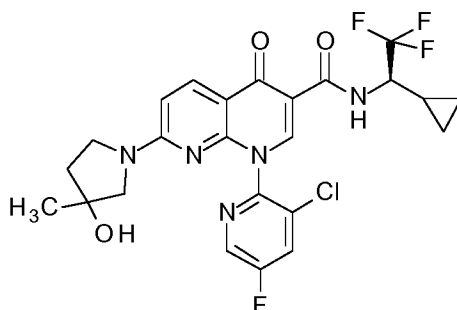
- 10 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (147 μmol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 17A) mit 24.0 mg (177 μmol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 90.0 μl (516 μmol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Millipore-
15 filter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 62.4 mg (78% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.44-8.58 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.68-6.82 (m, 1H), 5.89-6.11 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 3.59-3.94 (m, 1H), 3.38-3.56 (m, 1.5H), 2.99-3.28 (m, 1.5H), 1.49-1.70 (m, 1H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.96-1.08 (m, 1H), 0.48-0.70 (m, 3H), 0.29-0.44 (m, 2H).

Beispiel 53

- 25 1-(3-Chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomere-ngemisch)



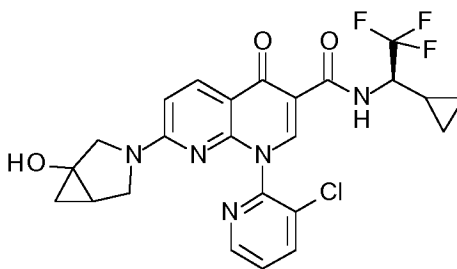
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (147 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlor-5-fluorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 17A) mit 24.3 mg (177 μ mol) 3-Methylpyrrolidin-3-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 90.0 μ l (516 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 71.7 mg (90% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.60 (dd, 1H), 8.79 (br. s, 1H), 8.66-8.75 (m, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.27 (t, 1H), 6.65-6.80 (m, 1H), 4.73-4.91 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 1H), 2.84-3.27 (m, 2H), 1.71-1.96 (m, 2H), 1.15-1.36 (m, 4H), 0.46-0.71 (m, 3H), 0.29-0.39 (m, 1H).

15 **Beispiel 54**

1-(3-Chlorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (153 μ mol) 7-Chlor-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 19A) mit 24.9 mg (184 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 93.0 μ l (536 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40

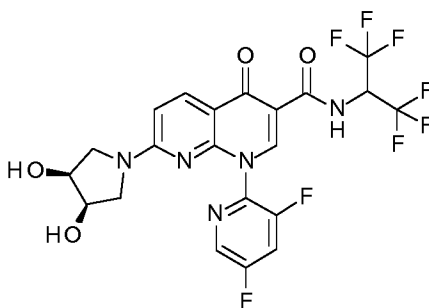
mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 61.5 mg (77% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.66-7.77 (m, 1H), 6.66-6.82 (m, 1H), 5.86-6.11 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H), 3.57-3.94 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 1H), 2.90-3.29 (m, 2H), 1.46-1.69 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 1H), 0.47-0.71 (m, 3H), 0.28-0.45 (m, 2H).

Beispiel 55

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



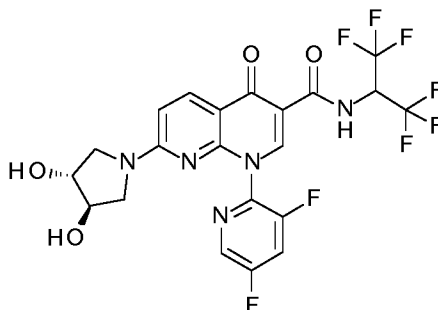
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (82.2 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 10A) mit 13.8 mg (98.6 μmol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 50.0 μl (288 μmol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 35.6 mg (78% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.40 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59-8.66 (m, 1H), 8.25-8.41 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.25-6.40 (m, 1H), 4.87-5.12 (m, 2H), 3.96-4.20 (m, 2H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 2.92-3.13 (m, 1H).

Beispiel 56

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



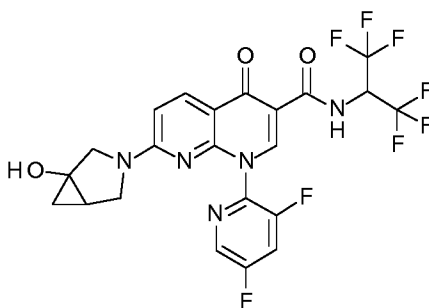
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (82.2 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 10A) mit 13.8 mg (98.6 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 50.0 μ l (288 μ mol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 39.3 mg (86% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.71 min; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.41 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.26-6.39 (m, 1H), 5.04-5.32 (m, 2H), 3.88-4.09 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.02-3.29 (m, 2H).

Beispiel 57

15 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 70.0 mg (144 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 10A) mit 23.4 mg (173 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 88.0 μ l (503 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungs-

20

mittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 56.1 mg (71% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 8.25-8.46 (m, 2H), 6.71-6.87 (m, 1H), 6.26-6.40 (m, 1H), 5.91-6.13 (m, 1H), 3.39-3.98 (m, 3H), 3.06-3.27 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 1H), 0.97-1.11 (m, 1H), 0.36-0.51 (m, 1H).

43.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Ethanol; Temperatur: 23°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 17.2 mg Diastereomer 1 (99% de) Rt = 7.50 min und 18.2 mg (99% de) Diastereomer 2 Rt = 10.30 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak IA-3 3 µm 50x4.6 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Ethanol; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 11.0 mg (14% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 58 erhalten.

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 15.0 mg (19% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 59 erhalten.

20 **Beispiel 58**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58-8.68 (m, 1H), 8.25-8.44 (m, 2H), 6.72-6.86 (m, 1H), 6.27-6.39 (m, 1H), 5.92-6.12 (m, 1H), 3.38-3.95 (m, 3H), 3.07-3.25 (m, 1H), 1.51-1.70 (m, 1H), 0.97-1.11 (m, 1H), 0.37-0.50 (m, 1H).

Beispiel 59

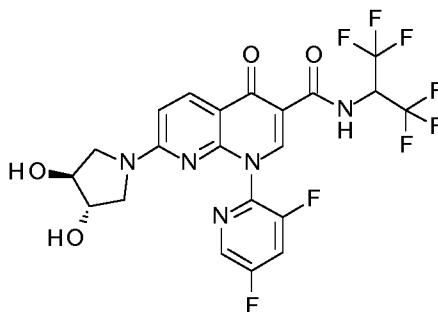
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 8.25-8.45 (m, 2H), 6.71-6.87 (m, 1H), 6.26-6.40 (m, 1H), 5.91-6.14 (m, 1H), 3.40-3.97 (m, 3H), 3.07-3.26 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 1H), 0.96-1.11 (m, 1H), 0.36-0.51 (m, 1H).

Beispiel 60

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (82.2 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

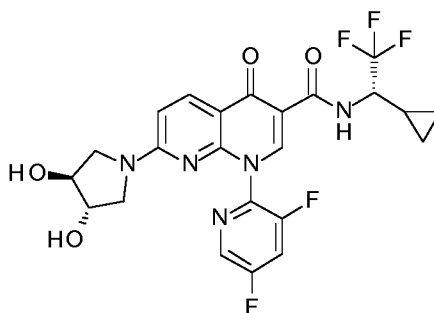
- 10 (Beispiel 10A) mit 10.2 mg (98.6 μmol) (3S,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 50.0 μl (288 μmol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 38.3 mg (84% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.71 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.41 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.25-6.39 (m, 1H), 5.04-5.33 (m, 2H), 3.88-4.10 (m, 2H), 3.63 (ddd, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H).

20 Beispiel 61

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



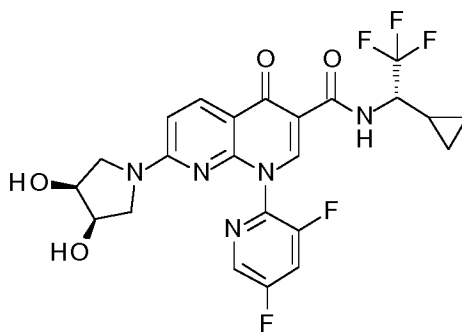
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 20.0 mg (43.6 μ mol) 7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 7.30 mg (52.0 μ mol) (3S,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 27.0 μ l (153 μ mol) DIPEA in 0.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 11.7 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.02-5.32 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.62 (ddd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.47-0.71 (m, 3H), 0.29-0.39 (m, 1H).

Beispiel 62

- N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 20.0 mg (43.6 μ mol) 7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 7.30 mg (52.0 μ mol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 27.0 μ l (153 μ mol) DIPEA in 0.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 15.9 mg (69% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

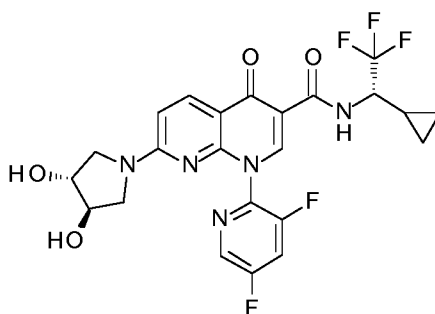
LC-MS (Methode 2): Rt = 1.64 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 1H), 8.30-8.38 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.86-5.11 (m, 2H), 4.40 (sxt, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.96-4.08 (m,

1H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 1H), 0.47-0.70 (m, 3H), 0.28-0.39 (m, 1H).

Beispiel 63

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxy-
5 pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



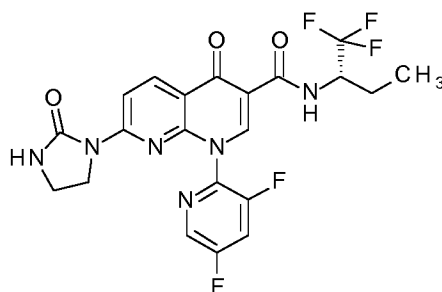
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 20.0 mg (43.6 μ mol) 7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 7.30 mg (52.0 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von
10 27.0 μ l (153 μ mol) DIPEA in 0.2 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 18.1 mg (79% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.04-5.30 (m, 2H), 4.40 (sxt, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.48-0.70 (m, 3H), 0.29-0.40 (m, 1H).

20 Beispiel 64

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



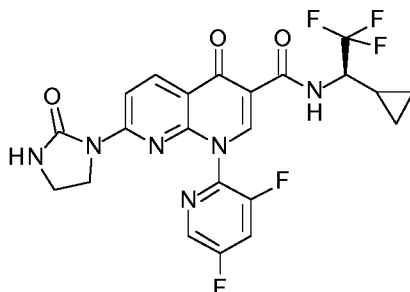
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (134 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 57.8 mg (671 μ mol) Imidazolidin-2-on in Gegenwart von 65.6 mg (201 μ mol) Cäsiumcarbonat, 1.51 mg (6.72 μ mol) Palladiumacetat und 7.77 mg (13.4 μ mol) Xantphos in 5 ml Dioxan bei 80°C zur
5 Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt und mit 2 ml Chloroform und 0.5 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Roh-
produkt wurde in etwas Wasser, Acetonitril und Ameisensäure gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 19.8 mg (30% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.69-4.84 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 1H), 0.92-1.03 (m, 3H).

15 **Beispiel 65**

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



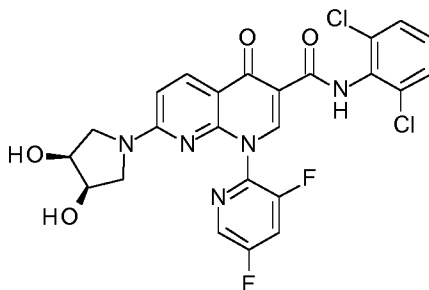
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (131 μ mol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 8A) mit 56.3 mg (654 μ mol) Imidazolidin-2-on in Gegenwart von 63.9 mg (196 μ mol) Cäsiumcarbonat, 1.47 mg (6.54 μ mol) Palladiumacetat und 7.57 mg (13.1 μ mol) Xantphos in 5 ml Dioxan bei 100°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in etwas Wasser, Acetonitril und Ameisensäure gelöst und mittels präparativer
20 HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 30.3 mg (46% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.82 min; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.34 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28-8.37 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 1H), 0.49-0.72 (m, 3H), 0.29-0.41 (m, 1H).

Beispiel 66

- 5 N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



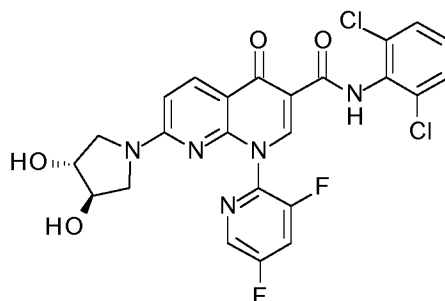
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (125 µmol) 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 11B) mit
 10 20.9 mg (149 µmol) (3R,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 25.8 mg (187 µmol) Kaliumcarbonat, 5.59 mg (24.9 µmol) Palladiumacetat und 14.4 mg (24.9 µmol) Xantphos in 0.9 ml Di-
 oxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wäss-
 riger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung
 15 wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureet-
 hylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester
 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
 das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml Acetonitril und
 1 ml DMSO gelöst, mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lö-
 sungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 7.10 mg (10% d. Th., 100% Rein-
 20 heit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.89-5.13 (m, 2H), 3.98-4.20 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.96-3.21 (m, 2H).

25 Beispiel 67

N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



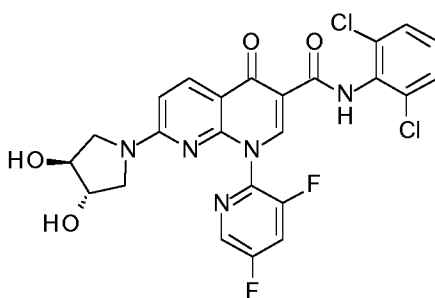
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (125 μ mol) 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 11B) mit 20.9 mg (149 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 25.8 mg (187 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.59 mg (24.9 μ mol) Palladiumacetat und 14.4 mg (24.9 μ mol) Xantphos in 0.9 ml Di-
 5 oxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wässriger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester
 10 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml Acetonitril und 1 ml DMSO gelöst, mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 6.70 mg (10% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.94 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.05-5.32 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.04-3.27 (m, 2H).

Beispiel 68

20 N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 35.9 mg (74.5 μ mol) 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 11B) mit

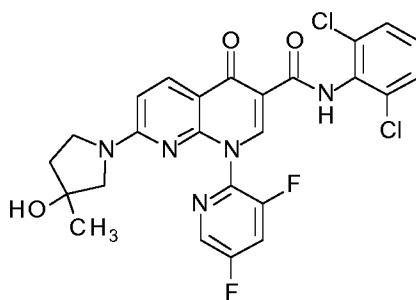
12.5 mg (89.4 μ mol) (3S,4S)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 45.0 μ l (261 μ mol) DIPEA in 0.37 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 19.6 mg (48% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.94 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.04-5.33 (m, 2H), 3.90-4.13 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.04-3.28 (m, 2H).

10 **Beispiel 69**

N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



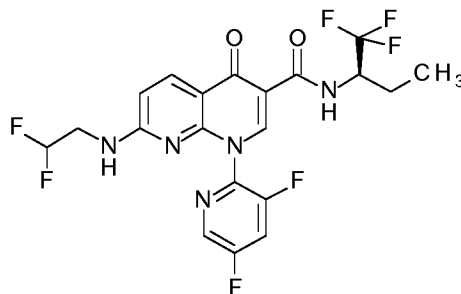
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (208 μ mol) 7-Chlor-N-(2,6-dichlorphenyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 11B) mit 34.3 mg (249 μ mol) 3-Methylpyrrolidin-3-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 43.0 mg (311 μ mol) Kaliumcarbonat, 9.32 mg (41.5 μ mol) Palladiumacetat und 24.0 mg (41.5 μ mol) Xantphos in 1.6 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt, dann mit 1M wässriger Salzsäure angesäuert, mit 100 mg N-Acetylcystein versetzt und 15 min nachgerührt. Die Mischung wurde dann mit 15 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml Acetonitril und 1 ml DMSO gelöst und zweimal mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Anschließend wurden die Produktfraktionen vereinigt, eingeeengt und das Rohprodukt nochmals mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan Gradient) gereinigt und 16.9 mg (15% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (br. d, 1H), 8.33 (t, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.33-7.43 (m, 1H), 6.70-6.85 (m, 1H), 4.74-4.96 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.93-3.25 (m, 1H), 1.68-2.00 (m, 2H), 1.12-1.38 (m, 4H).

Beispiel 70

- 5 7-[(2,2-Difluorethyl)amino]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



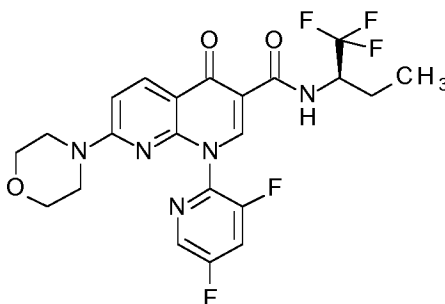
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 5.44 mg (67.0 μmol) 2,2-Difluorethanamin in Gegenwart von 34.0 μl (196 μmol) DIPEA in 0.4 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurden 2,2-Difluorethanamin und DIPEA nachgegeben und 3h bei 50°C nachgerührt. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 21.9 mg (80% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.38 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.30-8.44 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.62-6.00 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 1H), 3.36-3.55 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 0.91-1.03 (m, 3H).

20 Beispiel 71

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(morpholin-4-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



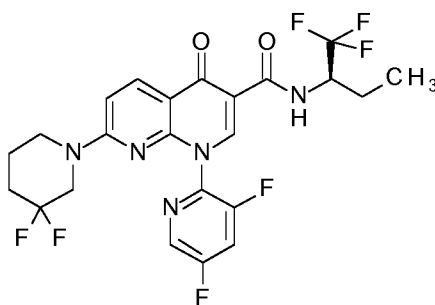
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 6.0 μL (67.0 μmol) Morpholin in Gegenwart von 34.0 μL (196 μmol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 22.9 mg (80% d. Th., 97% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.25-8.38 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.66-4.83 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 4H), 3.40-3.53 (m, 4H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 0.89-1.03 (m, 3H).

Beispiel 72

7-(3,3-Difluorpiperidin-1-yl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



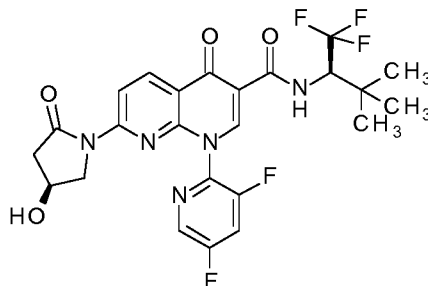
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 10.6 mg (67.1 μmol) 3,3-Difluorpiperidin-Hydrochlorid in Gegenwart von 34.0 μL (196 μmol) DIPEA in 0.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 27.0 mg (91% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.28-8.44 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.67-4.83 (m, 1H), 3.78-3.99 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.57-1.72 (m, 3H), 0.91-1.04 (m, 3H).

Beispiel 73

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



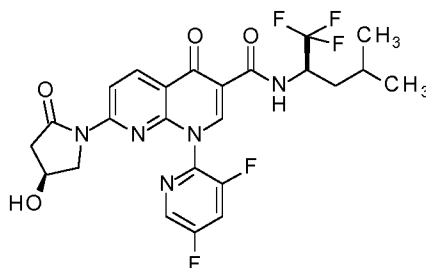
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 70.0 mg (174 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 32.4 mg (209 μ mol) (2R)-1,1,1-Trifluor-3,3-dimethylbutan-2-amin in Gegenwart von 79.4 mg (209 μ mol) HATU und 91.0 μ l (522 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter
- 10 filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 76.7 mg (82% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.48 (br. d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.54 (br. dd, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.66 (quint, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 2.89- 3.02 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.10 (br. s, 9H).
- 15

Beispiel 74

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 70.0 mg (174 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 32.4 mg (209 μ mol) (2R)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 79.4 mg (209 μ mol) HATU und 91.0 μ l (522 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch

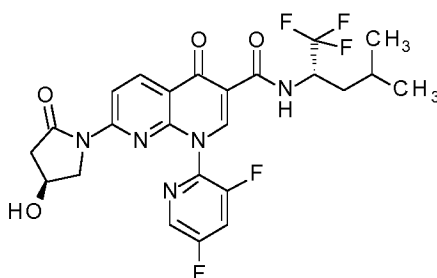
wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 78.0 mg (83% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 2): Rt = 2.01 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.10 (br. d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65-8.72 (m, 2H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.24-5.40 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H), 0.95 (br. dd, 3H), 0.90 (br. t, 3H).

10 **Beispiel 75**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



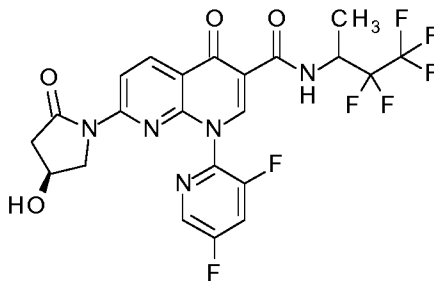
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 70.0 mg (174 µmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 32.4 mg (209 µmol) (2S)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 79.4 mg (209 µmol) HATU und 91.0 µl (522 µmol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 77.1 mg (82% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.10 (br. dd, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.66 (br. dd, 1H), 8.54 (br. dd, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 0.95 (br. dd, 3H), 0.89 (br. t, 3H).

Beispiel 76

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 125.0 mg (311 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 74.4 mg (373 μ mol) (2S)-3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-amin-Hydrochlorid (Beispiel 28B, Racemat) in Gegenwart von 142 mg (373 μ mol) HATU und 0.22 ml (1.24 mmol) DIPEA in 1.25 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 119 mg (70% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.24 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 1.42 (br. d, 3H).

107 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan; 50% Isopropanol; Temperatur: 50°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 37 mg (22% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 77 (Diastereomer 1, 99% de) R_t = 5.29 min und 42 mg (25% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 78 (Diastereomer 2, 99% de) R_t = 6.21 min.

20 [Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-H 5 μ m 250x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50% Isopropanol; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 77

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

25 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.78 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.24 (br d, 1H), 9.04-9.07 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.54 (br t, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 5.22-5.39 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 1.42 (br d, 3H).

Beispiel 78

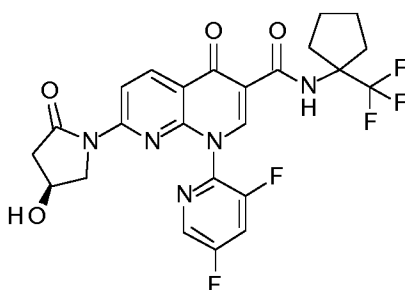
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 548$ [M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.24 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.54 (br t, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.24-5.41 (m, 1H), 4.99-5.13 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.41 (br d, 3H).

Beispiel 79

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1-(trifluormethyl)cyclopentyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



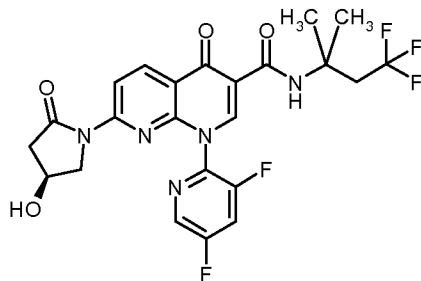
- 15 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 70.0 mg (174 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 39.6 mg (209 μ mol) 1-(Trifluormethyl)cyclopentanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 79.4 mg (209 μ mol) HATU und 121 μ l (696 μ mol) DIPEA in 0.7 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 77.8 mg (83% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 20 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 538$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.50-8.56 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 5.23-5.40 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H).

Beispiel 80

- 25 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-(4,4,4-trifluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



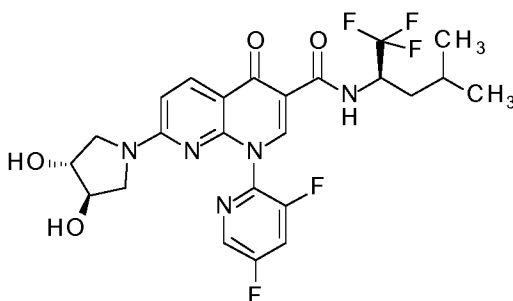
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (124 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 26.5 mg (149 μ mol) 4,4,4-Trifluor-2-methylbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 56.7 mg (149 μ mol) HATU und 65.0 μ l (373 μ mol) DIPEA in 0.48 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 33.8 mg (52% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.64-8.67 (m, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 5.37 (br. d, 0.5H), 5.25 (br. d, 0.5H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

Beispiel 81

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



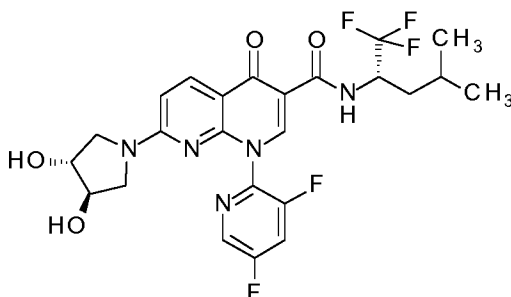
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 13.8 mg (89.0 μ mol) (2R)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μ mol) HATU und 39.0 μ l (223 μ mol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 27.6 mg (69% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (dd, 1H), 8.82 (br. s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.27 (d, 0.5H), 5.19 (t, 1H), 5.07 (d, 0.5H), 4.77-4.89 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H),
 5 1.62-1.72 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 0.86-0.97 (m, 6H).

Beispiel 82

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



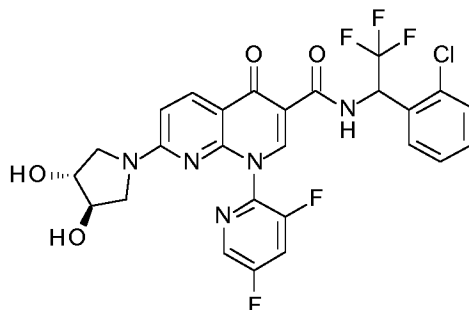
- 10 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 13.8 mg (89.0 μmol) (2S)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μmol) HATU und 39.0 μl (223 μmol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter fil-
- 15 triert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm , 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 26.4 mg (66% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.42 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.61 (br. t, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.99-5.36 (m, 2H), 4.78-4.89 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.48-3.70 (m, 1H), 3.19-3.39 (m, 1H, unter dem Wasser Signal), 3.02-3.17 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.03 (br. d, 1H), 0.86-0.98 (m, 6H).

Beispiel 83

- 25 N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 18.7 mg (89.0 μ mol) (1S)-1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluoethanamin in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μ mol) HATU und 39.0 μ l (223 μ mol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 32.5 mg (74% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.52-11.58 (m, 1H), 8.79-8.86 (m, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H), 8.26-8.38 (m, 2H), 7.45-7.67 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.24-5.30 (m, 0.5H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.03-5.10 (m, 0.5H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H).

28.7 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 30% *n*-Heptan, 70% Ethanol; Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.)

Man erhielt in der Reihenfolge der Elution von der Säule 13.8 mg (31% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 84 (99% de) R_t = 1.19 min und 14.4 mg (33% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 85 (99% de) R_t = 3.14 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-3 3 μ m 50x4.6 mm; Eluent: 50% *n*-Heptan, 50% Ethanol; Temperatur: 23°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 84

N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluoethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-

dihydroxy-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.53-11.58 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.30-8.37 (m, 2H), 7.47-7.65 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.04-5.30 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H).

Beispiel 85

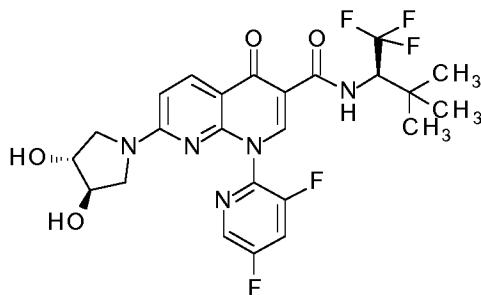
- 5 *N*-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺.

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.56 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.41-6.49 (m, 1H), 5.28 (d, 0.5H), 5.19 (d, 1H), 5.06 (d, 0.5H),
10 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 1H).

Beispiel 86

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



15

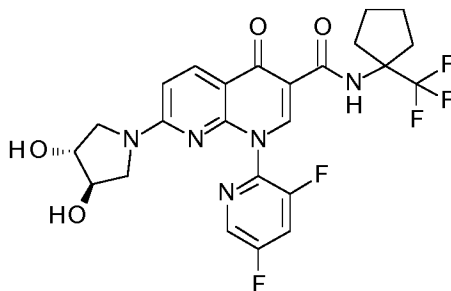
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 13.8 mg (89.0 μmol) (2*R*)-1,1,1-Trifluor-3,3-dimethylbutan-2-amin in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μmol) HATU und 39.0 μl (223 μmol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 26.5 mg (66% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.74 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.77 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24-5.31 (m, 0.5H), 5.20 (br. s, 1H), 5.04-5.13 (m, 0.5H), 4.58-4.68 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 1.09 (br. s, 9H).
- 25

Beispiel 87

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1-(trifluormethyl)-cyclopentyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



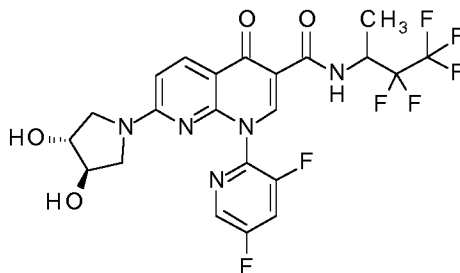
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 16.9 mg (89.0 μ mol) 1-(Trifluormethyl)cyclopentanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μ mol) HATU und 39.0 μ l (223 μ mol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter
- 10 filtriert und die Rohlösung zweimal mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 18.3 mg (46% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.72 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.50 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.33 (td, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.27 (d, 0.5H), 5.16-5.21 (m, 1H), 5.06 (d, 0.5H), 4.05 (br. s, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 4H).
- 15

Beispiel 88

- 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)
- 20



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 17.8 mg (89.0 μ mol) (2S)-3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-amin-Hydrochlorid (Beispiel 28B,

Racemat) in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μ mol) HATU und 52.0 μ l (297 μ mol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und
5 34.3 mg (84% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.63 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (br. d, 1H), 8.82 (br. t, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.23-5.30 (m, 0.5H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 0.5H),
10 4.96-5.06 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 1.39 (br. d, 3H).

17.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 70% *n*-Heptan, 30% Ethanol + 0.2% DEA; Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 6.20 mg (15% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 1 (Beispiel 89) (99% de) Rt = 6.13 min und 7.30 mg (18% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Beispiel 90) (99% de) Rt = 7.91 min.
15

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OX-3 3 μ m 50x4.6 mm; Eluent: 80% *n*-Heptan, 20% Ethanol + 0.2% DEA; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 89

20 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.25-5.31 (m, 0.5H), 5.19 (d, 1H), 4.96-5.10 (m, 1.5H), 4.05 (br. s, 1H),
25 3.93 (br. s, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 1.40 (br. d, 3H).

Beispiel 90

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

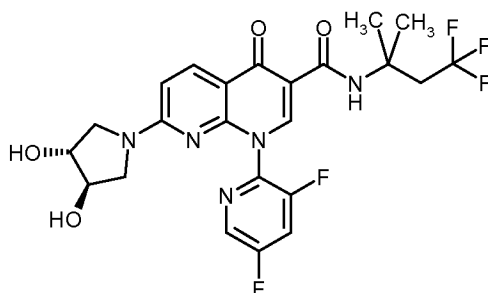
30 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.56 (br. d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.23-5.31 (m, 0.5H), 5.16-5.23 (m, 1H), 4.95-5.11 (m, 1.5H), 4.05 (br. s,

1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 1.39 (br. d, 3H).

Beispiel 91

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-(4,4,4-trifluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



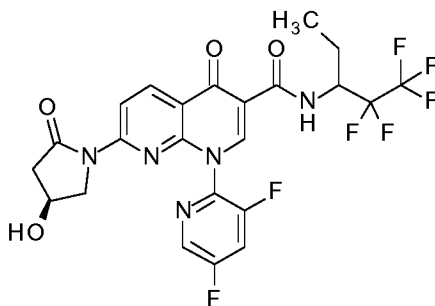
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (124 µmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 26.4 mg (148 µmol) 4,4,4-Trifluor-2-methylbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 10 56.4 mg (148 µmol) HATU und 65.0 µl (371 µmol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 36.9 mg (57% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.16 (br. s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.29-8.35 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.01-5.33 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.02-3.23 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 1.48 (br. s, 6H).

Beispiel 92

20 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomergemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 100 mg (249 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 63.7 mg (298 μ mol) (3S)-1,1,1,2,2-Pentafluorpentan-3-amin-Hydrochlorid (Beispiel 14B, Racemat) in Gegenwart von 113 mg (298 μ mol) HATU und 173 μ l (994 μ mol) DIPEA in 1 ml DMF zur Reaktion
5 gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 97.4 mg (70% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.16 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.63-8.69 (m, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.31-5.41 (m, 0.5H), 5.26 (br. s, 0.5H), 4.83-4.97 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 3H).

- 83.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere
15 getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralpak IE 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 70% *n*-Heptan, 30% Iso-Propanol; Temperatur: 35°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 34.0 mg (24% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 1 (Beispiel 93) (98.9% de) Rt = 9.56 min und 37.0 mg (27% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Beispiel 94) (95.8% de) Rt = 13.40 min.

- 20 [Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak IE 5 μ m 250x4.6 mm; Eluent: 60% Iso-Hexan, 40% Iso-Propanol; Temperatur: 35°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 93

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

- 25 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.16 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.54 (br. t, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.38 (br. d, 0.5H), 5.26 (br. d, 0.5H), 4.83-4.97 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 3H).

- 30 **Beispiel 94**

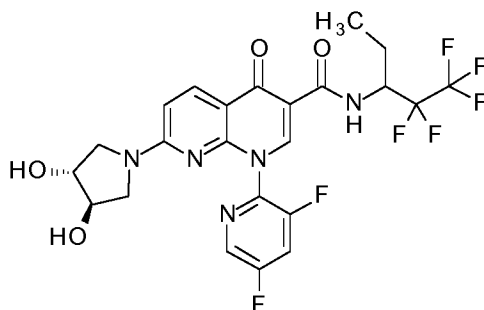
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.16 (br. d, 1H), 9.06 (br. d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.54 (br. t, 1H), 8.39 (br. t, 1H), 5.38 (br. d, 0.5H), 5.26 (br. d, 0.5H), 4.83-4.97 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.93-1.02 (m, 3H).

5 **Beispiel 95**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (101 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(3S)-1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 15A, Racemat) mit 12.5 mg (121 µmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 61.0 µl (352 µmol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 51.3 mg (90% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 564 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.47 (br. d, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.61 (br. s, 1H), 8.22-8.41 (m, 2H), 6.78 (br. d, 1H), 5.02-5.33 (m, 2H), 4.79-4.98 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.00-3.26 (m, 2H), 1.83-2.01 (m, 1H), 1.57-1.75 (m, 1H), 0.87-1.06 (m, 3H).

37.0 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250x20 mm; Eluent: 80% *n*-Heptan, 20% Ethanol; Temperatur: 35°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 16.0 mg (28% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 96 (99.9% de) R_t = 5.45 min und 16.0 mg (28% d. Th., 100% Reinheit) aus Beispiel 97 (99.9% de) R_t = 6.39 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralcel OX-H 5 µm 250x4.6 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Ethanol; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 96

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 564$ [M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.47 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.28 (br d, 0.5H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.07 (br d, 0.5H), 4.80-4.94 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 3H).

Beispiel 97

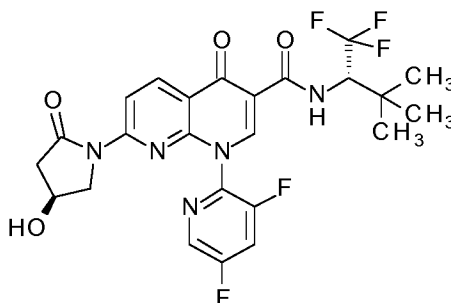
- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (MCW-FT-MS-M1-Methode 2): $R_t = 1.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 564$ [M+H]⁺.

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.47 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.28 (br d, 0.5H), 5.19 (br t, 1H), 5.07 (br d, 0.5H), 4.80-4.94 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 0.91-1.01 (m, 3H).
- 15

Beispiel 98

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

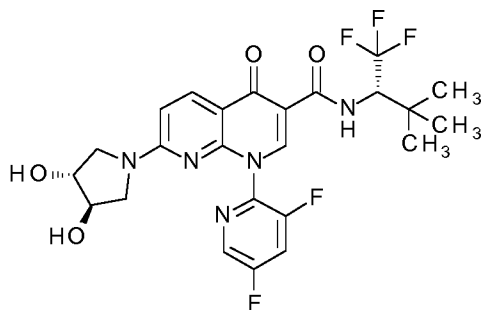
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 60.0 mg (149 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 27.8 mg (179 μ mol) (2*S*)-1,1,1-Trifluor-3,3-dimethylbutan-2-amin in Gegenwart von 68.0 mg (179 μ mol) HATU und 104 μ l (597 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 47.5 mg (59% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 25

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.48 (br. dd, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.64-8.69 (m, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.38 (br. d, 0.5H), 5.26 (br. d, 0.5H), 4.66 (quint, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

5 Beispiel 99

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



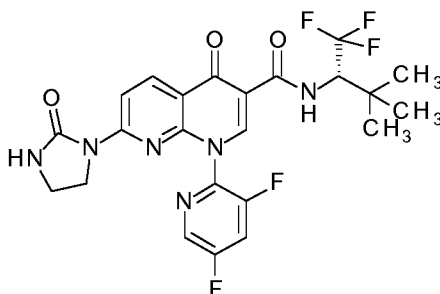
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 80.0 mg (168 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 13A) mit 28.2 mg (202 µmol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 103 µl (590 µmol) DIPEA in 0.8 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 85.3 mg (93% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.77 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.28-8.36 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.28 (br. d, 0.5H), 5.20 (d, 1H), 5.07 (br. d, 0.5H), 4.63 (quintt, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 1H), 1.09 (br. s, 9H).

Beispiel 100

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



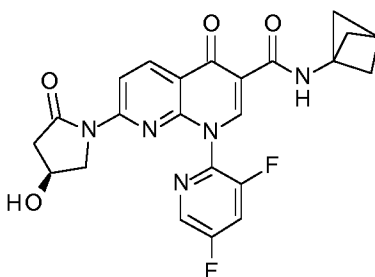
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 80.0 mg (168 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 13A) mit 145 mg (1.69 mmol) Imidazolidin-2-on in Gegenwart von 34.9 mg (253 μ mol) Kaliumcarbonat, 7.57 mg (34.0 μ mol) Palladiumacetat und 19.5 mg (34.0 μ mol) Xantphos in 1.6 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Es wurde in Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 40.5 mg (46% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.97 min; MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.49-10.67 (m, 1H), 9.00 (br. s, 1H), 8.52-8.71 (m, 2H), 8.40-8.51 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 4.57-4.74 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 2H), 1.10 (br. s, 9H).

Beispiel 101

15 N-(Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



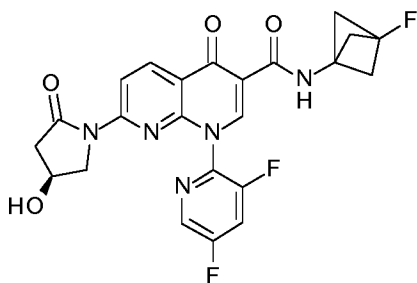
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 60.0 mg (149 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 21.4 mg (179 μ mol) Bicyclo[1.1.1]pentan-1-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 68.0 mg (179 μ mol) HATU und 78.0 μ l (447 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 39.7 mg (57% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.62 min; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 2H), 8.49-8.55 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.35-5.39 (m, 0.5H), 5.24-5.27 (m, 0.5H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.11 (s, 6H).

5 **Beispiel 102**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(3-fluorbicyclo[1.1.1]pent-1-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



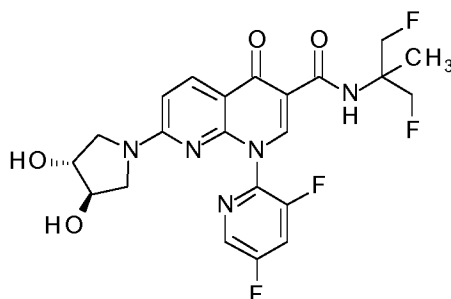
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 60.0 mg (149 µmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 27.4 mg (179 µmol, 90% Reinheit) 3-Fluorbicyclo[1.1.1]pentan-1-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 68.0 mg (179 µmol) HATU und 78.0 µl (447 µmol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung zweimal mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 9.00 mg (12% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 486 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 8.49-8.57 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 0.5H), 5.23-5.28 (m, 0.5H), 4.18-4.33 (m, 1H), 3.43-3.79 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 2.46 (d, 6H).

Beispiel 103

N-(1,3-Difluor-2-methylpropan-2-yl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



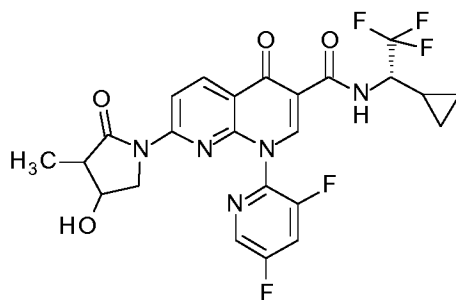
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (74.2 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 23B) mit 13.0 mg (89.0 μ mol) 1,3-Difluor-2-methylpropan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 33.9 mg (89.0 μ mol) HATU und 39.0 μ l (223 μ mol) DIPEA in 0.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 28.6 mg (78% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.26 (br. d, 0.5H), 5.15-5.22 (m, 1H), 5.06 (br. d, 0.5H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 1.40-1.45 (m, 3H).

15 **Beispiel 104**

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (racemisches Diastereomergemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (109 μ mol) 7-Chlor-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 15.1 mg (131 μ mol) 4-Hydroxy-3-methylpyrrolidin-2-on (Beispiel 2D) in Gegenwart von 22.6 mg (163 μ mol) Kaliumcarbonat, 4.89 mg (22.0 μ mol) Palladiumacetat und 12.6 mg (22.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde an-

schließlich mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 19.5 mg (33% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.23-10.30 (m, 1H), 9.03-9.06 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 0.25H), 5.10-5.33 (m, 0.75H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.19 (br. q, 0.75H), 3.75-3.98 (m, 0.5H), 3.48-3.69 (m, 1.5H), 3.22-3.28 (m, 0.25H), 2.77-2.92 (m, 0.75H), 1.05-1.28 (m, 4H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

- 10 13.0 mg der Titelverbindung (Diastereomergemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel OZ-H 5 µm 250x20 mm; Eluent: 80% *n*-Heptan, 20% Ethanol; Temperatur: 23°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 258 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 1.70 mg (2.9% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 1 (Racemat; Beispiel 105) (55% de, rac) Rt = 11.29 min, 1.30 mg (2.2% d. Th., 100% Rein-

- 15 heit) Diastereomer 2 (Enantiomer A; Beispiel 106) (95.6% de) Rt = 14.43 min und 3.10 mg (5.2% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Enantiomer B; Beispiel 107) (99.9% de) Rt = 29.03 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak OZ-3 3 µm 50x4.6 mm; Eluent: 80% *n*-Heptan, 20% Ethanol; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 105

- 20 N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1, Racemat)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.92 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.13-10.32 (m, 1H), 9.02-9.08 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.48-8.59 (m, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H), 5.45-5.53 (m, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 3.44-4.04 (m, 2H),
25 1.06-1.31 (m, 6H), 0.51-0.71 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

Beispiel 106

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2, Enantiomer A)

- 30 LC-MS (Methode 2): Rt = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.51-8.59 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.29 (br. d, 0.5H), 5.15 (br. d, 0.5H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.19 (br. q, 1H), 3.46-3.68 (m, 2H), 2.77-2.92 (m, 1H), 1.05-1.30 (m, 4H), 0.51-0.71 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

Beispiel 107

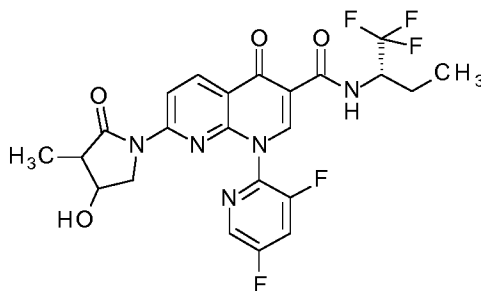
N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2, Enantiomer B)

- 5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 538$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.18-10.32 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.49-8.60 (m, 1H), 8.35-8.43 (m, 1H), 5.11-5.54 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 3.45-3.70 (m, 1H), 2.75-2.94 (m, 1H), 1.04-1.32 (m, 5H), 0.47-0.75 (m, 3H), 0.27-0.43 (m, 1H).

Beispiel 108

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (racemisches Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (112 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A)

- 15 mit 15.5 mg (134 μ mol) 4-Hydroxy-3-methylpyrrolidin-2-on (Beispiel 2D) in Gegenwart von 23.2 mg (168 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.03 mg (22.0 μ mol) Palladiumacetat und 13.0 mg (22.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 23.7 mg (40% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 526$ [M+H]⁺.

- ¹H-NMR 400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.09-10.15 (m, 1H), 9.02-9.09 (m, 1H), 8.63-8.74 (m, 2H), 8.50-8.59 (m, 1H), 8.35-8.45 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 0.25H), 5.10-5.32 (m, 0.75H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.19 (br. q, 0.75H), 3.74-3.98 (m, 0.5H), 3.48-3.68 (m, 1.5H), 3.20-3.28 (m, 0.25H), 2.76-2.92 (m, 0.75H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.05-1.18 (m, 3H), 0.94-1.02 (m, 3H).
- 25

17.0 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel IA 250x20 mm; Eluent: 80% *n*-Heptan, 20% Ethanol; Temperatur: 23°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 3.30 mg (5.6% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 1 (Racemat; Beispiel 109) (99.9 de, rac) $R_t = 10.37/10.83$ min, 4.10 mg (6.9% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Enantiomer A; Beispiel 110) (86.46% de) $R_t = 11.78$ min und 4.50 mg (7.6% d. Th., 100% Reinheit) Diastereomer 2 (Enantiomer B; Beispiel 111) (99.9% de) $R_t = 13.61$ min.

- 5 [Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak IA-3 3 μm 50x4.6 mm; Eluent: 80% Iso-Hexan, 20% Ethanol; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220nm].

Beispiel 109

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1, Racemat)

- 10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 526$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.37-8.44 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 3H), 0.94-1.02 (m, 3H).

Beispiel 110

- 15 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2, Enantiomer A)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 526$ [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.67 (br. s, 1H), 8.56 (br. t, 1H), 8.39 (ddd, 1H), 5.29 (br. d, 0.5H), 5.16 (br. d, 0.5H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 3.47-3.71 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 3H), 0.94-1.03 (m, 3H).

Beispiel 111

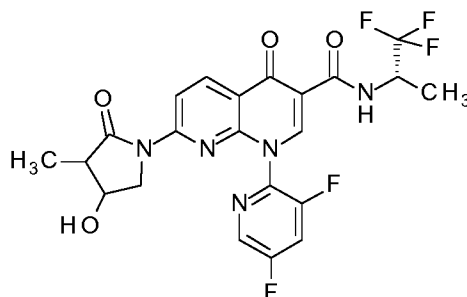
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2, Enantiomer B)

- 25 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 526$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.12 (br. d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 5.29 (br. d, 0.5H), 5.15 (br. d, 0.5H), 4.72-4.84 (m, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.48-3.68 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.05-1.11 (m, 3H), 0.94-1.02 (m, 3H).

- 30 **Beispiel 112**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-3-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (racemisches Diastereomerengemisch)



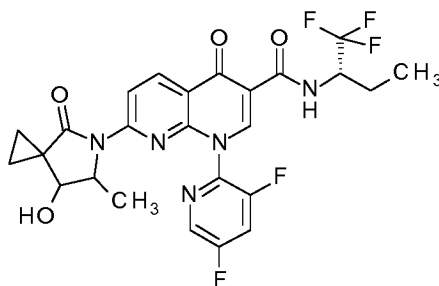
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (116 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 6A) mit 16.0 mg (139 μ mol) 4-Hydroxy-3-methylpyrrolidin-2-on (Beispiel 2D) in Gegenwart von 24.0 mg (173 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.19 mg (23.0 μ mol) Palladiumacetat und 13.4 mg (23.0 μ mol) Xantphos in 1 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 7.90 mg (13% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.14-10.20 (m, 1H), 9.03-9.06 (m, 1H), 8.64-8.72 (m, 2H), 8.50-8.58 (m, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 5.45-5.53 (m, 0.25H), 5.13-5.31 (m, 0.75H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.19 (br. q, 0.75H), 3.88-3.97 (m, 0.25H), 3.74-3.85 (m, 0.25H), 3.47-3.68 (m, 1.50H), 3.21-3.28 (m, 0.25H), 2.76-2.92 (m, 0.75H), 1.40 (br. d, 3H), 1.05-1.18 (m, 3H).

Beispiel 113

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (224 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 37.9 mg (269 μ mol) 7-Hydroxy-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-on (Beispiel 3E) in Gegenwart von 46.4 mg (336 μ mol) Kaliumcarbonat, 10.1 mg (45.0 μ mol) Palladiumacetat und 25.9 mg (45.0 μ mol) Xantphos in 2 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert

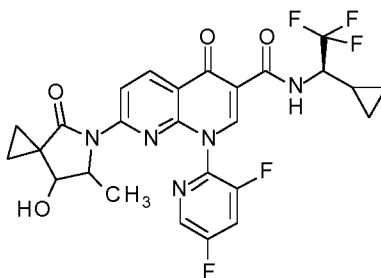
und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 57.1 mg (46% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 552 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.66-8.71 (m, 2H), 8.40-8.51 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.03-1.17 (m, 3H), 0.94-1.02 (m, 3H), 0.79-0.88 (m, 3H).

Beispiel 114

- 10 N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



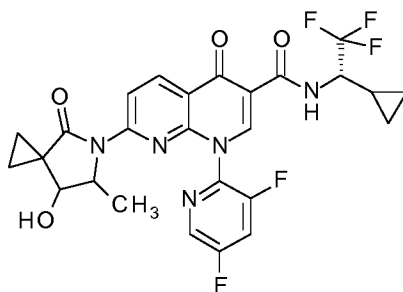
- 15 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (218 µmol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 8A) mit 36.9 mg (262 µmol) 7-Hydroxy-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-on (Beispiel 3E) in Gegenwart von 45.2 mg (327 µmol) Kaliumcarbonat, 9.79 mg (44.0 µmol) Palladiumacetat und 25.2 mg (44.0 µmol) Xantphos in 2 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 71.9 mg (59% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 564 [M+H]⁺.

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.66-8.71 (m, 2H), 8.39-8.51 (m, 2H), 5.29-5.34 (m, 1H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.15-4.27 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H), 1.02-1.17 (m, 3H), 0.78-0.87 (m, 3H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

Beispiel 115

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



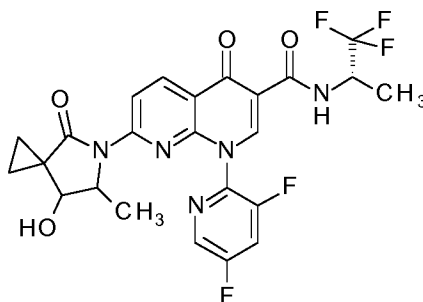
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (218 μ mol) 7-Chlor-*N*-[(1*S*)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 9A) mit 36.9 mg (262 μ mol) 7-Hydroxy-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-on (Beispiel 3E) in
 5 Gegenwart von 45.2 mg (327 μ mol) Kaliumcarbonat, 9.79 mg (44.0 μ mol) Palladiumacetat und 25.2 mg (44.0 μ mol) Xantphos in 2 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 43.9 mg
 10 (36% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 564 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.65-8.72 (m, 2H), 8.39-8.52 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H), 1.05-1.18 (m, 3H), 0.77-0.90 (m, 3H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

15 **Beispiel 116**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 100 mg (231 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 6A) mit 39.1 mg (277 μ mol) 7-Hydroxy-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-on (Beispiel 3E) in Gegenwart von 47.9 mg (347 μ mol) Kaliumcarbonat, 10.4 mg (46.0 μ mol) Palladiumacetat und 26.7 mg (46.0 μ mol) Xantphos in 2 ml Dioxan bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit wenig Acetonitril, Wasser und Ameisensäure versetzt, durch einen Milliporefilter filtriert
 20

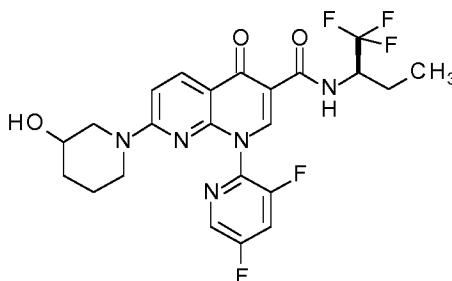
und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 80.5 mg (65% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.63-8.72 (m, 2H), 8.39-8.51 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.18-1.26 (m, 1H), 1.03-1.18 (m, 3H), 0.76-0.88 (m, 3H).

Beispiel 117

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-hydroxypiperidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomergemisch)



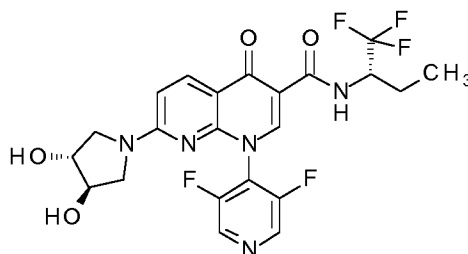
- 15 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 4C) mit 6.79 mg (67.1 µmol) Piperidin-3-ol (Racemat) in Gegenwart von 34.0 µl (196 µmol) DIPEA in 0.28 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 25.5 mg (89% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]⁺.

- 20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.39 (d, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.62 (br d, 1H), 8.28-8.36 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 3.58-3.90 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.89-3.25 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.26-1.46 (m, 2H), 0.96 (br dd, 3H).

Beispiel 118

- 25 1-(3,5-Difluorpyridin-4-yl)-7-[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



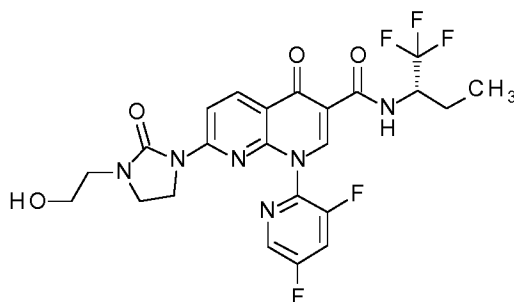
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 40.0 mg (89.5 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 22C) mit 15.0 mg (107 μ mol) (3R,4R)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 55.0 μ l (313 μ mol) DIPEA in 3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt, filtriert und mittels präparativer HPLC (Wasser / Acetonitril-Gradient 0.1% Trifluressigsäure-Gradient) gereinigt und 37.8 mg (82% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.39 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.64-4.85 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 3H), 3.30-3.46 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Beispiel 119

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



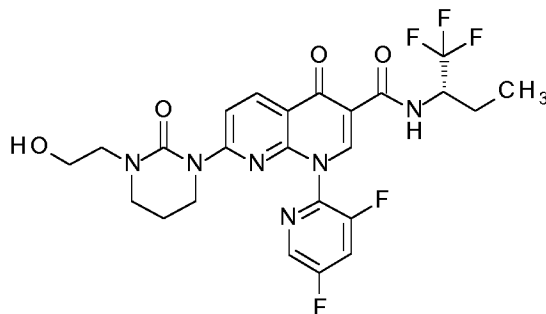
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (92.7 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 25A) mit 18.2 mg (111 μ mol) (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 42.3 mg (111 μ mol) HATU und 65.0 μ l (371 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 36.8 mg (73% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (br. d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 4.71-4.83 (m, 2H), 3.43-3.63 (m, 6H), 3.21-3.30 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 3H).

Beispiel 120

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



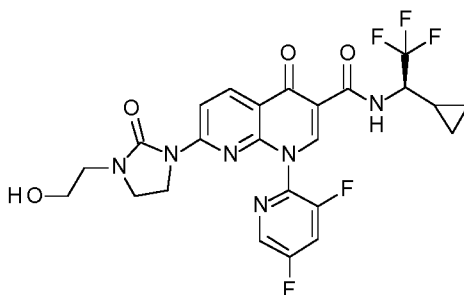
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (89.8 μmol, 86% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 26B) mit 17.6 mg (108 μmol) (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-amin-Hydrochlorid in Gegenwart von 41.0 mg (108 μmol) HATU und 63.0 μl (359 μmol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 37.1 mg (75% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.94-1.02 (m, 3H).

20 Beispiel 121

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (92.7 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 25A) mit 19.5 mg (111 μ mol) (1*R*)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 42.3 mg (111 μ mol) HATU und 65.0 μ l (371 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht.

- 5 Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 32.3 mg (63% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

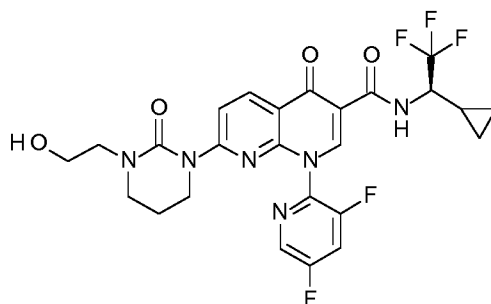
LC-MS (Methode 2): Rt = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.34 (br d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 6H), 3.21-3.30 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

Beispiel 122

N-[(1*R*)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid

- 15



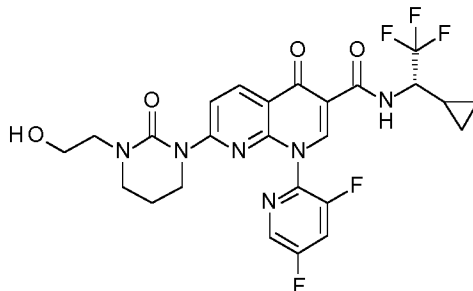
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (89.8 μ mol, 86% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 26B) mit 18.9 mg (108 μ mol) (1*R*)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 41.0 mg (108 μ mol) HATU und 63.0 μ l (359 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 37.3 mg (73% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 25 LC-MS (Methode 1): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.18-1.28 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

Beispiel 123

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



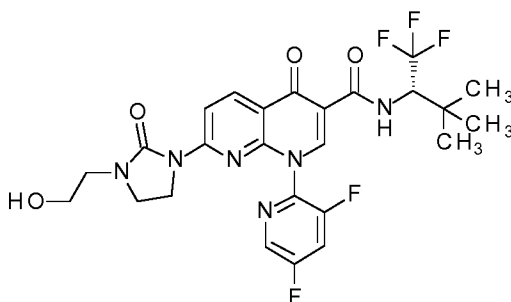
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 30.0 mg (67.4 μ mol, 86% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 26B) mit 14.2 mg (81.0 μ mol) (1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 30.7 mg (81.0 μ mol) HATU und 47.0 μ l (269 μ mol) DIPEA in 0.5 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gerei-
- 10 nigt und 26.5 mg (69% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.18-1.28 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).
- 15

Beispiel 124

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (126 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 13A) mit 37.1 mg (152 μ mol) 1-(2-[(*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)imidazolidin-2-on (EP 1721905 A1, Ex. 43) in Gegenwart von 43.7 mg (316 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.67 mg (25.0 μ mol)

Palladiumacetat und 14.6 mg (25.0 μ mol) Xantphos in 1.6 ml Dioxan für 90 min bei 90°C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC teilweise aufgereinigt. Anschließend wurde das Rohprodukt in 5 ml Dioxan aufgenommen und mit 5 ml 1N wässriger Salzsäure versetzt und 1h bei 40°C nachgerührt. Es wurden alle flüchtigen Komponenten unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in etwas DMSO, Wasser, Acetonitril und Ameisensäure gelöst, über einen Milliporefilter fil-

5 triert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 17.4 mg (24% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

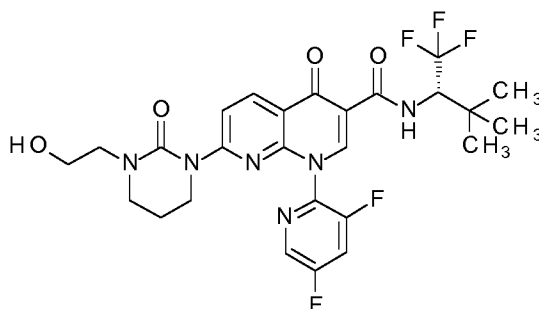
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.93 min; MS (ESIpos): m/z = 569 [M+H]⁺.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.57 (br. dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (br. d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.65 (quint, 1H), 3.40-3.70 (m, 7H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.10 (br. s, 9H).

Beispiel 125

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-N-[(2S)-

15 1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 60.0 mg (126 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 13A) mit 39.2 mg (152 μ mol) 1-(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)tetra-

20 hydropyrimidin-2(1H)-on (Beispiel 26A) in Gegenwart von 43.7 mg (316 μ mol) Kaliumcarbonat, 5.67 mg (25.0 μ mol) Palladiumacetat und 14.6 mg (25.0 μ mol) Xantphos in 1.6 ml Dioxan für 90 min bei 90°C zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC teilweise aufgereinigt. Anschließend wurde das Rohprodukt in 5 ml Dioxan aufgenommen und mit 5 ml 1N wässriger Salzsäure versetzt und 1h bei 40°C nachgerührt. Es wurden alle flüchtigen Komponenten unter reduzier-

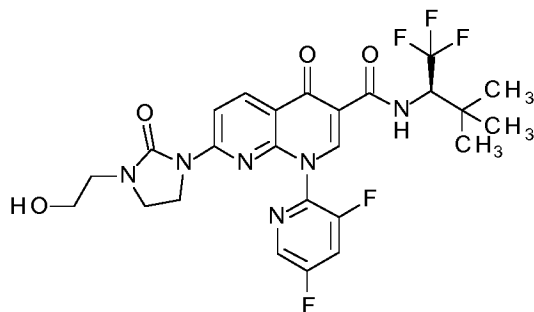
25 tem Druck entfernt und der Rückstand in etwas DMSO, Wasser, Acetonitril und Ameisensäure gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 37.7 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.93 min; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.54 (br. d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 4H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

Beispiel 126

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



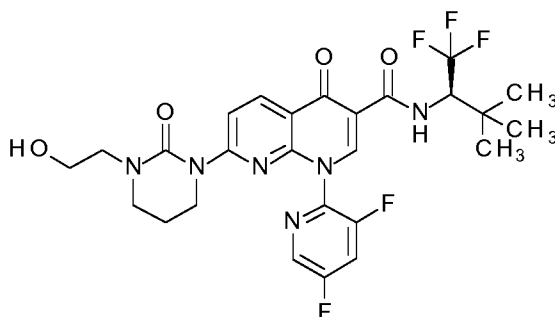
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (92.7 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 10 25A) mit 17.3 mg (111 μmol) (2R)-1,1,1-Trifluor-3,3-dimethylbutan-2-amin in Gegenwart von 42.3 mg (111 μmol) HATU und 48.0 μl (278 μmol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 37.3 mg (71% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.93 min; MS (ESIpos): m/z = 569 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.57 (br dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (br d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.65 (quintt, 1H), 3.44-3.63 (m, 6H), 3.22-3.30 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

20 Beispiel 127

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluor-3,3-dimethylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



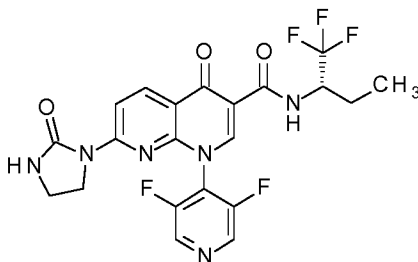
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 40.0 mg (89.8 μ mol, 86% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 26B) mit 16.7 mg (108 μ mol) (2R)-1,1,1-Trifluor-3,3-dimethylbutan-2-amin in Gegenwart von 41.0 mg (108 μ mol) HATU und 47.0 μ l (269 μ mol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*40 mm, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 36.0 mg (66% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (br. d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.35-3.43 (m, 4H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

Beispiel 128

1-(3,5-Difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



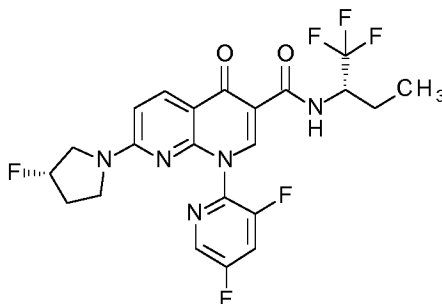
Unter Argon, wurden 18.6 mg (134 μ mol) Kaliumcarbonat, 1.00 mg (4 μ mol) Palladiumacetat und 5.18 mg (8.95 μ mol) 9,9-Dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)-xanthen in 3 ml entgastem Dioxan vorgelegt. Der Ansatz wurde 10 min bei RT gerührt und dann 40.0 mg (89.5 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-4-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 22C) und 77.1 mg (895 μ mol) Imidazolidin-2-on zugegeben. Es wurde 4h bei 80°C gerührt, dann mit Wasser und Acetonitril versetzt, filtriert und direkt mittels präparative RP-HPLC gereinigt (Säule: Reprosil 125x30; 10 μ , Fluss: 50 mL/min, MeCN/Wasser; 0.1 % TFA). Die Lösemittel wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 21.3 mg (48% d. Th., 100 % Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.16 (d, 1H) 9.08 (s, 1H) 8.88 (s, 2H) 8.57 (d, 1H) 8.45 (d, 1H) 7.68 (s, 1H) 4.71-4.82 (m, 1H) 3.52-3.63 (m, 2H) 3.33-3.42 (m, 2H) 1.84-1.95 (m, 1H) 1.61-1.73 (m, 1H) 0.98 (t, 3H).

Beispiel 129

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*S*)-3-fluorpyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



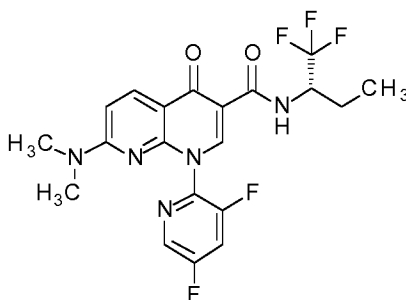
- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 7.73 mg (62.0 μ mol) (3*S*)-3-Fluorpyrrolidin-Hydrochlorid in Gegenwart von 34 μ l (0.20 mmol) DIPEA in 0.5 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit 1 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC
- 10 [Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure -Gradient; (0 bis 2.5 min. 10% Acetonitril bis 23 min. 90% Acetonitril und weitere 2 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 21.2 mg (75% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$.

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (br. s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (br. s, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 5.61-5.19 (m, 1H), 4.83-4.65 (m, 1H), 3.91-2.00 (m, 6H, zum Teil unter Lösungsmittel Signalen), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 1H), 0.96 (br. s, 3H).
- 15

Beispiel 130

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(dimethylamino)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 31 μ l (62 μ mol) Dimethylamin (2M in THF) in Gegenwart von 34 μ l (0.20 mmol) DIPEA in

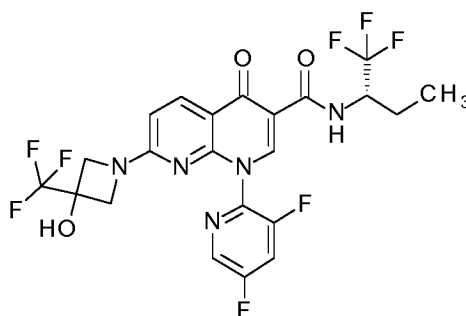
0.5 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit 2 ml Acetonitril und 1 ml Wasser versetzt, zentrifugiert, dekantiert und der Niederschlag mit 3 ml Diethylether verrührt. Anschließend wurde der verbliebene Niederschlag am Hochvakuum getrocknet, mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan Gradient) gereinigt und 10.3 mg (40% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 2.96 (br. s, 6H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 3H).

10 **Beispiel 131**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-hydroxy-3-(trifluormethyl)azetidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



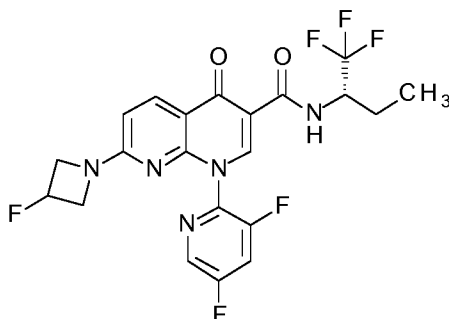
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56 µmol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 10.9 mg (62.0 µmol) 3-(Trifluormethyl)azetidin-3-ol-Hydrochlorid in Gegenwart von 34 µl (0.20 mmol) DIPEA in 0.5 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit 1 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure - Gradient; (0 bis 2.5 min. 10% Acetonitril bis 23 min. 90% Acetonitril und weitere 2 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 26.4 mg (85% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 552 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.32 (br. d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44-8.23 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.43-3.71 (br. m, 4H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 0.96 (br. s, 3H).

Beispiel 132

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(3-fluorazetidin-1-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



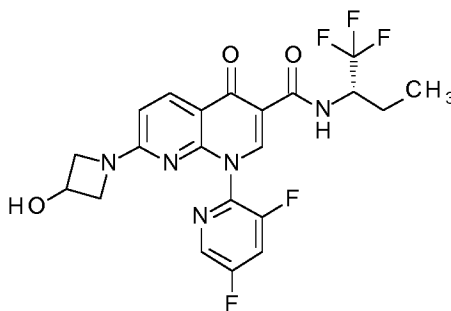
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 6.87 mg (62.0 μ mol) 3-Fluorazetidin-Hydrochlorid in Gegenwart von 34 μ l (0.20 mmol) DIPEA in 0.5 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit 0.5 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure -Gradient; (0 bis 2.5 min. 10% Acetonitril bis 23 min. 90% Acetonitril und weitere 2 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 24.3 mg (89% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 1): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 486 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.43-3.85 (br. m, 4H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 3H).

Beispiel 133

15 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 25.0 mg (56.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 5A) mit 6.74 mg (62.0 μ mol) Azetidin-3-ol-Hydrochlorid in Gegenwart von 34 μ l (0.20 mmol) DIPEA in 0.5 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit 0.5 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min

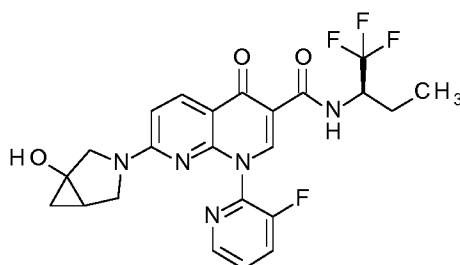
10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 21.2 mg (78% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.39 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.34-8.25 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.35-3.43 (br. m, 4H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 3H).

Beispiel 134

1-(3-Fluorpyridin-2-yl)-7-[1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



10

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 100 mg (23.3 μmol) 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 21A) mit 38.2 mg (257 μmol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 142 μl (816 μmol) DIPEA in 2.2 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 0.5 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 μm, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 64.9 mg (56% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.82 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

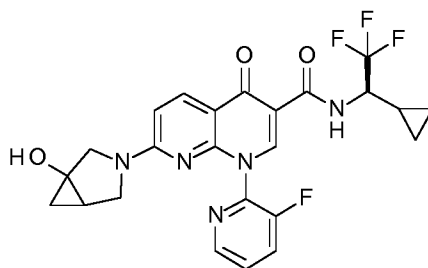
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.40 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 6.84-6.67 (m, 1H), 6.12-5.86 (m, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 3.97-3.00 (br. m, 4H, zum Teil unter dem Wasser Peak), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 2H), 1.10-0.85 (m, 4H), 0.50-0.34 (m, 1H).

20

Beispiel 135

N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-7-[(1S)-1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomeren-gemisch)

25



Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 50.0 mg (113 μ mol) 7-Chlor-N-[(R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluoropyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 20C) mit 18.6 mg (125 μ mol, 91% Reinheit) 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ol-Hydrochlorid (Racemat) in Gegenwart von 69.0 μ l (397 μ mol) DIPEA in 1 ml DMF über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 0.5 ml Acetonitril verdünnt und die Rohlösung mittels präparativer HPLC [Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, LM: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril)] gereinigt. Es wurden 37.2 mg (65% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 1): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 6.84-6.68 (m, 1H), 6.12-5.87 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.95-3.01 (br. m, 4H, zum Teil unter dem Wasser Peak), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.70-0.28 (m, 5H).

15 35 mg der Titelverbindung (Diastereomerengemisch) wurde durch chirale HPLC in die Diastereomere getrennt (präparative HPLC: Säule Daicel Chiralcel AS-H 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 35% Iso-Propanol, 65% Iso-Hexan; Temperatur: 45°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 13 mg Diastereomer 1 (99% de) Rt = 5.04 min und 15 mg (96%de) Diastereomer 2 Rt = 6.15 min.

20 [Analytische HPLC:Säule Chiralcel AS-H 5 μ m 250x4.6 mm; Eluent: 35% Iso-Propanol, 65% Iso-Hexan; Temperatur: 40°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220 nm].

Diastereomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, Lösungsmittel: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril) gereinigt und 10.6 mg (18% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 136 erhalten.

Diastereomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, Lösungsmittel: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 3 min 90% Acetonitril) gereinigt und 11.8 mg (20% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 137 erhalten.

Beispiel 136

N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-7-[(1S)-1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 1)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

- 5 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.11-5.89 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.95-3.02 (br. m, 4H, zum Teil unter dem Wasser Peak), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.71-0.26 (m, 5H).

Beispiel 137

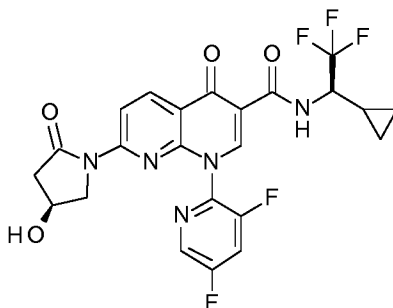
- 10 N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-7-[(1S)-1-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

- ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.11-5.90 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.95-3.02 (br. m, 4H, zum Teil unter dem Wasser Peak), 1.68-1.49 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.70-0.27 (m, 5H).

Beispiel 138

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



20

- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (124 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 32.7 mg (186 μmol) (1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin-Hydrochlorid in Gegenwart von 47.3 mg (124 μmol) HATU und 52 μl (0.30 mmol) DIPEA in 1.3 ml DMF zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde mit 1M wässriger Salzsäure auf pH 1 eingestellt und nach wässriger Aufarbeitung das Rohprodukt mittels Normalphasenchromatographie (Essigsäureethylester-Cyclohexan Gradient) gereinigt. Es wurden 48.4 mg (74% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

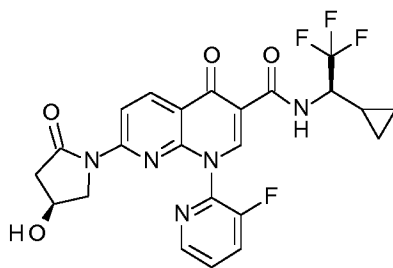
25

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.67 (br. s, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 5.41-5.22 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.40-0.29 (m, 1H).

5 **Beispiel 139**

N-[(1R)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



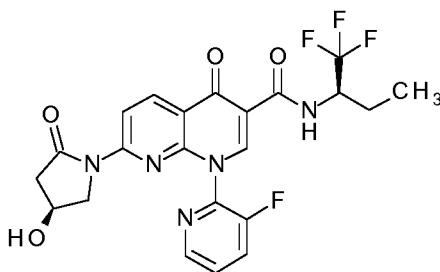
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 50.0 mg (113 µmol) 7-Chlor-N-[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 20C) und 12.6 mg (125 µmol) (S)-4-Hydroxypyrrolidin in Gegenwart von 23.5 mg (170 µmol) Kaliumcarbonat, 2.55 mg (11.0 µmol) Palladiumacetat, 13.3 mg (23.0 µmol) Xantphos in 1.5 ml Dioxan bei 110°C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril und 0.5 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 125*30 mm, Lösungsmittel: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 35 min 90% Acetonitril und weitere 13 min 90% Acetonitril) gereinigt. Es wurden 22.2 mg (38% d.Th., 98% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.69 min; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 5.40-5.23 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.79-3.40 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.72-0.51 (m, 3H), 0.42-0.30 (m, 1H).

Beispiel 140

1-(3-Fluorpyridin-2-yl)-7-[(4S)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



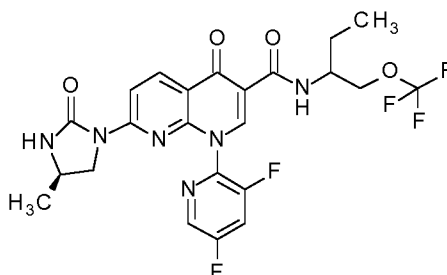
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 2 wurden 35.0 mg (82.0 μ mol) 7-Chlor-1-(3-fluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 21A) und 8.25 mg (82.0 μ mol) (*S*)-4-Hydroxypyrrolidin in Gegenwart von 39.9 mg (122 μ mol) Cäsiumcarbonat, 3.30 mg (15.0 μ mol) Palladiumacetat, 17.0 mg (29.0 μ mol) Xantphos in 1.6 ml Dioxan zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril und 0.5 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (Säule: Chromatorex C18, 10 μ m, 125*30 mm, Lösungsmittel: Acetonitril / 0.05% Ameisensäure-Gradient; (0 bis 3 min 10% Acetonitril bis 34 min 60% Acetonitril, innerhalb von 1 min auf 90% Acetonitril und weitere 10 min 90% Acetonitril) gereinigt. Es wurden 8.40 mg (21% d.Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 5.42-5.23 (m, 1H), 4.84-4.68 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.79-3.40 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 0.98 (br. s, 3H).

Beispiel 141

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*R*)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1-(trifluormethoxy)butan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



Die Verbindung aus Beispiel 31D (40.0 mg, 99.7 μ mol) wurde in 990 μ l DMF gelöst, mit HATU (45.5 mg, 120 μ mol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (69 μ l, 400 μ mol) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit *rac*-1-(Trifluormethoxy)butan-2-amin Hydrochlorid (23.2 mg, 120 μ mol) versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

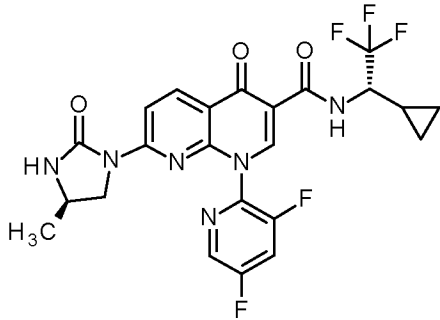
einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1). Es wurden 36 mg der Zielverbindung (66% d. Th., Reinheit 98%) erhalten.

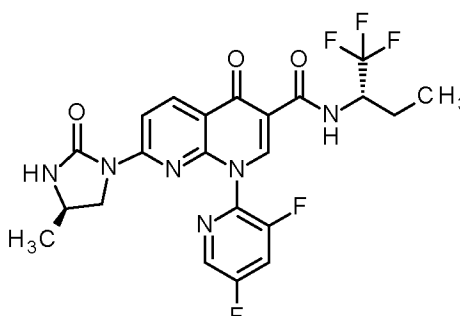
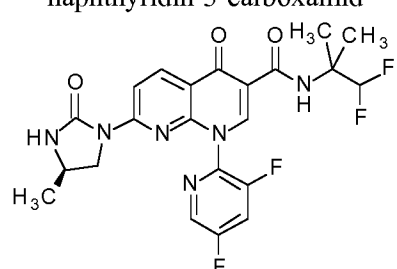
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 541$ $[M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.25), -0.008 (16.00), 0.008 (8.99), 0.146 (1.14), 0.933 (5.79), 0.945 (9.60), 0.951 (9.57), 0.962 (5.23), 1.099 (5.82), 1.111 (5.82), 1.156 (6.07), 1.168 (5.43), 1.235 (0.67), 1.566 (0.97), 1.584 (1.61), 1.600 (2.14), 1.618 (2.20), 1.638 (1.59), 1.661 (1.92), 1.673 (2.17), 1.693 (2.09), 2.328 (1.42), 2.366 (1.03), 2.519 (7.68), 2.524 (6.90), 2.670 (1.36), 2.710 (0.92), 3.092 (1.47), 3.105 (1.56), 3.150 (1.67), 3.163 (1.53), 3.723 (3.06), 3.736 (3.31), 3.779 (2.89), 3.797 (1.98), 4.197 (7.71), 5.754 (2.34), 7.812 (8.93), 8.322 (1.61), 8.343 (1.70), 8.365 (1.59), 8.384 (1.03), 8.407 (6.73), 8.430 (8.82), 8.531 (1.70), 8.539 (12.41), 8.553 (1.34), 8.562 (9.04), 8.636 (6.46), 8.931 (8.60), 9.877 (3.81), 9.896 (3.45).

In Analogie zu Beispiel 141 wurden die in Tabelle 1 gezeigten Beispiolverbindungen hergestellt, indem 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4R)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 31D) mit den entsprechenden Aminen (bzw. deren Salzen; 1.2 Äquivalente) unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen (2.5 h bei Raumtemperatur) umgesetzt wurde.

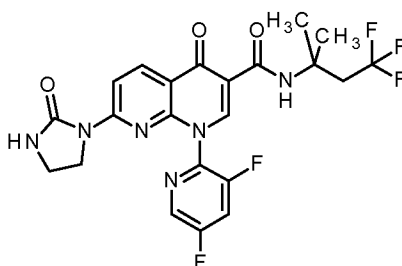
Tabelle 1:

Bsp.	IUPAC-Name Struktur Eingesetztes Amin Ausbeute	LC-MS Methode Retentionszeit Detektierte Masse NMR-Daten
142	N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4R)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid  (1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanaminhydrochlorid (73% d. Th.)	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.89$ min $m/z = 523$ $[M+H]^+$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.18), -0.008 (9.38), 0.008 (8.84), 0.146 (1.08), 0.348 (2.59), 0.552 (3.29), 0.656 (2.72), 1.099 (6.22), 1.111 (6.45), 1.157 (6.96), 1.169 (6.62), 1.198 (1.61), 1.206 (2.08), 1.219 (3.50), 1.238 (3.73), 1.251 (1.88), 2.328 (1.85), 2.367 (1.34), 2.524 (5.82), 2.670 (1.78), 2.710 (1.41), 3.096 (1.61), 3.109 (1.71), 3.152 (1.88), 3.165 (1.82), 3.724 (3.43), 3.740 (3.76), 3.778 (3.16), 4.390 (1.71), 4.411 (3.13), 4.432 (3.06), 4.452 (1.65), 7.830 (10.79), 8.306 (0.94), 8.328 (1.82), 8.346 (2.02), 8.368 (1.88), 8.428 (8.13), 8.450 (11.29), 8.549 (16.00), 8.572 (11.19), 8.639 (8.13), 8.978 (6.89), 10.334 (3.93), 10.356 (3.83).
143	1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4R)-4-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.86$ min $m/z = 511$ $[M+H]^+$

Bsp.	IUPAC-Name Struktur Eingesetztes Amin Ausbeute	LC-MS Methode Retentionszeit Detektierte Masse NMR-Daten
	3-carboxamid  (2S)-1,1,1-Trifluorbutan-2-aminhydrochlorid (75% d. Th.)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.149 (0.89), -0.008 (8.18), 0.008 (7.53), 0.146 (0.92), 0.969 (9.50), 0.983 (9.98), 1.000 (4.34), 1.100 (6.07), 1.112 (6.45), 1.158 (6.91), 1.170 (6.53), 1.622 (1.16), 1.640 (1.67), 1.656 (1.97), 1.682 (1.97), 1.700 (1.43), 1.863 (1.51), 1.882 (1.86), 1.891 (2.08), 1.908 (1.62), 1.925 (1.13), 2.328 (1.40), 2.367 (1.05), 2.524 (4.83), 2.670 (1.51), 2.711 (1.16), 3.097 (1.59), 3.110 (1.70), 3.152 (1.83), 3.166 (1.81), 3.725 (3.35), 3.740 (3.75), 3.781 (3.21), 3.799 (2.37), 4.763 (2.02), 4.783 (1.92), 7.829 (10.55), 8.308 (0.89), 8.329 (1.75), 8.352 (1.94), 8.372 (1.83), 8.391 (0.92), 8.427 (7.80), 8.449 (11.14), 8.546 (16.00), 8.568 (11.22), 8.642 (6.26), 8.988 (6.72), 10.196 (5.83), 10.220 (5.67).
144	N-(1,1-Difluor-2-methylpropan-2-yl)-1-(3,5- difluorpyridin-2-yl)-7-[(4R)-4-methyl-2- oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8- naphthyridin-3-carboxamid  1,1-Difluor-2-methylpropan-2-aminhydrochlorid (67% d. Th.)	LC-MS (Methode 2): R _t = 1.80 min m/z = 493 [M+H] ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (3.23), 0.008 (3.30), 1.108 (1.47), 1.154 (1.51), 1.166 (1.42), 1.450 (16.00), 2.328 (0.49), 2.524 (1.59), 2.670 (0.50), 3.102 (0.40), 3.146 (0.42), 3.733 (0.82), 3.774 (0.76), 6.292 (0.98), 6.434 (1.81), 6.577 (0.80), 7.815 (2.53), 8.323 (0.42), 8.346 (0.46), 8.411 (2.13), 8.433 (2.87), 8.532 (4.37), 8.555 (3.00), 8.635 (1.98), 8.918 (2.96), 10.119 (3.31).

Beispiel 145

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-(4,4,4-trifluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



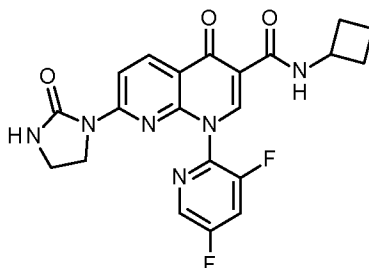
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (100 μ mol, 78% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 30A) mit 21.4 mg (121 μ mol) 4,4,4-Trifluor-2-Methylbutan-2-amin Hydrochlorid in Gegenwart von 45.8 mg (121 μ mol) HATU und 52 μ l (300 μ mol) DIPEA in 0.39 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 15.3 mg (30% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

Beispiel 146

N-Cyclobutyl-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



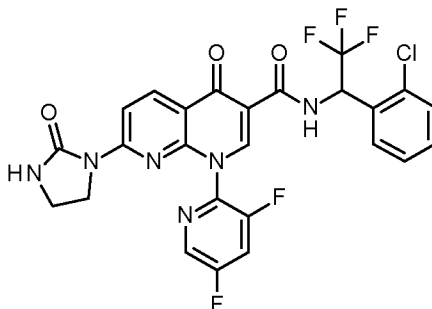
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 25.0 mg (64.5 μ mol, 78% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 30A) mit 8.33 mg (77.5 μ mol) Cyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 29.5 mg (77.5 μ mol) HATU und 34 μ l (190 μ mol) DIPEA in 0.25 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 5.50 mg (19% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.94 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.32 (td, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 3.53-3.69 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H).

Beispiel 147

N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Racemat)



- 5 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (99.4 μmol , 78% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 30A) mit 62.5 mg (298 μmol) 1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethanamin in Gegenwart von 45.4 mg (119 μmol) HATU und 52 μl (300 μmol) DIPEA in 0.38 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 17.2 mg (30% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.32 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 7.48-7.69 (m, 5H), 6.42-6.51 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H).

- 15 15.5 mg der Titelverbindung (Racemat) wurde durch chirale HPLC in die Enantiomere getrennt (präparative HPLC: Säule YMC Chiralart Amylose 5 μm 250x30 mm; Eluent: 50% *n*-Heptan, 50% Iso-Propanol; Temperatur: 35°C; Fluss: 30 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.)

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 4.00 mg Enantiomer A (99% ee) R_t = 8.67 min und 6.00 mg Enantiomer B (98% ee) R_t = 13.68 min.

- 20 [Analytische HPLC: Säule YMC Chiralart Amylose 5 μm 250x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50% Iso-propanol; Temperatur: 35°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 220 nm].

Enantiomer A wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 3.50 mg (6% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 148 erhalten.

- 25 Enantiomer B wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril, Wasser, 0.1% Ameisensäure) gereinigt und 3.70 mg (6.5% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 148

N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 579$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.32 (br d, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.61 - 8.66 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 6.43 - 6.50 (m, 1 H), 3.54 - 3.69 (m, 2 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H).

Beispiel 149

N-[1-(2-Chlorphenyl)-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)

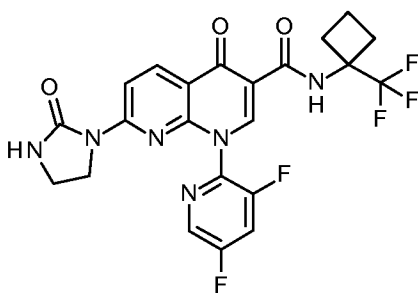
10

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 579$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.32 (br d, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.62 - 8.67 (m, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.29 - 8.38 (m, 1 H), 8.34 (br d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 6.39 - 6.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.71 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H).

15 **Beispiel 150**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[1-(trifluormethyl)cyclobutyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



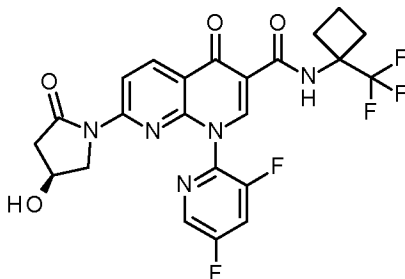
- Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (99.4 μmol , 78% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 30A) mit 41.5 mg (298 μmol) 1-(Trifluormethyl)cyclobutanamin in Gegenwart von 45.4 mg (119 μmol) HATU und 52 μl (300 μmol) DIPEA in 0.38 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 15.9 mg (31% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.53-3.71 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H).

Beispiel 151

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1-(trifluormethyl)cyclobutyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



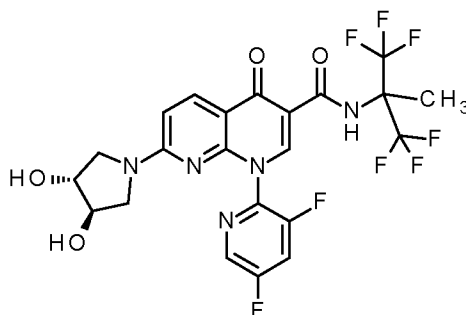
- 10 Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 wurden 50.0 mg (124 μmol , 95% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 24A) mit 20.7 mg (149 μmol) 1-(Trifluormethyl)cyclobutanamin in Gegenwart von 56.7 mg (149 μmol) HATU und 65 μl (370 μmol) DIPEA in 0.48 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und die Rohlösung mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 48.0 mg (74% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 15 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.22 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.39 (td, 1H), 5.24-5.40 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 1H), 1.91-2.10 (m, 2H).

Beispiel 152

- 20 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-methylpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



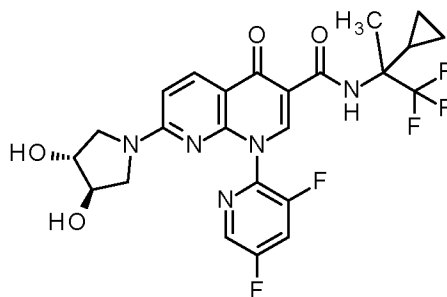
Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 3 wurden 23.2 mg (46.3 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-methylpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (Beispiel 29A) mit 7.76 mg (55.6 μ mol) (3*R*,4*R*)-Pyrrolidin-3,4-diol-Hydrochlorid in Gegenwart von 24 μ l (140 μ mol) DIPEA in 0.19 ml DMF zur Reaktion gebracht. Es wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 13.4 mg (51% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.79 min; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.61 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.32-8.37 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05-5.30 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 2.06 (br s, 3H).

Beispiel 153

N-[(2-Cyclopropyl-1,1,1-trifluorpropan-2-yl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Diastereomergemisch)



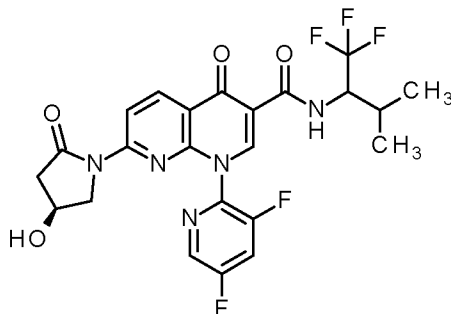
Gemäß AAV1 wurden 50.0 mg (124 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 22.7 mg (148 μ mol) 2-Cyclopropyl-1,1,1-trifluorpropan-2-amin in Gegenwart von 56.4 mg (148 μ mol) HATU und 65 μ l (370 μ mol) DIPEA in 500 μ l DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde zweimal mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 30.7 mg (46% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.38 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 5.25 - 5.29 (m, 0.50 H), 5.17 - 5.21 (m, 1 H), 5.05 - 5.08 (m, 0.50 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 1 H), 3.19 - 3.25 (m, 0.50 H), 3.10 - 3.18 (m, 0.50 H), 3.03 - 3.08 (m, 0.50 H), 1.60 (s, 3 H), 1.37 - 1.45 (m, 1 H), 0.65 - 0.72 (m, 1 H), 0.54 - 0.60 (m, 2 H), 0.45 - 0.52 (m, 1 H).

Beispiel 154

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1,1,1-trifluor-3-methylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Diastereomergemisch)



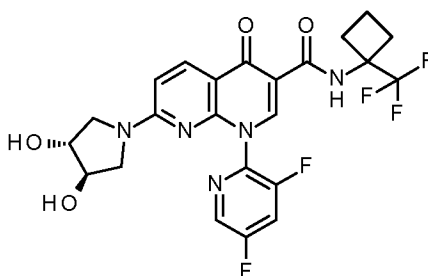
- 5 Gemäß AAV1 wurden 80.0 mg (199 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 33.7 mg (239 μ mol) 1,1,1-Trifluor-3-methylbutan-2-amin in Gegenwart von 90.7 mg (239 μ mol) HATU und 100 μ l (600 μ mol) DIPEA in 1.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 72.9 mg (67% d. Th., 96% Reinheit) der Titel-
- 10 verbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (br d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.63 - 8.70 (m, 1 H), 8.55 (br t, 1 H), 8.35 - 8.43 (m, 1 H), 5.38 (br d, 0.5 H), 5.26 (br d, 0.5 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.22 - 2.31
- 15 (m, 1 H), 1.04 (br d, 3 H), 0.94 - 1.00 (m, 3 H).

Beispiel 155

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-*N*-[1-(trifluormethyl)cyclobutyl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



- 20 Gemäß AAV1 wurden 60.0 mg (148 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 31.3 mg (178 μ mol) 1-(Trifluormethyl)cyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 67.7 mg (178 μ mol) HATU und 90 μ l (520 μ mol) DIPEA in 660 μ l DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer

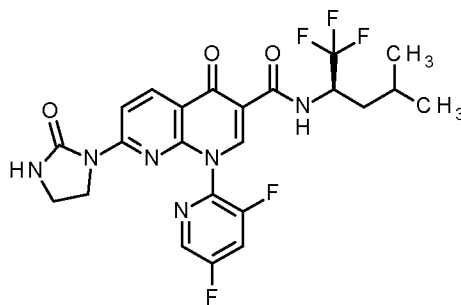
HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 59.8 mg (77% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 526$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.54 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.33 (td, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 5.27 (br d, 0.50 H), 5.19 (br s, 1 H), 5.07 (br d, 0.50 H), 4.05 (br s, 1 H), 3.93 (br s, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.19 - 3.26 (m, 0.50 H), 3.03 - 3.17 (m, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 3 H), 1.90 - 2.06 (m, 2 H).

Beispiel 156

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[(2*R*)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



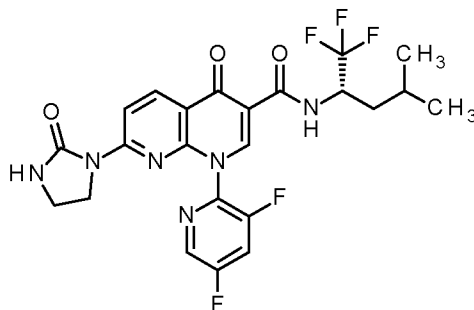
Gemäß AAV1 wurden 50.0 mg (129 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 40.1 mg (258 μmol) (2*R*)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 98.2 mg (258 μmol) HATU und 90 μl (520 μmol) DIPEA in 750 μl DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 18.9 mg (28% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.16 - 10.23 (m, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.63 (br d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.29 - 8.36 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.80 - 4.91 (m, 1 H), 3.54 - 3.71 (m, 2 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 1.54 - 1.74 (m, 3 H), 0.95 (br d, 3 H), 0.89 (br t, 3 H).

Beispiel 157

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[(2*S*)-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



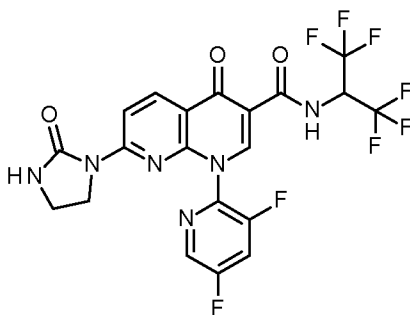
Gemäß AAV1 wurden 50.0 mg (129 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 40.0 mg (258 μ mol) (2*S*)-1,1,1-Trifluor-4-methylpentan-2-amin in Gegenwart von 98.2 mg (258 μ mol) HATU und 90 μ l (520 μ mol) DIPEA in 750 μ l DMF zur
 5 Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 19.2 mg (28% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.20 (br dd, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.79 - 4.91 (m, 1 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 3.33 - 3.41 (m,
 10 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 0.93 - 0.98 (m, 3 H), 0.89 (br t, 3 H).

Beispiel 158

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



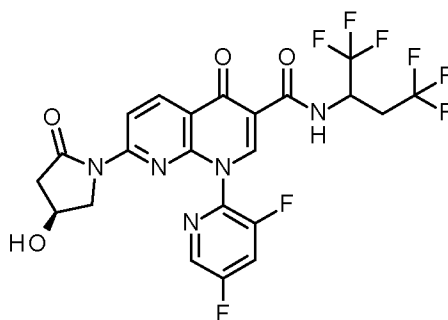
Gemäß AAV2 wurden 70.0 mg (144 μ mol) 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid mit 124 mg (1.44 mmol) Imidazolidin-2-on in Gegenwart von 29.8 mg (216 μ mol) Kaliumcarbonat, 6.46 mg (28.8 μ mol) Palladiumacetat und 16.6 mg (28.8 μ mol) Xantphos in 1.4 ml 1,4-Dioxan zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde
 15 mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die Substanz wurde abschließend aus Acetonitril umkristallisiert, abgesaugt, mit etwas Acetonitril nachgewaschen, nachgetrocknet und nochmals mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es
 20 wurden 32.7 mg (40% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.93 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.14 (d, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.31 - 8.37 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 6.32 - 6.42 (m, 1 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H).

Beispiel 159

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-*N*-[1,1,1,4,4,4-hexafluorbutan-2-yl]-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Diastereomerengemisch)



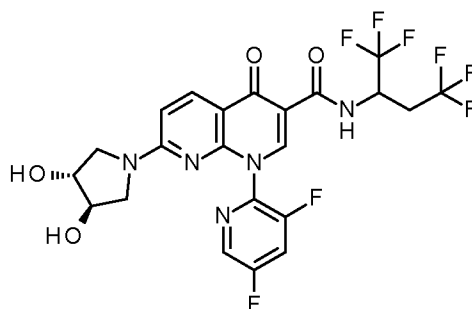
Gemäß AAV1 wurden 40.0 mg (99.4 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 30.3 mg (139 μmol) 1,1,1,4,4,4-Hexafluorbutan-2-amin Hydrochlorid in Gegenwart von 45.4 mg (119 μmol) HATU und 52 μl (300 μmol) DIPEA in 370 μl DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 37.0 mg (63% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): *R*_t = 1.74 min; MS (ESIpos): *m/z* = 566 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.37 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.64 - 8.68 (m, 1 H), 8.55 (br t, 1 H), 8.36 - 8.42 (m, 1 H), 5.38 (br d, 0.50 H), 5.23 - 5.34 (m, 1.50 H), 4.29 (br s, 1 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 3.10 - 3.22 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 2 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H).

Beispiel 160

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-*N*-[1,1,1,4,4,4-hexafluorbutan-2-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Diastereomerengemisch)



Gemäß AAV1 wurden 40.0 mg (98.9 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 30.1 mg (138 μmol)

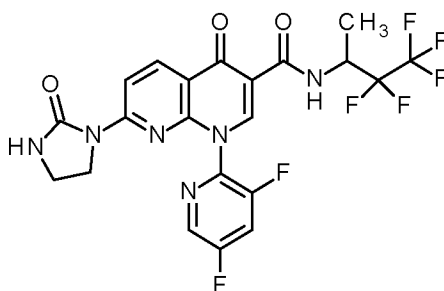
1,1,1,4,4,4-Hexafluorbutan-2-amin Hydrochlorid in Gegenwart von 45.1 mg (119 μ mol) HATU und 52 μ l (300 μ mol) DIPEA in 370 μ l DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 22.1 mg (37% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.70 (d, 1 H), 8.83 (t, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 4.99 - 5.33 (m, 3 H), 4.02 - 4.09 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 3.02 - 3.19 (m, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H).

Beispiel 161

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Racemat)



- Gemäß AAV1 wurden 220 mg (568 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 147 mg (738 μ mol) 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-amin Hydrochlorid in Gegenwart von 302 mg (795 μ mol) HATU und 430 μ l (2.40 mmol) DIPEA in 5.1 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 165 mg (55% d. Th., 100% Reinheit nach LC-MS) der Titelverbindung erhalten.
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.34 (d, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.36-8.30 (m, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 6.53 (br. dd, 1H), 5.10-4.99 (m, 1 H), 4.65-4.49 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 2 H), 3.40-3.33 (m, 2 H), 1.41 (br d, 3 H), 1.25-1.21 (m, 3H).

(Für die Titelverbindung ist kein EC_{50} berichtet, da die Reinheit nach $^1\text{H-NMR}$ kleiner 50% ist.)

- 165 mg der Titelverbindung (Racemat) wurde durch chirale HPLC in die Enantiomere getrennt (präparative HPLC: Säule YMC Chiralart Cellulose SC 5 μ m 250x20 mm; Eluent: 50% *n*-Heptan, 50% Ethanol + 0.2% DEA; Temperatur: 35°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 265 nm.)
- 25

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 48.0 mg Enantiomer 1 (99% ee) R_t = 8.52 min und 50.0 mg Enantiomer 2 (97.4% ee) R_t = 9.48 min.

[Analytische HPLC: Säule Daicel Chiralpak IC 5 μ m 250x4.6 mm; Eluent: 50% Iso-Hexan, 50% Ethanol + 0.2% DEA; Temperatur: 35°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 265 nm].

- 5 Enantiomer 1 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 41.0 mg (14% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 162 erhalten.

Enantiomer 2 wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 42.0 mg (14% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 163 erhalten.

Beispiel 162

- 10 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer 1)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 533 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 10.34 (br d, 1 H), 8.99 (br d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.33 (br t, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.98 - 5.11 (m, 1 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H),

- 15 1.41 (br d, 3 H).

Beispiel 163

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer 2)

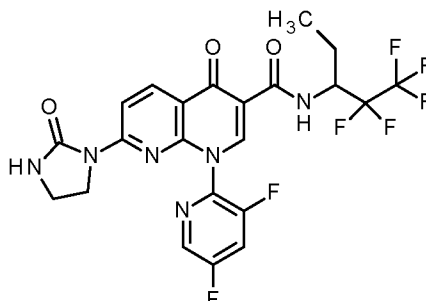
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 533 [M+H]⁺

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 10.34 (br d, 1 H), 8.99 (br d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.33 (br t, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.97 - 5.11 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 1.41 (br d, 3 H).

Beispiel 164

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluorpentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Racemat)

- 25



Gemäß AAV1 wurden 213 mg (550 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 153 mg (715 μ mol) 1,1,1,2,2-Pentafluorpentan-3-amin Hydrochlorid in Gegenwart von 293 mg (770 μ mol) HATU und 410 μ l (2.4 mmol) DIPEA in 4.9 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die Substanz wurde aus Acetonitril und DMF umkristallisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit etwas Acetonitril nachgewaschen und nachgetrocknet. Die Substanz wurde abschließend mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 117 mg (39% d. Th., 96% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.26 (d, 1 H), 8.97 - 9.02 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.83 - 4.96 (m, 1 H), 3.54 - 3.70 (m, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 1.88 - 1.98 (m, 1 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 0.94 - 1.00 (m, 3 H).

117 mg 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Racemat) wurde durch chirale HPLC in die Enantiomere getrennt (präparative HPLC: Säule YMC Chiralart Cellulose SB, 5 μ m, 250 x 20 mm; Eluent: 50% *n*-Heptan / 50% Isopropanol + 0.2% DEA; Fluss 15 ml/min; Temperatur: 30°C, Detektion: 220 nm).

Man erhielt (in der Reihenfolge der Elution von der Säule) 55.0 mg Enantiomer A (>99% ee) R_t = 5.65 min und 57.0 mg Enantiomer B (96.4% ee) R_t = 6.44 min. [HPLC: Säule YMC Cellulose SB, 1ml/min; 5 μ m, 250 x 4.6 mm; Eluent: 50% *n*-Heptan / 50% Isopropanol + 0.2% DEA; Detektion: 265 nm].

Enantiomer A wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 42.0 mg (100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 165 erhalten.

Enantiomer B wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 40.0 mg (100% Reinheit) der Titelverbindung aus Beispiel 166 erhalten.

Beispiel 165

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (5.43), 0.008 (5.16), 0.146 (0.60), 0.948 (4.38), 0.965 (10.46), 0.977 (11.06), 0.995 (5.03), 1.637 (1.34), 1.655 (1.87), 1.663 (1.71), 1.671 (2.27), 1.681 (2.11), 1.690 (1.91), 1.698 (2.23), 1.716 (1.58), 1.734 (0.45), 1.931 (2.00), 2.329 (0.71), 2.367 (0.69), 2.524 (2.58), 2.671 (0.80), 2.711 (0.80), 3.342 (5.10), 3.361 (5.16), 3.383 (3.27), 3.552 (1.00), 3.578 (2.96), 3.595 (2.98), 3.618 (1.89), 3.632 (2.18), 3.655 (3.16), 3.672 (2.47), 3.698 (0.71), 4.854 (1.31), 4.880 (1.74), 4.906 (1.76), 4.931 (1.29), 7.671 (11.17), 8.310 (2.27), 8.331 (4.25), 8.354 (2.23), 8.429 (11.53), 8.452 (16.00), 8.549 (15.98), 8.572 (11.33), 8.630 (10.19), 8.636 (9.75), 8.995 (7.23), 8.999 (7.61), 10.247 (6.25), 10.272 (6.05).

Beispiel 166

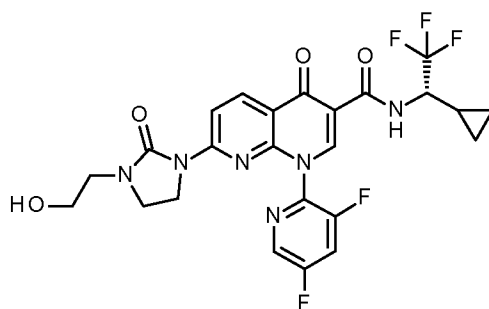
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-[1,1,1,2,2-pentafluoropentan-3-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 547 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (2.79), 0.008 (2.51), 0.948 (4.46), 0.966 (10.56), 0.977 (11.21), 0.995 (5.10), 1.637 (1.35), 1.655 (1.92), 1.663 (1.73), 1.671 (2.32), 1.681 (2.12), 1.690 (1.92), 1.698 (2.24), 1.716 (1.61), 1.734 (0.47), 1.933 (2.02), 2.074 (1.14), 2.329 (0.49), 2.368 (0.47), 2.671 (0.61), 2.711 (0.51), 3.342 (5.10), 3.361 (5.24), 3.384 (3.36), 3.553 (0.96), 3.578 (3.06), 3.595 (3.04), 3.618 (1.92), 3.633 (2.24), 3.655 (3.22), 3.673 (2.51), 3.699 (0.71), 4.855 (1.33), 4.880 (1.79), 4.906 (1.77), 4.932 (1.32), 7.671 (11.39), 8.310 (2.30), 8.330 (4.28), 8.354 (2.24), 8.429 (11.43), 8.452 (16.00), 8.549 (15.71), 8.572 (11.19), 8.630 (10.19), 8.636 (9.78), 8.995 (7.19), 9.000 (7.58), 10.247 (6.36), 10.272 (6.16).

Beispiel 167

N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethyl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid



Gemäß AAV 1 wurden 40.0 mg (92.7 μmol, 100% Reinheit) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Beispiel 25A) mit 19.5 mg (111 μmol) (1S)-1-Cyclopropyl-2,2,2-trifluorethanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 42.3 mg (111 μmol) HATU und 65.0 μl (371 μmol) DIPEA in 0.6 ml DMF zur Reaktion gebracht.

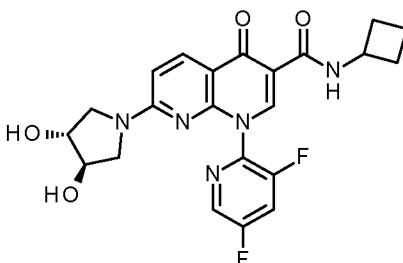
Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser, Acetonitril und Ameisensäure verdünnt, über einen Milliporefilter filtriert und mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser/ 0.1 % Ameisensäure) gereinigt und 35.3 mg (69% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.34 (br d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.42 (sxt, 1H), 3.44-3.62 (m, 6H), 3.22-3.30 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

Beispiel 168

- 10 *N*-Cyclobutyl-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



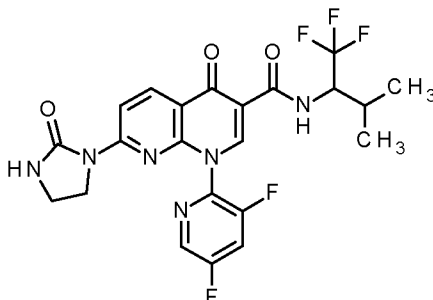
- 15 Gemäß AAV1 wurden 20.7 mg (51.2 μmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 6.61 mg (61.4 μmol) Cyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 23.4 mg (61.4 μmol) HATU und 27 μl (150 μmol) DIPEA in 200 μl DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde zweimal mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 7.90 mg (34% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (2.35), 0.146 (2.30), 0.948 (0.81), 0.956 (1.15), 0.973 (1.10), 1.235 (0.86), 1.658 (1.63), 1.677 (3.40), 1.683 (3.21), 1.703 (6.66), 1.721 (7.95), 1.728 (6.37), 1.744 (4.55), 1.943 (4.74), 1.965 (6.56), 1.987 (4.41), 2.073 (6.18), 2.086 (2.54), 2.281 (7.86), 2.291 (6.90), 2.300 (7.33), 2.319 (3.45), 2.327 (3.50), 2.367 (1.05), 2.670 (1.72), 2.710 (1.05), 3.033 (2.49), 3.065 (3.11), 3.111 (1.87), 3.144 (3.21), 3.208 (2.87), 3.582 (2.40), 3.610 (3.35), 3.637 (1.82), 3.924 (6.61), 4.049 (6.85), 4.379 (0.67), 4.398 (2.83), 4.419 (5.41), 4.439 (5.32), 4.459 (2.78), 4.479 (0.72),
25 5.063 (1.72), 5.187 (3.02), 5.266 (1.68), 6.739 (14.04), 6.761 (14.42), 8.252 (15.19), 8.274 (16.00), 8.302 (3.45), 8.324 (6.04), 8.341 (3.21), 8.346 (3.31), 8.607 (13.56), 8.613 (13.08), 8.710 (9.39), 8.716 (10.78), 10.110 (9.39), 10.129 (9.20).

Beispiel 169

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-[1,1,1-trifluor-3-methylbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Racemat)



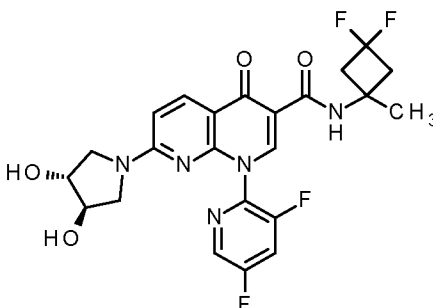
- 5 Gemäß AAV1 wurden 80.0 mg (207 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 58.3 mg (413 μ mol) 1,1,1-Trifluor-3-methylbutan-2-amin in Gegenwart von 157 mg (413 μ mol) HATU und 140 μ l (830 μ mol) DIPEA in 1.4 ml DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 33.7 mg (32% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

- 10 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.889 (9.48), 0.899 (9.69), 0.906 (10.59), 0.915 (8.34), 0.959 (8.58), 0.972 (13.09), 0.986 (8.58), 1.032 (12.36), 1.048 (12.28), 2.074 (3.55), 2.093 (0.98), 2.109 (0.62), 2.237 (1.99), 2.254 (2.67), 2.263 (2.63), 2.281 (1.86), 2.328 (0.79), 2.367 (0.45), 2.671 (0.73), 3.342 (5.03), 3.362 (4.86), 3.385 (2.99), 3.582 (2.72), 3.598 (2.78), 3.622 (1.84), 3.635 (2.12), 3.656 (2.99), 3.674 (2.29), 4.254 (0.77), 4.266 (0.81), 4.278 (1.07), 4.288 (0.92), 4.301 (0.79), 4.768 (1.63), 4.777 (1.80), 4.791 (2.42), 4.800 (2.48), 4.813 (1.73), 4.823 (1.62), 6.568 (0.79), 6.584 (1.41), 6.609 (1.26), 7.673 (9.80), 8.307 (2.08), 8.313 (2.40), 8.334 (4.13), 8.351 (2.31), 8.357 (2.37), 8.432 (8.13), 8.455 (11.06), 8.574 (10.57), 8.597 (8.06), 8.637 (8.19), 8.642 (7.94), 9.002 (16.00), 10.408 (3.08), 10.426 (3.12).

20 **Beispiel 170**

N-(3,3-Difluor-1-methylcyclobutyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



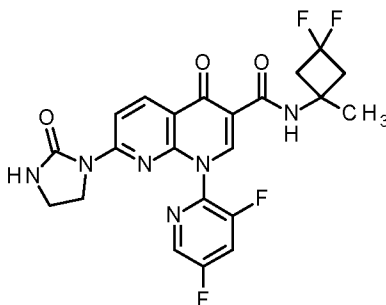
Gemäß AAV1 wurden 60.0 mg (148 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 28.1 mg (178 μ mol) 3,3-Difluor-1-methylcyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 67.7 mg (178 μ mol) HATU und 90 μ l (520 μ mol) DIPEA in 660 μ l DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 45.5 mg (60% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.555 (16.00), 2.073 (3.51), 2.328 (0.71), 2.665 (1.27), 2.697 (1.92), 2.721 (1.91), 2.753 (0.98), 2.977 (1.00), 3.013 (2.65), 3.047 (2.62), 3.147 (1.17), 3.330 (5.13), 3.613 (0.99), 3.925 (1.94), 4.051 (1.96), 5.207 (0.48), 6.746 (4.28), 6.769 (4.23), 8.216 (1.05), 8.250 (5.12), 8.272 (4.71), 8.309 (1.01), 8.331 (1.78), 8.348 (0.94), 8.612 (4.56), 8.618 (4.23), 8.735 (3.84), 8.741 (4.17), 10.275 (5.29).

Beispiel 171

N-(3,3-Difluor-1-methylcyclobutyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



Gemäß AAV1 wurden 50.0 mg (129 μ mol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-7-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 40.7 mg (258 μ mol) 3,3-Difluor-1-methylcyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 98.2 mg (258 μ mol) HATU und 90 μ l (520 μ mol) DIPEA in 750 μ l DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 17.6 mg (26% d. Th., 95% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

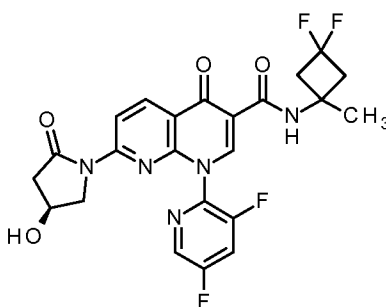
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.69 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.82), 0.008 (2.53), 1.382 (16.00), 1.567 (12.75), 2.073 (2.14), 2.328 (0.62), 2.446 (1.00), 2.465 (1.20), 2.670 (0.81), 2.679 (0.92), 2.712 (1.75), 2.737 (1.51), 2.770 (0.79), 2.821 (1.05), 2.856 (2.83), 2.893 (2.63), 2.929 (0.84), 2.989 (0.73), 3.023 (2.00), 3.059 (1.79), 3.093 (0.58), 3.356 (1.59), 3.378 (0.96), 3.573 (0.83), 3.589 (0.88), 3.625 (0.66), 3.648 (0.94), 3.664 (0.71), 6.237 (2.55), 7.649 (3.22), 8.301 (0.82), 8.307 (0.95), 8.328 (1.39), 8.345 (0.82), 8.351

(0.90), 8.410 (3.70), 8.432 (5.00), 8.527 (5.13), 8.549 (3.54), 8.631 (4.29), 8.638 (4.07), 8.911 (8.53), 10.081 (4.04).

Beispiel 172

5 *N*-(3,3-Difluor-1-methylcyclobutyl)-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



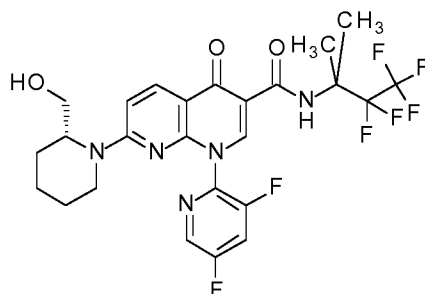
10 Gemäß AAV1 wurden 50.0 mg (124 µmol) 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(4*S*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit 23.5 mg (149 µmol) 3,3-Difluor-1-methylcyclobutanamin Hydrochlorid in Gegenwart von 56.7 mg (149 µmol) HATU und 87 µl (500 µmol) DIPEA in 750 µl DMF zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 37.7 mg (60% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.93), 0.008 (0.87), 1.572 (16.00), 2.074 (0.87), 2.344 (0.67), 2.368 (0.78), 2.387 (0.79), 2.411 (0.73), 2.524 (0.72), 2.685 (0.81), 2.721 (1.81), 2.744 (1.82), 2.755 (1.25), 2.778 (0.94), 2.888 (0.46), 2.902 (0.49), 2.931 (0.46), 2.950 (0.65), 2.967 (0.53), 2.991 (1.16), 3.025 (2.48), 3.060 (2.21), 3.095 (0.69), 3.460 (0.60), 3.490 (0.77), 3.519 (0.57), 3.549 (0.74), 3.657 (0.48), 3.668 (0.56), 3.687 (0.42), 3.699 (0.40), 3.728 (0.53), 3.738 (0.55), 3.757 (0.44), 4.292 (1.37), 5.253 (0.96), 5.260 (0.96), 5.373 (0.92), 5.382 (0.88), 8.361 (0.81), 8.367 (0.92), 8.388 (1.53), 20 8.406 (0.85), 8.412 (0.89), 8.504 (0.74), 8.525 (1.66), 8.547 (1.03), 8.664 (2.25), 8.681 (4.96), 8.704 (3.86), 8.977 (5.82), 9.999 (4.93).

Beispiel 173

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-*N*-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



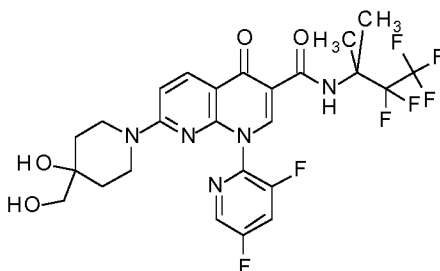
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 101 μ mol) in 1.1 ml DMF gelöst, (2R)-Piperidin-2-ylmethanol (12.8 mg, 111 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (61 μ l, 350 μ mol) hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Es wurde nochmals (2R)-Piperidin-2-ylmethanol (11.6 mg, 101 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (18 μ l, 100 μ mol) hinzugefügt und über Nacht bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 40.8 mg (70% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 576 $[M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (1.61), 0.008 (1.62), 1.510 (1.42), 1.547 (1.15), 1.577 (0.84), 1.612 (0.70), 1.682 (16.00), 1.778 (1.06), 1.810 (0.94), 3.503 (0.99), 3.516 (0.93), 4.049 (0.81), 4.081 (0.77), 4.225 (0.92), 4.690 (1.00), 7.075 (3.25), 7.099 (3.39), 8.231 (2.79), 8.254 (2.91), 8.278 (0.55), 8.298 (0.60), 8.322 (0.60), 8.602 (4.13), 8.608 (4.02), 8.756 (6.43), 10.638 (5.18).

15 **Beispiel 174**

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



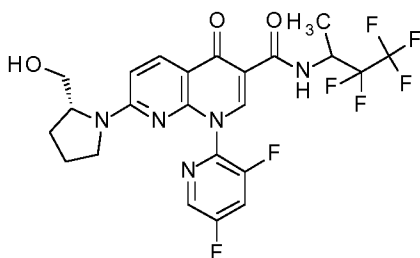
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 101 μ mol) in 1.1 ml DMF gelöst, 4-(Hydroxymethyl)piperidin-4-olhydrochlorid (1:1) (19.5 mg, 95 % Reinheit, 111 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (79 μ l, 450 μ mol) hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 49 mg (82% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.337 (1.29), 1.371 (1.16), 1.469 (0.99), 1.492 (1.08), 1.520 (0.53), 1.681 (16.00), 2.328 (0.48), 2.670 (0.47), 3.148 (4.54), 3.162 (4.61), 3.915 (1.39), 3.942 (1.25), 4.319 (5.79), 4.554 (1.11), 4.568 (2.37), 4.583 (1.07), 7.111 (3.27), 7.134 (3.41), 8.249 (4.45), 8.272 (4.15), 8.313 (0.90), 8.319 (1.07), 8.340 (1.60), 8.358 (0.95), 8.364 (1.03), 8.611 (4.88), 8.617 (4.69), 8.764 (10.14), 10.621 (5.45).

Beispiel 175

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (Enantiomerenrein)



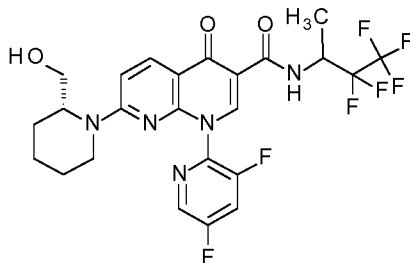
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 104 μmol) in 1.1 ml DMF gelöst, (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (11 μl , 99 % Reinheit, 110 μmol) und N,N-Diisopropylethylamin (63 μl , 360 μmol) hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 52 mg (92% d. Th., 100% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 548$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.387 (15.87), 1.404 (16.00), 1.953 (3.83), 2.328 (1.78), 2.366 (0.61), 2.670 (1.96), 2.710 (0.61), 3.015 (1.22), 3.167 (1.04), 3.487 (1.17), 3.652 (1.04), 3.768 (0.87), 4.019 (0.70), 4.383 (1.00), 4.562 (1.22), 4.973 (1.09), 4.993 (1.78), 5.018 (2.04), 5.039 (2.04), 5.063 (1.74), 5.082 (0.91), 6.742 (1.96), 6.762 (2.04), 6.914 (0.91), 8.258 (4.52), 8.279 (5.17), 8.305 (2.65), 8.591 (13.61), 8.597 (13.48), 8.824 (9.26), 10.541 (4.70), 10.564 (4.61).

Beispiel 176

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(2R)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein)



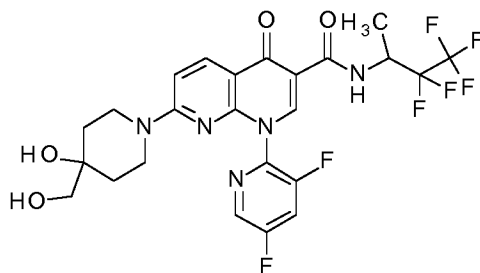
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 104 μ mol) in 1.1 ml DMF gelöst, (2R)-Piperidin-2-ylmethanol (13.1 mg, 114 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (63 μ l, 360 μ mol) hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Es wurde nochmals (2R)-Piperidin-2-ylmethanol (11.9 mg, 104 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (18 μ l, 100 μ mol) hinzugefügt und über Nacht bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 39 mg (66% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 562 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.39), 0.146 (0.41), 1.314 (1.37), 1.342 (1.52), 1.387 (16.00), 1.404 (16.00), 1.504 (4.80), 1.549 (3.76), 1.579 (2.65), 1.614 (2.21), 1.647 (1.48), 1.780 (3.39), 1.809 (3.03), 2.328 (0.69), 2.670 (0.79), 2.831 (1.18), 3.503 (3.17), 3.519 (3.00), 4.048 (2.68), 4.079 (2.54), 4.228 (3.12), 4.694 (3.09), 4.971 (0.92), 4.992 (1.65), 5.015 (1.95), 5.036 (1.95), 5.060 (1.67), 5.080 (0.88), 7.086 (9.59), 7.109 (9.99), 8.223 (8.59), 8.246 (8.73), 8.273 (1.76), 8.303 (1.51), 8.330 (1.73), 8.348 (0.91), 8.608 (9.36), 8.807 (12.83), 10.531 (7.24), 10.555 (6.98).

Beispiel 177

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein)



Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluoropyridin-2-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 104 μ mol) in 1.1 ml DMF gelöst, 4-(Hydroxymethyl)piperidin-4-olhydrochlorid (1:1) (20.1 mg, 95 % Reinheit, 114 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (63 μ l, 360 μ mol) hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurde nochmals mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die produkthaltige

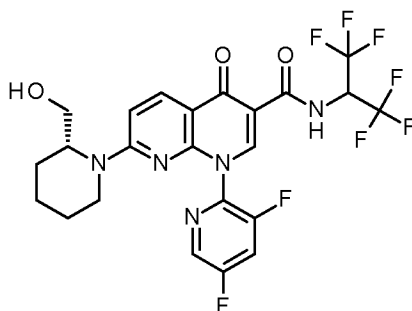
gen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Wasser/Acetonitril lyophilisiert. Es wurden 17.2 mg (28% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 578$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.79), -0.008 (9.63), 0.008 (6.77), 0.146 (0.79), 0.936 (0.62), 0.953 (0.62), 1.340 (3.98), 1.386 (14.49), 1.403 (13.31), 1.459 (2.99), 1.492 (3.19), 1.524 (1.38), 2.328 (1.25), 2.670 (1.28), 3.149 (13.21), 3.163 (13.17), 3.917 (4.24), 3.941 (3.68), 4.322 (16.00), 4.555 (3.32), 4.569 (6.67), 4.583 (3.02), 4.971 (0.89), 4.994 (1.51), 5.013 (1.71), 5.037 (1.68), 5.060 (1.41), 5.081 (0.72), 7.121 (9.03), 7.144 (9.17), 8.242 (12.42), 8.264 (11.33), 8.319 (2.27), 8.341 (3.81), 8.363 (2.07), 8.613 (9.03), 8.619 (8.51), 8.808 (6.51), 8.816 (6.97), 10.516 (5.03), 10.540 (4.86).

10 Beispiel 178

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[(2R)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



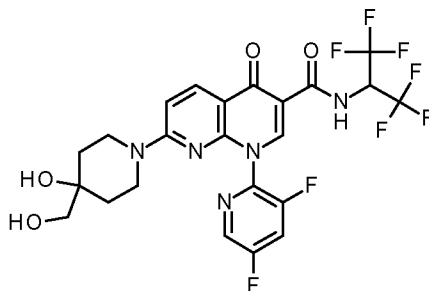
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 103 μmol) in 1 ml DMF gelöst, (2R)-Piperidin-2-ylmethanol (13.0 mg, 113 μmol) und N,N-Diisopropylethylamin (63 μl , 360 μmol) hinzugefügt und über das Wochenende bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Wasser/Acetonitril lyophilisiert. Es wurden 33.4 mg (57% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 566$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.80), -0.008 (7.72), 0.008 (8.00), 0.146 (0.82), 1.315 (1.38), 1.505 (5.30), 1.551 (3.89), 1.581 (2.75), 1.617 (2.23), 1.782 (3.63), 1.810 (3.26), 2.328 (1.02), 2.671 (1.17), 2.871 (1.17), 3.508 (3.74), 3.522 (3.57), 4.057 (2.83), 4.089 (2.79), 4.239 (3.26), 4.702 (3.52), 6.276 (0.76), 6.294 (1.97), 6.319 (2.79), 6.337 (2.96), 6.355 (1.95), 7.115 (11.76), 7.139 (12.41), 8.247 (10.66), 8.270 (10.94), 8.295 (1.77), 8.316 (2.14), 8.342 (2.23), 8.361 (1.21), 8.619 (16.00), 8.626 (15.72), 8.900 (15.11), 11.382 (9.10), 11.407 (8.71).

Beispiel 179

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[4-hydroxy-4-hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



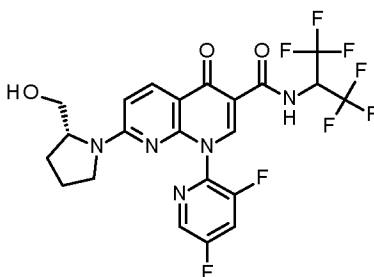
- 5 Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 103 μ mol) in 1 ml DMF gelöst, 4-(Hydroxymethyl)piperidin-4-olhydrochlorid (1:1) (19.9 mg, 95 % Reinheit, 113 μ mol) und N,N-Diisopropylethylamin (81 μ l, 460 μ mol) hinzugefügt und über das Wochenende bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die
- 10 produktthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Wasser/Acetonitril lyophilisiert. Es wurden 31.5 mg (52% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.80 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.70), 0.146 (0.72), 1.350 (2.52), 1.382 (2.54), 1.475 (2.14), 1.499 (2.32), 1.529 (1.10), 2.329 (0.85), 2.368 (0.66), 2.671 (0.98), 2.711 (0.72), 3.153 (8.93),
- 15 3.167 (9.21), 3.931 (3.22), 3.961 (2.80), 4.334 (10.99), 4.563 (2.14), 4.577 (4.38), 4.591 (2.14), 6.296 (1.09), 6.320 (1.64), 6.338 (1.71), 6.357 (1.16), 7.150 (6.04), 7.173 (6.32), 8.266 (7.77), 8.288 (7.29), 8.332 (1.71), 8.337 (2.01), 8.359 (3.41), 8.376 (1.84), 8.382 (2.01), 8.628 (8.38), 8.634 (8.49), 8.907 (16.00), 11.365 (5.14), 11.390 (4.93).

Beispiel 180

- 20 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-7-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



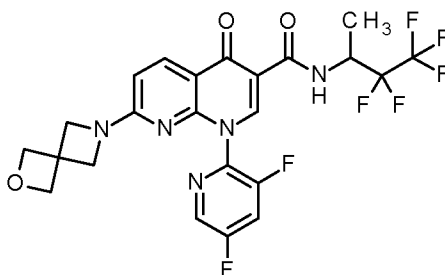
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 103 μ mol) in 1 ml DMF gelöst, (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (11

μl, 99 % Reinheit, 110 μmol) und N,N-Diisopropylethylamin (63 μl, 360 μmol) hinzugefügt und über das Wochenende bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Wasser/Acetonitril lyophilisiert. Es wurden 34 mg (59% d. Th., 99%
5 Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (1.69), -0.008 (15.45), 0.008 (16.00), 0.146 (1.69), 1.958 (3.28), 2.328 (1.31), 2.366 (0.55), 2.670 (1.47), 2.710 (0.60), 3.011 (1.09), 3.046 (0.98), 3.158 (0.98), 3.521 (1.04), 3.654 (0.87), 3.774 (0.82), 4.039 (0.55), 4.392 (1.04), 4.570 (1.20), 4.881 (0.60), 4.946 (0.44), 6.295 (1.58), 6.314 (2.29), 6.338 (2.40), 6.356 (1.58), 6.772 (1.86), 6.792 (2.02), 6.961 (0.87),
10 8.234 (0.93), 8.286 (3.93), 8.309 (3.93), 8.606 (10.87), 8.612 (10.48), 8.921 (3.60), 11.391 (3.71), 11.415 (3.71).

Beispiel 181

1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein)



1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (150 mg, 375 μmol) wurde in 2.8 ml DMF vorgelegt, mit HATU (171 mg, 450 μmol) und N,N-Diisopropylethylamin (290 μl, 1.7 mmol) versetzt und 3,3,4,4,4-Pentafluorbutan-2-aminhydrochlorid (89.7 mg, 450 μmol) wurde hinzugeben. Die Mischung wurde über zwei Nächte bei
20 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert und eingedampft. Das Gemisch wurde mit Acetonitril, Wasser und TFA versetzt. Es fiel dabei ein Feststoff aus. Die Suspension wurde in Ethylacetat gelöst und zweimal mit Wasser und zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat reextrahiert. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol 100:50:1 nach 100:20:1). Es wurden
25 158 mg der Zielverbindung (76 % d. Th., Reinheit 98 %) erhalten.

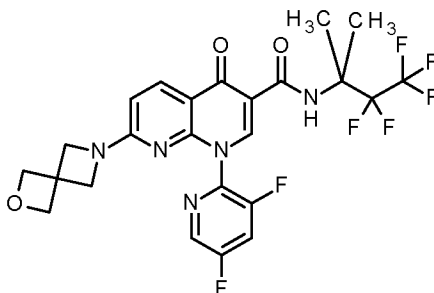
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.75), -0.008 (5.81), 0.008 (6.07), 0.147 (0.70), 1.381 (4.23), 1.398 (6.18), 2.328 (1.23), 2.366 (0.60), 2.670 (1.26), 2.710 (0.60), 4.109 (0.68), 4.660 (16.00),

5.009 (0.57), 6.590 (4.12), 6.612 (4.16), 8.263 (4.53), 8.285 (4.60), 8.315 (1.25), 8.603 (3.34), 8.609 (3.30), 8.812 (2.31), 8.820 (2.58), 10.491 (1.92), 10.514 (1.89).

Beispiel 182

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



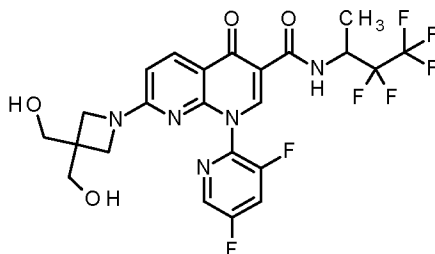
- 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (150 mg, 374 μmol) wurde in 2.8 ml DMF vorgelegt, mit HATU (171 mg, 449 μmol) und
 10 N,N-Diisopropylethylamin (290 μl , 1.7 mmol) versetzt und 3,3,4,4,4-Pentafluor-2-methylbutan-2-amin-Hydrochlorid (95.9 mg, 449 μmol) wurde hinzugeben. Die Reaktion wurde über zwei Nächte bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat versetzt und zweimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Ethylacetat reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, fitriert und eingedampft. Der Rückstand
 15 wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Cyklohexan/Methanol: 100:50:1 nach 100:20:1). Es wurden 187 mg der Zielverbindung über (87% d. Th., Reinheit 97%) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.47), -0.008 (3.55), 0.008 (3.46), 0.146 (0.42), 1.398 (5.78), 1.676 (15.55), 2.323 (0.64), 2.328 (0.91), 2.332 (0.66), 2.366 (0.55), 2.523 (2.42), 2.665 (0.74),
 20 2.670 (1.02), 2.674 (0.72), 2.710 (0.59), 4.112 (0.62), 4.659 (16.00), 6.581 (4.53), 6.603 (4.59), 8.272 (4.78), 8.288 (1.00), 8.294 (5.46), 8.310 (1.34), 8.315 (1.42), 8.332 (0.89), 8.338 (0.96), 8.600 (4.29), 8.607 (4.12), 8.767 (8.03), 10.600 (5.01).

Beispiel 183

- 25 7-[3,3-Bis(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein)



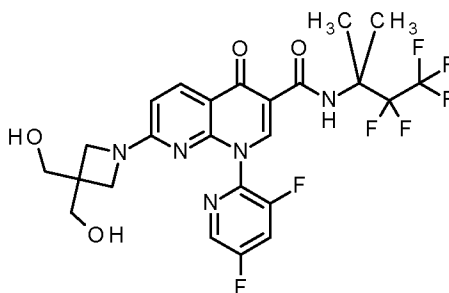
1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-N-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein) (152 mg, 98 % Reinheit, 273 μmol) wurde in Trifluoressigsäure (1.7 ml, 22 mmol) vorgelegt, mit 1.7 ml Wasser und 1.7 ml Acetonitril versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurde mit Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es wurden 86 mg der Zielverbindung (55% d. Th., Reinheit 99%) erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 564$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.11), -0.008 (8.96), 0.008 (8.69), 0.146 (1.11), 1.146 (0.49), 1.234 (1.29), 1.383 (13.86), 1.400 (13.86), 2.328 (2.54), 2.366 (1.16), 2.670 (2.76), 2.710 (1.20), 3.473 (14.08), 3.803 (2.54), 4.831 (3.57), 5.013 (1.78), 5.033 (1.83), 5.056 (1.60), 6.585 (14.13), 6.607 (14.04), 8.238 (16.00), 8.260 (15.06), 8.286 (2.23), 8.309 (4.06), 8.330 (2.14), 8.594 (11.81), 8.601 (11.59), 8.795 (7.44), 8.803 (8.38), 10.527 (6.11), 10.551 (5.84).

Beispiel 184

7-[3,3-Bis(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (181 mg, 324 μmol) wurde in 2 ml Trifluoressigsäure vorgelegt, mit 2 ml Wasser und 2 ml Acetonitril versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmit-

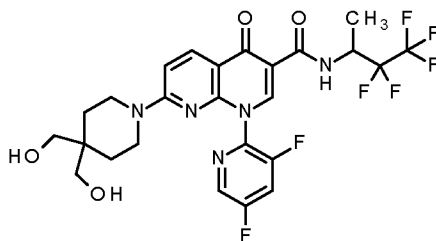
tel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Es wurden 133 mg der Zielverbindung (70% d. Th., Reinheit 99%) erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 578$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.64), -0.008 (5.13), 0.008 (4.91), 0.146 (0.62), 1.678 (16.00), 2.328 (1.15), 2.366 (0.44), 2.670 (1.10), 2.710 (0.44), 3.471 (4.27), 3.801 (0.80), 4.839 (1.11), 5.754 (2.74), 6.574 (4.42), 6.597 (4.42), 8.246 (5.02), 8.267 (4.71), 8.281 (0.99), 8.287 (1.08), 8.308 (1.53), 8.325 (0.95), 8.331 (1.06), 8.592 (4.93), 8.598 (4.75), 8.750 (10.54), 10.635 (5.19).

Beispiel 185

7-[4,4-Bis(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein)



Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-[3,3,4,4,4-pentafluorbutan-2-yl]-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (enantiomerenrein) (50.0 mg, 104 μmol) in 1.1 ml DMF gelöst, Piperidin-4,4-diylmethanol-Hydrochlorid (21.8 mg, 95% Reinheit, 114 μmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (81 μl , 470 μmol) wurden hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt.

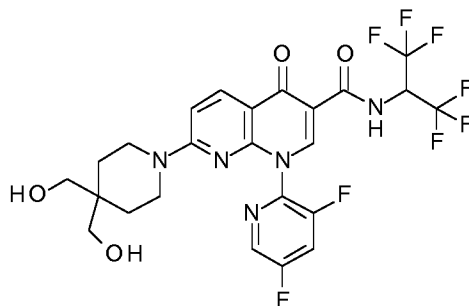
Es wurden 50.0 mg (81% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.25), 0.008 (1.21), 1.345 (6.70), 1.386 (7.98), 1.403 (7.69), 2.328 (0.52), 2.666 (0.43), 2.671 (0.61), 3.280 (15.22), 3.293 (16.00), 3.483 (4.39), 4.405 (4.66), 4.418 (10.58), 4.432 (4.62), 4.972 (0.45), 4.992 (0.83), 5.015 (0.96), 5.037 (0.96), 5.060 (0.85), 5.081 (0.45), 7.074 (5.67), 7.097 (5.78), 8.236 (7.58), 8.259 (7.08), 8.315 (1.21), 8.337 (2.22), 8.359 (1.23), 8.612 (5.44), 8.617 (5.26), 8.804 (3.86), 8.813 (4.35), 10.525 (2.98), 10.549 (2.89).

Beispiel 186

7-[4,4-Bis(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



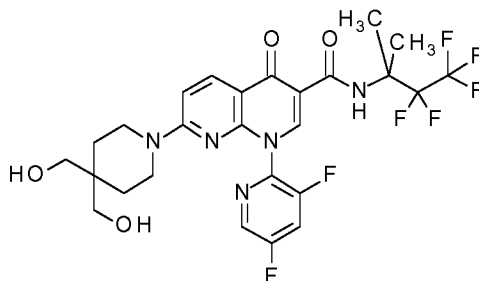
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 103 μ mol) in 1.0 ml DMF gelöst, Piperidin-4,4-diyldimethanol-Hydrochlorid (21.6 mg, 95% Reinheit, 113 μ mol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (81 μ l, 460 μ mol) wurden hinzugefügt und für 80 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abge-
 5 kühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 43.1 mg (70% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.57), 0.008 (0.57), 1.352 (0.65), 3.282 (1.64), 3.295
 10 (1.74), 3.312 (16.00), 3.492 (0.44), 4.409 (0.50), 4.422 (1.13), 4.436 (0.49), 7.102 (0.61), 7.126 (0.62), 8.260 (0.81), 8.283 (0.76), 8.626 (0.89), 8.632 (0.84), 8.903 (1.73), 11.374 (0.48), 11.399 (0.45).

Beispiel 187

7-[4,4-Bis(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



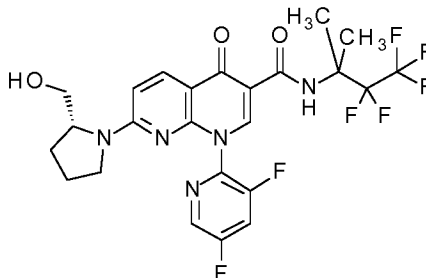
Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-*N*-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 101 μ mol) in 1.1 ml DMF gelöst, Piperidin-4,4-diyldimethanol-Hydrochlorid (21.2 mg, 95% Reinheit, 111 μ mol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (79 μ l, 450 μ mol) wurden hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abge-
 15 kühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 49.1 mg (80% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 606 $[M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.344 (0.75), 1.681 (2.97), 3.279 (1.60), 3.292 (1.71), 3.312 (16.00), 3.481 (0.49), 4.405 (0.45), 4.418 (0.99), 4.432 (0.45), 7.064 (0.61), 7.086 (0.63), 8.244 (0.82), 8.266 (0.77), 8.609 (0.90), 8.615 (0.87), 8.760 (1.82), 10.629 (1.02).

Beispiel 188

- 5 1-(3,5-Difluorpyridin-2-yl)-7-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid



- Es wurde 7-Chlor-1-(3,5-difluorpyridin-2-yl)-4-oxo-N-(3,3,4,4,4-pentafluor-2-methylbutan-2-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxamid (50.0 mg, 101 µmol) in 1.1 ml DMF gelöst, (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (11 µl, 99% Reinheit, 110 µmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (61 µl, 350 µmol) wurden hinzugefügt und für 18 h bei 55°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mittels präparativer HPLC (Säule: Acetonitril / Wasser / 0.1 % Ameisensäure) gereinigt. Es wurden 49.9 mg (88% d. Th., 99% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): *R*_t = 2.07 min; MS (ESIpos): *m/z* = 562 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.683 (16.00), 1.873 (0.93), 1.953 (1.11), 2.328 (0.49), 2.670 (0.50), 6.731 (0.53), 6.754 (0.59), 8.264 (1.43), 8.287 (1.55), 8.590 (4.26), 8.596 (4.12), 8.767 (2.37), 10.649 (2.98).

B. BEWERTUNG DER PHARMAKOLOGISCHEN WIRKSAMKEIT

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

Abkürzungen und Akronyme:

B _{Max}	Anzahl spezifischer Bindungsstellen des Radioliganden
CAFTY	calcium free tyrode
CHO	chinese hamster ovary
CRE	cAMP-responsive element
DMEM	Dulbecco's modified eagle medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
FCS	fötales Kälberserum
FRET	fluorescence resonance energy transfer
GIRK1/4	G-protein-coupled inward rectifier potassium channel, member 1/4
HEPES	Hydroxyethylpiperazin-Ethansulfonsäure
HTRF	homogeneous time resolved fluorescence
K _d	Gleichgewichtsdissoziationskonstante
K _i	Gleichgewichtsinhibitor-Konstante
k _{off}	Dissoziationsrate
k _{on}	Assoziationsrate
nM	nano-molar
MEM	minimum essential medium
μL	Mikro-Liter
μM	mikro-molar
mL	milli-Liter
mM	milli-molar
mtClytin	mitochondriales Clytin
min	Minuten
NMS	N-Me-Scopolamin
PAM	positiv allosterischer Modulator
PEI	Polyethylenimin
Pen/Strep	Penicillin/Streptomycin
sec	Sekunden

•

B-1. Funktioneller M2-GIRK1/4-Aktivierungstest

Sowohl die Aktivierung des M2-Rezeptors durch orthosterische Agonisten allein als auch die allosterische Verstärkung der Orthoster-induzierten Aktivierung durch positiv allosterische Modulatoren (PAMs) kann mittels eines zellbasierten funktionellen GIRK1/4-Aktivitätstest bestimmt werden. Die Bindung von orthosterischen Agonisten (endogener Ligand: Acetylcholin) an den M2-Rezeptor führt zu einer Rezeptoraktivierung bzw. Konformationsänderung des Rezeptors im Sinne einer Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der aktiven Rezeptorkonformation. Die Bindung der orthosterischen Agonisten an den M2-Rezeptor und damit dessen Aktivierung kann durch positive allosterische Modulatoren, welche nicht an die orthosterische Bindungsstelle der Agonisten, sondern an eine separate allosterische Bindungsstelle binden, verstärkt werden.

Die Agonisten-induzierte Konformationsänderung des M2-Rezeptors hat eine G α i-Proteinaktivierung zur Folge. Die Aktivierung der G α -Untereinheit wiederum führt zu einer Dissoziation und damit Freisetzung der G $\beta\gamma$ -Untereinheiten von der G α -Untereinheit und der Aktivierung separater nachgeschalteter Signaltransduktionskaskaden. Der freigesetzte heterodimere G $\beta\gamma$ -Komplex bindet an den GIRK1/4 Kalium-Kanal und induziert eine ligandengesteuerte Kanalaktivierung bzw. -öffnung (Reuveny *et al.*, *Nature*, July **1994**, 370, 143-146). Unter physiologischen Bedingungen kommt es dann zu einem selektiven Ausstrom von Kalium aus der Zelle entlang des elektrochemischen Gradienten. Der Export positiver Ladung führt zu einer Erniedrigung des Transmembranpotentials und damit zu einer Hyperpolarisation der Zelle. Das Ausmaß der Hyperpolarisation kann daher als Maß für die Aktivierung des M2-Rezeptors angesehen werden.

Als Testzelle dient eine rekombinante CHO-DUKX-Zelllinie, welche mit cDNA kodierend für den humanen M2-Rezeptor sowie mit cDNA kodierend für beide GIRK1/4-Untereinheiten stabil transfiziert wurde (CHO-DUKX-M2-GIRK). Die Bestimmung des Transmembranpotentials bzw. der relativen Änderungen des Transmembranpotentials in Abhängigkeit von Substanzzugabe bzw. M2-Aktivierung erfolgt mittels eines spannungssensitiven Farbstoffes (FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue, Molecular Devices # R8034) und der Messung der Zellfluoreszenz unter Verwendung eines proprietären Fluoreszenz-Imaging-Messgerätes.

B-1.1. Bestimmung der allosterischen Potenz der Testsubstanzen (EC₅₀-Wert)

Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und für eine 10 Punkt-Dosis-Wirkungsanalyse in Schritten von 1:3.16 seriell in DMSO verdünnt. Entsprechend der gewünschten Testkonzentrationen werden die Substanzen in Beladungspuffer (Zusammensetzung: 0,6 ml FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue (10 mg/ml), 0,6 ml Brilliant Black (10 mg/ml), 2 mM CaCl₂ und 2 mM KCl ad 50 ml Natrium-Gluconat-Tyrod (PAA, #T21-155)) vorverdünnt.

Die in MEM alpha-Medium (supplementiert mit 10% FCS, 2% Glutamax, 1 mg/ml Genitacin) kultivierten Reporter-Zellen wurden mit 2000 Zellen (Messung nach 48 h) bzw. 4000 Zellen (Messung nach 24 h) in 30 μ l pro 384 well in μ CLEAR/schwarz Greiner-Zellkulturplatten (#781092) ausgesät und 24 h bzw. 48 h bei 37°C inkubiert. Das Aussaatmedium bestand aus MEM alpha-Medium (supplementiert mit 5% FCS, 2% Glutamax, kein Genitacin).

Für die jeweilige Messung wurde das Medium entfernt und die Zellen für mindestens 6 min bei Raumtemperatur mit dem spannungssensitiven Farbstoff beladen (30 μ l Beladungspuffer pro 384 Well). Anschließend erfolgte in einer ersten Messung die Bestimmung der Fluoreszenz für das Ruhe-Transmembranpotential für einen Zeitraum von 5 sec. Hiernach erfolgte die Zugabe von je 10 μ l der in Beladungspuffer verdünnten Testsubstanzen, gefolgt von einer zweiten Messung zur Bestimmung des Transmembranpotentials für einen Zeitraum von 50 sec. Schließlich wurden die Zellen mit 10 μ l Agonistenlösung (Acetylcholin gelöst in Beladungspuffer) versetzt. Acetylcholin wurde mit der dem EC₂₀-

Wert entsprechenden Konzentration eingesetzt, die in einem Vortest bestimmt wurde. Die M2-vermittelte GIRK1/4-Aktivierung bzw. Hyperpolarisation wurde dann in einer dritten Messung über einen Zeitraum von 60 sec verfolgt. Der EC₅₀-Wert (Maß der allosterischen Potenz der Testverbindung) und die Effizienz (Maß der Verstärkung des Acetylcholin-Effektes bei einer EC₂₀-Acetylcholin-Konzentration) wurden mit Hilfe einer 4-Parameter-Logistik-Funktion (Hill-Funktion) ermittelt.

B-1.2. Bestimmung der positiven Kooperativität (α -Faktor)

Die Testsubstanzen wurden in DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und für eine 10 Punkt-Dosis-Wirkungsanalyse in Schritten von 1:3.16 seriell in DMSO verdünnt. Entsprechend der gewünschten Testkonzentrationen wurden die Substanzen in Beladungspuffer (s.o.) vorverdünnt.

Die in MEM alpha-Medium (supplementiert mit 10% FCS, 2% Glutamax, 1mg/ml Genitacin) kultivierten Reporter-Zellen werden mit 2000 Zellen (Messung nach 48 h) bzw. 4000 Zellen (Messung nach 24 h) in 30 µl pro 384 well in µCLEAR/schwarz Greiner-Zellkulturplatten (#781092) ausgesät und 24 h bzw. 48 h bei 37°C inkubiert. Das Aussaatmedium bestand aus MEM alpha-Medium (supplementiert mit 5% FCS, 2% Glutamax, kein Genitacin).

Für die jeweilige Messung wurde das Medium entfernt und die Zellen für mindestens 6 min bei Raumtemperatur mit dem spannungssensitiven Farbstoff beladen (30 µl Beladungspuffer pro 384 well). Anschließend erfolgt in einer ersten Messung die Bestimmung des Ruhe-Transmembranpotentials für einen Zeitraum von 5 sec in 1 sec-Inkrementen. Hiernach erfolgt die Zugabe von je 10 µl der in Beladungspuffer verdünnten Testsubstanzen, gefolgt von einer zweiten Messung zur Bestimmung des Transmembranpotentials für einen Zeitraum von 50 sec in 1 sec-Inkrementen.

Schließlich werden die Zellen mit 10 µl Agonistenlösung (Acetylcholin gelöst in Beladungspuffer) versetzt. Im Gegensatz zur EC₅₀-Bestimmung der Testsubstanzen (siehe B-1.1) wird dabei aber nicht nur eine Acetylcholin-Konzentration eingesetzt, sondern jede Konzentration der Testsubstanz wird mit einer Acetylcholin-8 Punkt-Dosis-Wirkungskurve kombiniert. Für die Acetylcholin-Verdünnungsreihe wird der Agonist beginnend mit einer maximalen Endkonzentration von 3 µM in Schritten von 1:3.16 seriell in Beladungspuffer entsprechend der gewünschten Endkonzentrationen vorverdünnt. Die M2-vermittelte GIRK1/4-Aktivierung bzw. Hyperpolarisation wird dann in einer dritten Messung über einen Zeitraum von 60 sec in 1 sec-Inkrementen verfolgt. Die Verschiebung der Acetylcholin-Dosis-Wirkungskurve in Anwesenheit zunehmender Konzentrationen der Testsubstanz wird mittels GraphPad PRISM (Allosteric EC₅₀ shift) analysiert und quantifiziert. Der ermittelte α -Faktor ist dabei ein Maß für die Stärke und Richtung des allosterischen Effektes. α -Werte > 1 spiegeln eine Erniedrigung des EC₅₀-Wertes bzw. eine Erhöhung der Potenz des Agonisten (Acetylcholin) in Anwesenheit von Alloster wider und bedeuten damit eine positive Kooperativität zwischen Orthoster (Acetylcholin) und Alloster (Testsubstanz). Eine positive Kooperativität ist das Kennzeichen eines positiven allosterischen Modulators. Umgekehrt sind α -Werte < 1 bezeichnend für eine negative Kooperativität zwischen Orthoster und Alloster und kenn-

zeichnen damit negative allosterische Modulatoren. α -Werte = 1 bedeuten keine Kooperativität zwischen Orthoster und Alloster, d.h. die Bindungsaffinitäten von Orthoster und Alloster an den Rezeptor beeinflussen sich nicht wechselseitig. Je größer der Betrag des α -Wertes ist, umso größer ist das Ausmaß der Kooperativität zwischen Orthoster und Alloster.

- 5 In der folgenden Tabelle 2 sind für individuelle Ausführungsbeispiele die so ermittelten EC_{50} - und Effizienz-Werte sowie die α -Werte aus diesem Assay aufgeführt (zum Teil als Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Einzelbestimmungen):

Tabelle 2

Bsp.Nr.	Rezeptoraktivität EC_{50} [μ mol/L]	Effizienz [%]	Kooperativität (alpha-Faktor)
1	0.073	97.71	46
2	0.092	97.50	35
3	0.240	97.75	
4	0.014	98.25	63
5	0.031	98.25	63
6	0.014	95.00	
7	0.022	100.00	
8	0.083	100.00	
9	0.020	94.50	
10	0.025	95.50	
11	0.037	99.50	
12	0.055	100.00	
13	0.130	99.50	
14	0.087	98.50	50
15	0.043	96.17	63
16	0.048	99.00	40
17	0.111	88.00	24
18	0.067	87.00	34
19	0.086	91.50	38
20	0.330	87.00	
21	0.195	98.50	
22	0.575	85.00	
23	0.145	92.00	
24	0.560	87.00	
25	0.210	98.00	
26	0.200	94.50	
27	0.036	79.00	10
28	0.019	100.00	17
29	0.059	98.00	
30	0.064	99.00	14
31	0.645	88.50	

Bsp.Nr.	Rezeptoraktivität EC ₅₀ [μmol/L]	Effizienz [%]	Kooperativität (alpha-Faktor)
32	0.400	89.50	
33	0.505	83.00	
34	0.880	82.00	
35	0.170	99.50	
36	0.022	100.00	
37	0.021	99.00	
38	0.018	98.00	
39	0.051	99.00	
40	0.160	100.00	
41	0.330	100.00	
42	0.295	100.00	
43	0.065	100.00	
44	0.031	98.50	
45	0.057	96.00	
46	0.385	97.00	
47	0.640	89.00	
48	0.074	92.50	
49	0.560	97.00	
50	0.730	92.00	
51	0.527	84.33	
52	0.048	90.50	
53	0.555	96.50	
54	0.350	94.67	
55	0.110	100.00	79
56	0.034	100.00	68
57	0.010	94.00	
58	0.011	96.00	
59	0.023	99.00	
60	0.275	100.00	
61	0.795	100.00	
62	0.220	100.00	
63	0.170	100.00	
64	0.154	91.33	32
65	0.087	100.00	
66	0.310	92.50	
67	0.053	97.00	36
68	0.195	96.00	
69	0.365	92.00	
70	0.220	91.00	
71	0.360	97.50	
72	0.045	90.00	
73	0.010	100.00	68

Bsp.Nr.	Rezeptoraktivität EC ₅₀ [μmol/L]	Effizienz [%]	Kooperativität (alpha-Faktor)
74	0.014	100.00	
75	0.019	100.00	
76	0.035	94.00	
77	0.260	100.00	
78	0.044	91.50	
79	0.054	100.00	
80	0.120	100.00	
81	0.015	100.00	
82	0.028	100.00	
83	0.017	100.00	
84	0.020	100.00	57
85	0.085	99.00	
86	0.019	100.00	
87	0.063	100.00	
88	0.059	99.50	
89	0.275	98.00	
90	0.024	100.00	41
91	0.280	99.00	
92	0.017	100.00	
93	0.014	98.00	41
94	0.032	100.00	
95	0.026	100.00	
96	0.068	100.00	
97	0.038	96.50	53
98	0.023	100.00	56
99	0.038	100.00	
100	0.026	100.00	
101	0.585	78.50	
102	1.065	89.00	
103	0.305	100.00	
104	0.250	98.50	
105	0.098	100.00	
106	0.165	91.50	
107	0.097	98.00	
108	0.185	84.00	
109	0.135	96.00	
110	0.190	94.50	
111	0.100	99.00	
112	0.525	98.00	
113	0.145	97.00	
114	0.111	96.50	
115	0.150	89.00	

Bsp.Nr.	Rezeptoraktivität EC ₅₀ [μmol/L]	Effizienz [%]	Kooperativität (alpha-Faktor)
116	0.335	96.00	
117	0.400	94.50	
118	0.500	100.00	
119	0.790	92.00	
120	0.400	100.00	
121	0.320	99.00	
122	0.220	92.00	
123	0.240	98.00	
124	0.130	97.00	
125	0.073	97.00	
126	0.087	98.00	
127	0.050	96.00	
128	0.520	89.00	
129	0.021	96.50	
130	0.053	93.00	
131	0.108	95.50	
132	0.325	98.00	
133	0.315	92.00	
134	0.105	100.00	
135	0.097	100.00	
136	0.064	97.50	
137	0.110	99.00	
138	0.070	98.50	61
139	0.230	100.00	
140	0.253	92.00	47
141	0.018	95.00	
142	0.047	94.50	
143	0.090	90.00	
144	0.150	92.00	
145	0.435	98.50	
146	0.910	96.00	
147	0.055	98.50	
148	0.066	100.00	
149	0.032	100.00	
150	0.375	88.00	
151	0.290	99.00	
152	0.103	99.50	
153	0.200	100.00	
154	0.089	100.00	
155	0.360	100.00	
156	0.036	100.00	
157	0.050	100.00	

Bsp.Nr.	Rezeptoraktivität EC ₅₀ [μmol/L]	Effizienz [%]	Kooperativität (alpha-Faktor)
158	0.115	90.50	
159	0.094	100.00	
160	0.155	90.50	
161	0.070	100.00	
162	0.024	96.00	
163	0.120	100.00	
164	0.014	100.00	
165	0.013	84.00	30
166	0.030	81.00	
167	0.420	92.00	
168	2.850	84.50	
169	0.120	97.50	
170	2.250	86.00	
171	3.100	90.50	
172	1.600	98.00	
173	0.088	100.00	
174	0.083	100.00	
175	0.060	98.50	
176	0.028	100.00	
177	0.038	100.00	
178	0.056	100.00	
179	0.095	100.00	
180	0.089	100.00	
181	0.220	100.00	
182	0.410	100.00	
183	0.053	100.00	
184	0.130	100.00	
185	0.121	100.00	
186	0.110	100.00	
187	0.265	97.50	
188	0.118	100.00	

B-2. Funktioneller Ca²⁺-Freisetzungstest mittels M2-Gα16-Reporterzellen

Eine potentiell agonistische wie auch die positiv allosterische Wirkung der Testsubstanzen auf den M2-Rezeptor kann anhand eines funktionellen Ca²⁺-Freisetzungstests bestimmt werden. Die Aktivierung des M2-Rezeptors durch Bindung orthosterischer Agonisten (Acetylcholin) oder anderer Substanzen mit einem agonistischen Effekt führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, welche im endogenen Zustand eine Gαi-Protein-Aktivierung zur Folge hat. Durch Kopplung des M2-Rezeptors an das exogen exprimierte promiskuitive Gαq-Protein Gα16 kommt es jedoch zu einer Gα16-Proteinaktivierung nach

Aktivierung des M2-Rezeptors, welche - über eine nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade – eine intrazelluläre Ca^{2+} -Freisetzung bedingt. Das Ausmaß der intrazellulären Ca^{2+} -Mobilisierung kann daher in diesem Fall als Maß für die Aktivierung des M2-Rezeptors angesehen werden.

Als Testzelle dient eine rekombinante CHO-Zelllinie, welche mit cDNA kodierend für den humanen M2-Rezeptor und das $\text{G}\alpha 16$ -Protein sowie mit cDNA kodierend für das mitochondrial exprimierte Photoprotein Clytin (mtClytin) stabil transfiziert wurde (CHO mtClytin $\text{G}\alpha 16$ M2). Die Bestimmung der intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung in Abhängigkeit von Substanzzugabe bzw. M2-Aktivierung erfolgt mittels eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffes (Fluo-8) und der Messung der Zellfluoreszenz unter Verwendung eines FLIPR^{TETRA}-Instrumentes (Molecular Devices).

B-2.1. Agonismus-Assay

Die Testsubstanzen werden in DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und für eine 10 Punkt-Dosis-Wirkungsanalyse in Schritten von 1:3.16 seriell in DMSO verdünnt. Entsprechend der gewünschten Testkonzentrationen werden die Substanzen in Fluo-8-Puffer (Zusammensetzung pro 100 ml: 500 μl Probenecid, 2 ml Brilliant Black (20 mg/ml), 440 μl Fluo-8, 2 mM CaCl_2 ad 100 ml CAFTY-Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl_2 , 5 mM NaHCO_3 , pH 7.4)) vorverdünnt.

Die in MEM alpha-Medium (supplementiert mit 10% FCS, 2% Glutamax) kultivierten Reporter-Zellen wurden mit 3000 Zellen in 30 μl -Aussaatmedium pro 384 Well in μCLEAR /schwarz Greiner-Zellkulturplatten (#781092) ausgesät und 24 h bei 37°C inkubiert. Das Aussaatmedium besteht aus MEM alpha-Medium (supplementiert mit 5% FCS, 2% Glutamax). Für die jeweilige Messung wird das Medium entfernt und die Zellen nach Zugabe von je 20 μl Fluo-8-Puffer pro 384 Well für 1h 37°C im Brutschrank inkubiert. Nach Zugabe von je 10 μl pro 384 Well der vorverdünnten Testsubstanzen erfolgt die Messung der Zellfluoreszenz für einen Zeitraum von 5 min in 1 sec-Inkrementen. Das relative Maß der maximalen Aktivierung des M2-Rezeptors durch die jeweiligen Testsubstanzen wird durch Normierung des Testsignals auf das der E_{Max} -Konzentration von Acetylcholin (3 μM) entsprechende Signal berechnet.

B-2.2. Bestimmung des positiv allosterischen Modulator-Effektes

Um die positive Kooperativität der Testsubstanzen in Bezug auf die Acetylcholin-vermittelte M2-Rezeptoraktivierung bestimmen zu können, wird anschließend Referenzagonist (Acetylcholin) für eine vollständige Dosis-Wirkungsanalyse hinzugefügt. Hierzu wird Acetylcholin beginnend mit einer maximalen finalen Konzentration von 1 μM in Schritten von 1:3.16 seriell in Fluo-8-Puffer verdünnt. Nach Zugabe von je 10 μl Agonistenlösung pro 384 Well erfolgt wiederum die Messung der Zellfluoreszenz für einen Zeitraum von 5 min in 1 sec-Inkrementen. Dabei wird dieselbe Assay-Platte verwendet wie unmittelbar zuvor für den M2-Agonismus-Assay. Die Verschiebung der Acetylcholin-Dosis-Wirkungskurve in Anwesenheit zunehmender Konzentrationen der Testsubstanz wird mittels GraphPad PRISM (Allosteric EC_{50} shift) analysiert und quantifiziert (s.o.).

B-3. Selektivitätstest gegenüber humanen muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren

Eine potentiell agonistische Wirkung wie auch positiv allosterische Wirkung der Testsubstanzen auf anderen humanen muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren kann in einem funktionellen Ca^{2+} -Freisetzungstests bestimmt werden (Eurofins; GPCRProfiler® Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors; cat#: HTS600GPCR).

Als Testzellen dienen mit dem jeweiligen Rezeptor transfizierten Chem-1- oder Chem-4-Zelllinien (ChemiScreen™ M1 Calcium-Optimized FLIPR Cell Lines, Eurofins; M1: HTS044C; ChemiScreen™ Calcium-Optimized Stable Cell Line Human Recombinant M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor, Eurofins; M2: HTS115C; ChemiScreen™ Human Recombinant M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor Calcium-Optimized Stable Cell Line, Eurofins; M3: HTS116C; ChemiScreen™ Human Recombinant M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Calcium-Optimized Stable Cell Line, Eurofins; M4: HTS117C; ChemiScreen™ M5 Calcium-Optimized FLIPR Cell Lines, Eurofins; M5: HTS075C). Der Substanztest wird mit einem FLIPR^{TETRA}-Instrument (Molecular Devices) durchgeführt.

B-3.1. Agonismus-Assay

Um einen potentiellen agonistischen Effekt der Testsubstanzen zu ermitteln, werden die jeweiligen Testsubstanzen mit einer finalen Testkonzentration von 10 μM oder 1 μM zugefügt. Die Ca^{2+} -Freisetzung bzw. Zellfluoreszenz wird über einen Zeitraum von 180 sec gemessen. Als Positivkontrolle zur Normierung des Substanzeffektes auf die Rezeptoraktivierung wird eine dem E_{Max} -Wert entsprechende Konzentration von Acetylcholin eingesetzt.

Nach Beendigung des Agonismus-Assay wird die Assay-Platte bei 25°C für 7 min inkubiert. Nach der Inkubationsperiode wird der positiv allosterische Modulator-Assay initialisiert.

B-3.2. Allosterischer Modulator-Assay

Um eine positiv oder negativ allosterische Wirkung der Testsubstanzen auf andere humane muskarinische Acetylcholinrezeptoren sowie den M2-Rezeptor selbst zu untersuchen, wird jede Substanzkonzentration mit einer Acetylcholin-8 Punkt-Dosis-Wirkungskurve kombiniert. Nach Zugabe von Agonistenlösung erfolgt wiederum die Messung der Zellfluoreszenz für einen Zeitraum von 180 sec. Die Verschiebung der Acetylcholin-Dosis-Wirkungskurve (maximale Verschiebung des EC_{50} -Wertes von Acetylcholin) wird mittels GraphPad PRISM (Sigmoidal dose-response (variable slope) - EC_{50}) analysiert und quantifiziert. Abschließend werden Quotienten der allosterischen Verschiebung für den M2-Rezeptor und M4-Rezeptor gebildet, die ihrerseits als Maß für die jeweilige Selektivität fungieren.

B-4. In vitro M2 PAM Gi-Assay

Für die Charakterisierung von Testsubstanzen auf positiv allosterische Modulation des humanen M2 Rezeptors wird die Carbachol induzierte Hemmung des cAMP Anstieg durch Forskolin in rekombinant M2 Rezeptor-exprimierenden CHO Zellen gemessen, die zusätzlich ein Luciferase Gen unter der Kontrolle

- eine cAMP responsive Elementes (CRE) exprimieren: 3000 Zellen in 25 µl Vollmedium (DMEM F12 PAN Medium, 10 % FCS, 1.35 mM Na-Pyruvat, 20 mM Hepes, 4mM Glutamax, 2 % Natrium Bicarbonat, 1 % Pen/Strep, 1 % 100x non-essential amino acids) werden je Loch einer 384 Multititerplatte (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 Messmedium (Optimem) ersetzt und bei 37°C, 5 % CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Die Testsubstanz wird in DMSO in verschiedenen Konzentrationen (Startkonzentration 10 mM, Verdünnungsfaktor 3.16) als Dosiswirkungskurve vorbereitet und 1:50 mit calciumfreier Tyrode, 2 mM CaCl₂, 0.01% BSA vorverdünnt. 10 µl der vorverdünnten Substanzlösung werden zu den Zellen gegeben und bei 37°C, 5 % CO₂ für 10 Minuten inkubiert. Der M2 Rezeptor wird durch Zugabe von 10 µl Carbachol in verschiedenen Konzentrationen in calciumfreier Tyrode, 2 mM CaCl₂ aktiviert und bei 37°C, 5 % CO₂ für 5 Minuten inkubiert. Die Adenylylcyclase wird durch Zugabe von 10 µl 1 µM (finale Konzentration) Forskolin in calciumfreier Tyrode, 2 mM CaCl₂ aktiviert und bei 37°C, 5 % CO₂ für 5 Stunden inkubiert. Nach Entfernen des Zellüberstandes und Zugabe von 20 µl Luci/Triton Puffer (1:1) wurde die Lumineszenz in einem Luminometer für 60 Sekunden bestimmt.
- Calciumfreie Tyrode: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4
- Luci/Triton Puffer (1:1): Luci-Puffer (20mM Tricine, pH 7.8, 2,67 mM Magnesiumsulfat, 0.1 mM EDTA, 4 mM DTT, 270 µM Coenzym A, 470 µM D-Luciferin, 530 µM ATP) 1:1 mit Triton-Puffer (25 mM Tris wässr. Salzsäure, pH 7.8, 25 mM Na₂HPO₄, 2mM Dithiothreitol, 3 % Triton X-100, 10 % Glycerin) gemischt.
- Der EC₅₀-Wert wurde mit Hilfe einer 4-Parameter-Logistik-Funktion (Hill-Funktion) ermittelt.

B-5. Kompetitiver FRET-Bindungstest für humane M2- und M4-Rezeptoren

- Die direkte Bindung der Testsubstanzen an den M2-Rezeptor sowie die Verstärkung der Bindung (Erhöhung der Affinität) des natürlichen Agonisten Acetylcholin an den M2-Rezeptor in Anwesenheit der Testsubstanzen (positiv allosterischer Effekt) wird mittels eines FRET-basierten Bindungsassays (HTRF Tag-lite® Bindungsassay, Cisbio) bestimmt. Zur Kontrolle der Selektivität wird die Bindung der Testsubstanzen an den strukturverwandten M4-Rezeptor analog untersucht. Der HTRF Tag-lite® Assay ist ein homogener Bindungsassay und beruht auf der kompetitiven Bindung eines fluoreszenten Liganden (Sonde) und der unmarkierten Testsubstanz an den Rezeptor, welcher auf lebenden Zellen exprimiert ist. Der Rezeptor ist seinerseits mit einem fluoreszenten Donor-Farbstoff (Terbium-Kryptat) derivatisiert, so dass nach Anregung des Donor-Farbstoffes ein FRET-Signal zwischen Rezeptor und Sonde (Akzeptor) entsteht, wenn die Sonde an den Rezeptor gebunden ist. Als Akzeptor-Sonde wurde ein Telenzepin-Derivat eingesetzt, welches mit einem HTRF Fluoreszenz-Farbstoff konjugiert ist (red ligand; L0040RED). Die Sonde bindet daher in der konservierten orthosterischen Bindungsstelle sowohl des M2- als auch des M4-Rezeptors. Die allosterische Bindungsstelle des M2-Rezeptors wurde röntgenkristallographisch charakterisiert und wird direkt oberhalb der orthosterischen Bindungstasche postuliert (Kruse *et al.*, *Nature*, **2013**, 504, 101–106). Sowohl die Bindung von un-

markierten orthosterischen Agonisten (Acetylcholin) an die orthosterische Bindungsstelle als auch die Bindung von allosterischen Modulatoren (Testsubstanzen) an die allosterische Bindungsstelle führt daher zu einer konzentrationsabhängigen kompetitiven Verdrängung der Sonde und damit einer Abnahme des FRET-basierten Fluoreszenzsignals.

- 5 Alle Bindungstests werden auf weißen 384 Mikrotiterplatten (small-volume) in einem Gesamtvolumen von 20 µl durchgeführt. Die HTRF-Messungen werden mit einem PHERAstar-Instrument (BMG Labtech) vorgenommen. Für den muskarinischen M2- oder M4-Rezeptor-Bindungstest werden SNAPed-M2-exprimierende Zellen (C1TT1M2) oder SNAPed-M4-exprimierende Zellen (C1TT1M4) verwendet, welche mit einem Donor-Fluorophor (Lumi4Tb; CELLCUST) markiert wurden. Die Zellen werden mit
10 der Akzeptor-Sonde in Tag-lite Bindungspuffer (LABMED) in Anwesenheit von Testsubstanz bzw. Acetylcholin inkubiert. Anschließend wird das Fluoreszenz-Signal bei Wellenlängen von 665 nm und 620 nm gemessen und der HTRF-Quotient (Signal bei 665 nm / Signal bei 620 nm) bestimmt. Das relative spezifische Signal wird durch Subtraktion des HTRF-Quotienten der Negativkontrolle (nur Tag-lite Puffer ohne Sonde) ermittelt.

15 **B-5.1. Bindung der Testsubstanzen**

- Um die Bindung der Testsubstanzen an den M2- oder M4-Rezeptor in Abwesenheit von orthosterischem Agonisten zu bestimmen, wird eine Dosis-Wirkungsanalyse der Testsubstanzen im kompetitiven Format des M2-Tag-lite®- oder M4-Tag-lite®-Bindungsassays vorgenommen. Die Testsubstanzen werden in
20 DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und für eine Dosis-Wirkungsanalyse in Schritten von 1:3.16 seriell in DMSO verdünnt. Die maximale Testkonzentration entspricht 10 µM. Die molare Konzentration der Testsubstanz, die eine halbmaximale Reduktion des HTRF-Signals in Bezug auf das maximale und verbleibende HTRF-Signal bei höchster Substanzkonzentration bewirkt (EC₅₀-Wert der Bindung), wird mittels GraphPad PRISM (Sigmoidal dose response) ermittelt. Zugleich wird die Stärke des Kompetitionseffektes bestimmt, indem die maximale Abnahme des spezifischen HTRF-Signals bei
25 höchster Substanzkonzentration berechnet wird (% max. Kompetition).

B-5.2. Bindung der Testsubstanzen im allosterischen Modus

- Um die allosterische Modulation des M2-Rezeptors durch die Testverbindungen zu untersuchen, wird zum einen eine Dosis-Wirkungsanalyse der Testsubstanzen im kompetitiven Format des M2-Tag-lite®- oder M4-Tag-lite®-Bindungsassays in Anwesenheit einer dem EC₂₀-Wert entsprechenden Konzentration von Acetylcholin vorgenommen, welche in einer separaten 11 Punkt-Acetylcholin-Dosis-Wirkungsanalyse bestimmt wird (3 µM). Die Testsubstanzen werden in DMSO mit einer Konzentration
30 von 10 mM gelöst und für eine 10 Punkt-Dosis-Wirkungsanalyse in Schritten von 1:3.16 seriell in DMSO verdünnt. Die maximale Testkonzentration entspricht 10 µM. Die molare Konzentration der Testsubstanz, die eine halbmaximale Reduktion des HTRF-Signals in Bezug auf das maximale und verbleibende HTRF-Signal bei höchster Substanzkonzentration in Anwesenheit einer dem EC₂₀-Wert ent-
35

sprechenden Acetylcholin-Konzentration bewirkt (EC_{50} -Wert der Bindung), wird mittels GraphPad PRISM (Sigmoidal dose response) ermittelt. Zugleich wird die Stärke des Kompetitionseffektes bestimmt, indem die maximale Abnahme des spezifischen HTRF-Signals bei höchster Substanzkonzentration berechnet wird (% max. Kompetition).

- 5 Um die Verstärkung der Bindung von Acetylcholin an den M2- oder M4-Rezeptor zu untersuchen, wurde zusätzlich zum anderen eine 11 Punkt-Dosis-Wirkungsanalyse von Acetylcholin im kompetitiven Format des M2-Tag-lite®- oder M4-Tag-lite®-Bindungsassays in Abwesenheit oder in Anwesenheit von 1 μ M oder 10 μ M Testsubstanz vorgenommen. Die Verschiebung der Acetylcholin-Dosis-Wirkungskurve (maximale Verschiebung des EC_{50} -Wertes von Acetylcholin) wurde mittels GraphPad
10 PRISM (Sigmoidal dose-response) analysiert und quantifiziert.

B-6. Radioligand-Bindungstests für humane M2-Rezeptoren

- Der allosterische Wirkmechanismus der Testsubstanzen kann mittels verschiedener Radioligand-Bindungstests näher untersucht und quantifiziert werden. Die Bindung des Allostere an die allosterische Bindungsstelle des M2-Rezeptors hat im Falle einer positiven Kooperativität eine Erhöhung der Bindungsaffinität des orthosterischen Liganden für den M2-Rezeptor zur Folge. Die Erhöhung der Bindungsaffinität des orthosterischen Liganden durch den Alloster im ternären Komplex bestehend aus Orthoster, Alloster und M2-Rezeptor wiederum ist auf eine Modulation der Bindungskinetiken des Orthosters zurückzuführen. Dabei kann der Alloster die Assoziations- und/oder Dissoziationsgeschwindigkeit des Orthosters am M2-Rezeptor verändern. Eine Erniedrigung der Dissoziationsgeschwindigkeit spiegelt
15 dabei eine Stabilisierung des ternären Komplexes wieder und geht daher auch mit einer Erniedrigung der Dissoziationskonstante des orthosterischen Liganden unter Gleichgewichtsbedingungen einher (Lazarino, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in *Methods in Molecular Biology*, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2nd ed.; Kostenis and Mohr, *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, 17(8), 280-283).

B-6.1. ^3H -Oxotremorin-M Radioligand-Bindungstest unter Gleichgewichtsbedingungen

- Um den Einfluss der Testsubstanzen auf die Bindungsaffinität von orthosterischen Agonisten für den M2-Rezeptor zu überprüfen und zu quantifizieren, kann ein Radioligand-Bindungstest unter Gleichgewichtsbedingungen durchgeführt werden. Dabei wird die Bindung des radioaktiv markierten M2-Rezeptor-Agonisten ^3H -Oxotremorin-M an den M2-Rezeptor für unterschiedliche ^3H -Oxotremorin-M-Konzentrationen im Bindungsgleichgewicht gemessen (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 106-115). Basierend auf der spezifisch gebundenen Menge von radioaktivem Agonisten an den M2-Rezeptor in Abhängigkeit von der Agonisten-Konzentration (graphisch dargestellt als sog. Langmuir-Isotherme) kann dann zum einen die Gleichgewichtsdisssoziationskonstante K_d des Agonisten als quantitatives Maß seiner Bindungsaffinität für den M2-Rezeptor sowie zum anderen die Konzentration bzw. Anzahl spezi-
30 fischer Bindungsstellen des Radioliganden (Agonisten) $B_{\max}$ in Abwesenheit oder Anwesenheit unter-

schiedlicher Konzentrationen der Testsubstanzen (positiven allosterischen Modulatoren) berechnet werden (Hulme and Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* **2010**, 161, 1219-1237).

Der Radioligandenbindungsassay für den M2 Rezeptor (Euroscreen, FAST-0261B) wird mittels ^3H -markiertem Oxotremorin-M (NET671) als Agonisten durchgeführt. Die Agonistenbindung an den M2-Rezeptor wird auf 96 Mikrotiterplatten (Master Block, Greiner, 786201) in Bindungspuffer (Natrium-/Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7,4) in Triplikaten vorgenommen. Hierzu werden pro Ansatz M2-Membranextrakte (20 μg Protein / 96 Well) mit verschiedenen Konzentrationen von radioaktiv markiertem Agonisten (0,2 – 100 nM) allein oder in Anwesenheit von 1 μM oder 10 μM Testsubstanz oder Bindungspuffer allein in einem Gesamtvolumen von 0,1 mL für 60 min bei 37°C inkubiert. Die nichtspezifische Bindung von ^3H -markiertem Oxotremorin-M an die Membran wird durch Co-Inkubation mit N-Me-Scopolamin (NMS), einem orthosterischen Antagonisten des M2-Rezeptors, in 200-fachem Überschuss bestimmt. Anschließend werden die Proben zum Stoppen der Bindungsreaktion über GF/C Filter (Perkin Elmer, 6005174), welche zuvor mit 0,5 %-iger Polyethylenimin- (PEI-) Lösung benetzt wurden, für 2 h bei Raumtemperatur filtriert. Die Filter werden sechsmal mit je 0,5 mL eiskaltem Waschpuffer (10 mM Natrium-/Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7.4) gewaschen und anschließend je 50 μL Microscint 20 Szintillationslösung (Packard) pro Ansatz zugegeben. Die Proben werden dann für 15 min auf einem Orbitalschüttler inkubiert, bevor die Messung der Radioaktivität mittels eines TopCountTM-Gerätes (1 min / Well) vorgenommen wird.

Die Testsubstanzen werden in DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und entsprechend der finalen Testkonzentration weiter in DMSO verdünnt, um eine 100-fache Verdünnung der eingesetzten DMSO-Lösung in Bindungspuffer zu erhalten.

Der K_d -Wert sowie der B_{max} -Wert von ^3H -Oxotremorin-M für den M2-Rezeptor werden mit Hilfe eines „one-site“ spezifischen Bindungsmodells bestimmt (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 106-115).

B-6.2. ^3H -NMS Radioligand-Verdrängungstest unter Gleichgewichtsbedingungen

Um den Einfluss der Testsubstanzen auf die Bindungsaffinität von orthosterischen Agonisten für den M2-Rezeptor weitergehend zu überprüfen und zu quantifizieren, wird zusätzlich ein kompetitiver Radioligand-Bindungstest unter Gleichgewichtsbedingungen durchgeführt. Hierbei wird die Bindung des antagonistischen Radioliganden ^3H -N-Me-Scopolamin (^3H -NMS) an den M2-Rezeptor in Abwesenheit oder Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen des nicht radioaktiv markierten Agonisten Oxotremorin-M bestimmt (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 106-115; Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 116-123). Die radioaktiv markierte Sonde (Antagonist) und der unmarkierte Agonist kompetieren um die Bindung an die orthosterische Bindungsstelle des M2-Rezeptors. Die Fähigkeit zur Verdrängung der radioaktiv markierten Sonde dient daher als Maß für die Bindungsaffinität des Agonisten für den Rezeptor und kann gemäß der Cheng-Prusoff-Gleichung als Gleichgewichtsinhibitor-Konstante (K_i -Wert) quantifiziert werden (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22(23),

3099-3108). Um den allosterischen Effekt der Testsubstanzen weitergehend zu untersuchen, wird der Einfluss der Testsubstanzen auf den K_i -Wert von Oxotremorin-M bestimmt.

Der Antagonisten-Inhibitionsbindungsassay für den M2-Rezeptor (Euroscreen, FAST-0261B) wird auf 96 Mikrotiterplatten (Master Block, Greiner, 786201) in Bindungspuffer (50 mM Tris-Puffer pH 7.4, 1 mM EDTA, 10 µg/ml Saponin) mit ^3H -NMS als M2 Rezeptor-Antagonisten durchgeführt. Zur Einstellung des Bindungsgleichgewichts werden pro Ansatz M2-Membranextrakte (20 µg Protein / 96 Well) mit einer definierten Konzentration von radioaktiv markiertem Antagonisten (0,5 nM) allein oder in Anwesenheit von unterschiedlichen Konzentrationen von unmarkierten Agonisten (Oxotremorin-M; 0,001 nM bis 1 mM) mit oder ohne 1 µM oder 10 µM Testsubstanz oder Bindungspuffer allein in einem Gesamtvolumen von 0,1 mL für 2 h bei 25°C inkubiert. Die nichtspezifische Bindung von ^3H -markiertem NMS an die Membran wird durch Co-Inkubation mit nicht radioaktiv markiertem Acetylcholin in 200-fachem Überschuss bestimmt. Anschließend werden die Proben zum Stoppen der Bindungsreaktion über GF/C Filter (Perkin Elmer, 6005174), welche zuvor mit 0,5 %-iger PEI-Lösung benetzt wurden, für 2 h bei Raumtemperatur filtriert. Die Filter werden sechsmal mit je 0,5 mL eiskaltem Waschpuffer (10 mM Natrium-/Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7.4) gewaschen und anschließend je 50 µL Microscint 20 Szintillationslösung (Packard) pro Ansatz zugegeben. Die Proben wurden dann für 15 min auf einem Orbital-schüttler inkubiert, bevor die Messung der Radioaktivität mittels eines TopCountTM-Gerätes (1 min / Well) vorgenommen wird.

Die Testsubstanzen werden in DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und entsprechend der finalen Testkonzentration weiter in DMSO verdünnt, um eine 100-fache Verdünnung der eingesetzten DMSO-Lösung in Bindungspuffer zu erhalten.

Die K_i -Werte in An- oder Abwesenheit von Testsubstanz werden mit Hilfe der Cheng-Prusoff-Gleichung quantifiziert (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22(23), 3099-3108). Dabei werden die IC_{50} -Werte der Substanzen gemäß einer vier Parameter enthaltenden logistischen Gleichung ermittelt und der K_d -Wert von NMS in einem Radioligand-Bindungstest unter Gleichgewichtsbedingungen ermittelt (Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 116-123).

B-6.3. ^3H -Oxotremorin-M Dissoziationskinetiktest

Mithilfe eines kinetischen Radioligand-Bindungstests kann die Kinetik der Dissoziation des radioaktiv markierten Agonisten ^3H -Oxotremorin-M für den M2-Rezeptor in An- oder Abwesenheit von Testsubstanz untersucht werden. Hierdurch kann der Einfluss der allosterischen Aktivität der Testsubstanzen auf die Dissoziationskonstante (k_{off} -Rate) des M2-Agonisten bestimmt und so der Mechanismus der Allosterie der Testsubstanzen weitergehend charakterisiert werden (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in *Methods in Molecular Biology*, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2nd ed.; Schrage et al., *Biochem. Pharmacol.*, **2014**, 90, 307-319.).

Der Radioliganden Dissoziationsbindungsassay für den M2 Rezeptor (Euroscreen, FAST-0261B) wird mit ^3H -markiertem Oxotremorin-M (NET671) als Agonisten durchgeführt. Die Bindungsreaktion wird in Bindungspuffer (Natrium-/Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7,4) auf 96 Mikrotiterplatten (Master Block, Greiner, 786201) vorgenommen. Hierzu werden pro Ansatz M2-Membranextrakte (20 μg Protein / 96 Well) mit einer definierten Konzentration von radioaktiv markiertem Agonisten (9,65 nM) allein oder in Anwesenheit von 1 μM oder 10 μM Testsubstanz oder Bindungspuffer allein für 60 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird NMS in 200-fachem Überschuss zu unterschiedlichen Zeitpunkten hinzugefügt (ein Zeitpunkt pro Ansatz) und die Ansätze in einem Gesamtvolumen von 0,1 mL bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Proben zum Stoppen der Bindungsreaktion über GF/C Filter (Perkin Elmer, 6005174), welche zuvor mit 0,5 %-iger PEI-Lösung benetzt wurden, für 2 h bei Raumtemperatur filtriert. Die Filter werden sechsmal mit je 0,5 mL eiskaltem Waschpuffer (10 mM Natrium-/Kalium-Phosphat-Puffer, pH 7,4) gewaschen und anschließend je 50 μL Microscint 20 Szintillationslösung (Packard) pro Ansatz zugegeben. Die Proben werden dann für 15 min auf einem Orbitalschüttler inkubiert, bevor die Messung der Radioaktivität mittels eines TopCountTM-Gerätes (1 min / Well) vorgenommen wird.

Die Testsubstanzen werden in DMSO mit einer Konzentration von 10 mM gelöst und entsprechend der finalen Testkonzentration weiter in DMSO verdünnt, um eine 100-fache Verdünnung der eingesetzten DMSO-Lösung in Bindungspuffer zu erhalten.

Der k_{off} -Wert wurde mit Hilfe eines „one phase“ exponentiellen Zerfallsmodells der Dissoziation bestimmt (Hulme and Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* **2010**, 161, 1219-1237; Kostenis and Mohr, *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, 17(8), 280-283).

B-6.4. ^3H -M2-PAM Bindungstest

Die Bindungsaffinität der Testsubstanzen für den human M2 Rezeptor kann direkt bestimmt werden mithilfe einer radioaktiv markierten Testsubstanz als Sonde. Hierzu wurde eine allosterische Testsubstanz mittels Tritiierung radioaktiv markiert (^3H -M2-PAM).

Mittels eines Radioligandenbindungstests unter Gleichgewichtsbedingungen können zum einen die Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_d der positiv allosterischen Testsubstanz (^3H -M2-PAM) als quantitatives Maß seiner Bindungsaffinität für den M2-Rezeptor sowie zum anderen die Anzahl spezifischer Bindungsstellen des Radioliganden B_{max} in Abwesenheit oder Anwesenheit eines orthosterischen Agonisten (Acetylcholin) bestimmt werden (Hulme and Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* **2010**, 161, 1219-1237; Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 116-123). Für den ^3H -M2-PAM-Gleichgewichtsbindungs-Test werden M2 Rezeptor-Zellmembranpräparationen (CHO-S / hM2, 200 μg) in Inkubationspuffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 2 mM MgCl_2 , 120 mM NaCl, Protease Inhibitoren, 0,3 % BSA) zusammen mit jeweils verschiedenen Konzentrationen des allosterischen Radioliganden ^3H -M2-PAM (0,5 – 4000 nM) in Abwesenheit oder Anwesenheit von Acetylcholin (100 μM) für 1 h bei 4°C inkubiert. Die unspezifische Bin-

5 dung wird bestimmt durch die Zugabe eines Überschusses von nicht-radioaktiv markiertem allosterischen Liganden (M2-PAM) (10 μ M). Zum Stoppen der Bindungsreaktion werden die Proben über ein Brandel Filter-System filtriert und mit Stop-Buffer gewaschen (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 500 mM NaCl, 0,3 % BSA). Die Filter wurden zuvor mit 0,3 %-iger PEI-Lösung benetzt. Der K_d - und B_{max} -Wert des allosterischen Radioliganden werden basierend auf einem „one-site“ spezifischen Bindungsmodell ermittelt (GraphPad Prism).

Mittels eines kompetitiven ^3H -M2-PAM -Bindungstests kann die Affinität unmarkierter allosterischer Testsubstanzen für die Bindungsstelle des Radioliganden ^3H -M2-PAM an den M2 Rezeptor ermittelt werden. (Croy *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 106-115; Schober *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 116-123).

10 Die radioaktiv markierte Sonde ^3H -M2-PAM) und die unmarkierte allosterische Testsubstanzen kompetieren um die Bindung an die allosterische Bindungsstelle des M2-Rezeptors. Die Fähigkeit zur Verdrängung der radioaktiv markierten Sonde dient daher als Maß für die allosterische Bindungsaffinität der Testsubstanzen für den Rezeptor und kann gemäß der Cheng-Prusoff-Gleichung als Gleichgewichtsinhibitor-Konstante (K_i -Wert) quantifiziert werden (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22(23), 3099-3108). Die
15 Verdrängung der radioaktiv markierten allosterischen Sonde wird dabei in An- oder Abwesenheit von orthosterischem Agonisten (Acetylcholin) bestimmt. Der ^3H -M2-PAM Kompetitionsbindungs-Test wird analog zum oben beschriebenen ^3H -M2-PAM Bindungstest unter Gleichgewichtsbedingungen durchgeführt. Dabei werden die M2 Rezeptor enthaltenen Membranpräparationen mit 1 nM ^3H -M2-PAM und verschiedenen Konzentrationen von unmarkierter Testsubstanzen in Ab- oder Anwesenheit von Acetylcholin
20 (100 μ M) inkubiert. Die K_i -Werte in An- oder Abwesenheit von Acetylcholin werden mit Hilfe der Cheng-Prusoff-Gleichung ermittelt (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22(23), 3099-3108).

B-7. Effekte der Testsubstanzen auf Acetylcholin vermittelte GIRK1/4-Kanalströme in primären atrialen Kardiomyozyten der Ratte

Die Substanztestung erfolgt gemäß eines in der Literatur beschriebenen Patch-Clamp Protokolls zur
25 elektrophysiologischen Messung Acetylcholin-induzierter GIRK1/4-Membranströme in nativen atrialen Myozyten der Ratte (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22(23), 3099-3108 , siehe z.B. Beckmann and Rinne *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* **2008**, 21, 259-268).

Zunächst wird eine Acetylcholin Dosis-Wirkungskurve in Abwesenheit von Testsubstanzen (DMSO-Kontrolle) für die GIRK1/4-Aktivität bestimmt, indem Testlösungen mit ansteigender Acetylcholin-
30 Konzentration perfundiert und die resultierenden Membranströme gemessen werden. Die Messung der Membranströme bzw. Änderung der Membranströme für eine gegebene ACh-Konzentration erfolgt dabei für ca. 10 bis 20 Sekunden. Nach Applikation der maximalen ACh-Konzentration innerhalb einer DWK-Reihe erfolgt die Perfusion einer Lösung mit Atropin (10 μ M) gefolgt von einem Auswaschen der Substanzlösungen, um die M2-Selektivität und Reversibilität der M2-Aktivierung sicherzustellen. Die
35 Änderungen der Membranströme werden entsprechend aufgenommen. Dabei wird für jede Acetylcholin-Konzentration der jeweils gemessene Membranstrom auf den maximalen Acetylcholin-induzierten

Membranstrom normiert (I/I_{Max}). Eine Acetylcholin Dosis-Wirkungskurve umfasst dabei fünf verschiedene Konzentrationen (1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM , 10 μM). Der EC_{50} -Wert wird mit Hilfe einer 4-Parameter-Logistik-Funktion (Hill-Funktion) ermittelt.

Um den allosterischen Effekt der Testsubstanzen auf den M2 Rezeptor zu ermitteln, wird die Acetylcholin Dosis-Wirkungskurve für den GIRK1/4-Membranstrom in Anwesenheit einer konstanten Konzentration der jeweiligen Testsubstanz (z.B. 1 μM) bestimmt. Hierzu wird nach Präinkubation der Zelle mit der Testsubstanz für ca. 20 Sekunden und Messung der Membranströme eine Testlösung, welche dieselbe Substanzkonzentration und eine definierte ACh-Konzentrationen enthielt, für ca. 10 bis 20 Sekunden perfundiert und die Membranströme gemessen. Nach Applikation der maximalen Acetylcholin-Konzentration innerhalb einer Messreihe erfolgt wiederum die Perfusion einer Lösung mit Atropin (10 μM), um die M2-Selektivität des Substanzeffektes zu kontrollieren. Der EC_{50} -Wert in Anwesenheit von Testsubstanz wird analog mit Hilfe einer 4-Parameter-Logistik-Funktion (Hill-Funktion) ermittelt (s.o.).

Die Verschiebung der Acetylcholin Dosis-Wirkungskurve wird anhand der Veränderung des EC_{50} -Wertes für Acetylcholin in Ab- oder Anwesenheit der Testsubstanz ermittelt und quantifiziert.

B-8. Effekte der Testsubstanzen auf das isolierte perfundierte Rattenherz

Männliche Wistar-Ratten (Stamm: HsdCpb:WU) mit einem Körpergewicht von 200-250g werden mit Narcoren (100 mg/kg) narkotisiert. Nach Eröffnen des Thorax wird das Herz frei präpariert, ausgeschnitten und durch Kanulieren der Aorta an eine Langendorff-Apparatur angeschlossen. Das Herz wird retrograd mit einer Krebs-Henseleit-Pufferlösung (begast mit 95% O_2 und 5% CO_2 , pH 7,4, 35°C) mit folgender Zusammensetzung in mmol/l: NaCl 118; KCl 3; NaHCO_3 22; KH_2PO_4 1,2; Magnesiumsulfat 1,2; CaCl_2 1,8; Glucose 10; Na-Pyruvat 2 mit 9 ml/min flußkonstant perfundiert. Für die Erfassung der Kontraktionskraft des Herzens wird durch eine Öffnung im linken Herzhorn an einem PE-Schlauch befestigter und mit Wasser gefüllter Ballon aus dünner Kunststoffolie in den linken Ventrikel eingeführt. Der Ballon wird mit einem Druckaufnehmer verbunden. Der enddiastolische Druck wird auf 5-10 mmHg über das Ballonvolumen eingestellt. Die Daten werden von einem Brückenverstärker verstärkt und von einem Computer mit der LabChart Software (ADInstruments) registriert.

Um die allosterische Wirkung der Testsubstanzen zu untersuchen, werden die Herzen mit Zusatz von 300 nmol/l der Testsubstanz perfundiert. Nach 15 Min wird Carbachol kumulativ in ansteigenden Konzentrationen der Perfusionslösung hinzugefügt. Daraus resultierende Senkung der Herzfrequenz wird als Dosis-Wirkungs-Kurve mit Effekten auf Herzen verglichen, die mit Lösungsmittel statt Testsubstanz behandelt wurden. Die Verschiebung der Carbachol-Dosis-Wirkungskurve wird mittels GraphPad PRISM (sigmoidal dose-response) analysiert und quantifiziert.

B-9. Effekte der Testsubstanzen auf die Herzfrequenz in narkotisierten Ratten

Männliche Ratten des Stamm (WI) WU Br des Züchters Charles River werden initial mit einer 4-5%-igen Isofluran-Inhalation ca. 3 min narkotisiert. Danach erfolgt eine Erhaltungsnarkose mit einer 1,5 %-

igen Isofluran-Inhalation. Dafür werden die narkotisierten Tiere dorsal auf einer beheizten Operationsplatte fixiert. Über visuelle Kontrolle und Zwischenzehenreflex wird die Narkosetiefe überprüft.

Für die Applikation der Testsubstanz wird ein i.v. Zugang an der Vena jugularis angelegt. Im Folgenden wird ein Hautschnitt in Längsrichtung von kaudal nach kranial durchgeführt und sowohl die Halsmuskulatur als auch die Speicheldrüsen durchtrennt. Die rechte Arteria carotis communis wird dargestellt und sowohl proximal als auch distal werden Blutsperrern angelegt. Mit Mikroinstrumentarium wird ein TIP- Katheter (1.2F) in das Gefäß eingebracht um den arteriellen Druck und die Herzfrequenz zu messen.

Zunächst werden beide Parameter für 10 min im Basalzustand ohne Substanzgabe erfasst. Die zu untersuchenden Substanzen werden in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst und anschliessend in verschiedenen Dosierungen jeweils einer Gruppe von Tieren über die Vena jugularis über eine Infusionspumpe über 5 Min verabreicht. Eine Lösungsmittel-behandelte Gruppe wird als Kontrolle unter den gleichen Versuchsbedingungen eingesetzt. Die Erfassung des arteriellen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz unter Substanzgabe erfolgt für 20 min. Die Daten werden mit dem PowerLab-System (ADInstruments) registriert und mit dem Programm LabChart (ADInstruments) ausgewertet.

B-10. Radiotelemetrische Messung von Blutdruck und Herzfrequenz an wachen Ratten

Für die im Folgenden beschriebenen Messungen an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma Data Sciences International DSI, USA, eingesetzt. Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten: (1) Implantierbare Sender (PhysioTel® Telemetrietransmitter), (2) Empfänger (PhysioTel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem (3) Datenakquisitionskomputer verbunden sind. Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck, Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen Ratten (Wistar Unilever/WU oder Spontaneous Hypertensive Rat/SHR) mit einem Körpergewicht von > 200 g durchgeführt. Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon®-Käfigen Typ III gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser. Der Tag/Nacht-Rhythmus im Versuchslabor wird durch Wechsel der Raumbeleuchtung eingestellt.

Senderimplantation:

Die eingesetzten Telemetriesender (z.B. PA-C40, HD-S10, DSI) werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Isofluran narkotisiert (IsoFlo®, Abbott, Einleitung 5%, Erhaltung 2%) und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Messkatheter des Systems oberhalb der Bifurkation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (Vetbond™, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde schichtweise verschlossen. Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum (Ursocyclin® 10%, 60 mg/kg s.c., 0.06

ml/100 g Körpergewicht, Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) sowie ein Analgetikum (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Deutschland) verabreicht.

Substanzen und Lösungen:

- 5 Wenn nicht anders beschrieben, werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (M= 6) oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 2 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst. Eine Lösungsmittel-behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf:

- 10 Die Telemetrie-Messeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (RPC-1 Receiver, DSI). Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar und werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI oder Ponemah, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen: (1) systolischer Blutdruck (SBP),
15 (2) diastolischer Blutdruck (DBP), (3) arterieller Mitteldruck (MAP), (4) Herzfrequenz (HR) und (5) Aktivität (ACT). Diese Parameter werden im Anschluss an die Applikation über 24 Stunden gemessen. Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten-Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1, DSI) korrigiert.

20 Auswertung:

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis oder Ponemah, DSI) sortiert. Als Leerwert wird der Zeitpunkt 2 Stunden vor Substanz-Applikation angenommen. Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (30 Minuten-Mittelwert).

25 **B-11. Effekte der Testsubstanzen auf die Herzfrequenz in anästhesierten Hunden**

- Männliche oder weibliche Mischlingshunde (Mongrels, Marshall BioResources, USA) mit einem Gewicht zwischen 20 und 30 Kg werden mit Pentobarbital (30 mg/kg iv, Narcoren®, Merial, Deutschland) annarkotisiert. Pancuroniumchlorid (Pancuronium-Actavis®, Actavis, Deutschland, 1 mg/Tier iv) dient dabei zusätzlich als Muskelrelaxans. Die Hunde werden intubiert und mit einem Sauerstoff-Raumluft-
30 Gemisch (40/60%) beatmet (etwa 5-6L/min). Die Beatmung erfolgt mit einem Beatmungsgerät der Firma GE Healthcare (Avance), welches gleichzeitig als Narkoseüberwachung dient (CO2-Analysator). Die Narkose wird aufrechterhalten durch eine ständige Infusion von Pentobarbital (50µg/kg/min); als Analgetikum dient Fentanyl (10µg/kg/h). Eine Alternative zu Pentobarbital besteht in der Verwendung von Isofluran (1-2Vol%).

Der Hund wird folgendermaßen instrumentiert:

- Blasenkatheter zur Blasenentlastung bzw. zur Messung des Urinflusses
- EKG-Ableitungen an den Extremitäten (zur EKG Messung)
- Einführen eines NaCl-gefüllten Fluidmedic-PE-300-Schlauches in die A. femoralis. Dieser ist
5 verbunden mit einem Drucksensor (Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) zur Messung des systemischen Blutdrucks
- Einführen eines NaCl-gefüllten Venenkatheter (Vygon, Deutschland) in die V.femoralis zur Infusion von Prüfsubstanzen oder zur Blutentnahme.
- Einführen eines Millar Tip Katheters (Typ 350 PC, Millar Instruments, Houston, USA) über den
10 linken Vorhof oder über eine in der A. carotis eingebundene Schleuse zur Messung der Herz-Hämodynamik
- Einführen eines Swan-Ganz-Katheters (CCombo 7.5F, Edwards, Irvine, USA) über die V. jugularis in die A. pulmonalis zur Messung von Herzzeitvolumen, Sauerstoffsättigung, Pulmonalartiendrücken und zentralvenösem Druck.
- 15 • Anbringen einer Ultraschall-Flussmess-Sonde (Transsonic Systems, Ithaka, USA) an der Aorta descendens zur Messung des Aortenflusses
- Anbringen einer Ultraschall-Flussmess-Sonde (Transsonic Systems, Ithaka, USA) an der linken A. coronaria zur Messung des Koronarflusses.
- Platzieren einer Braunüle in den Venae cephalicae zur Infusion von Pentobarbital, der Flüssigkeitssubstitution und zur Blutentnahme (Bestimmung der Substanz-Plasmaspiegeln oder sonstiger klinischer Blutwerte)
20
- Platzieren einer Braunüle in der Venae saphenae zur Infusion von Fentanyl und zur Substanzapplikation

Die Primärsignale werden eventuell verstärkt (Gould Verstärker, Gould Instrument Systems, Valley
25 View, USA) bzw. Edwards-Vigilance- Monitor (Edwards, Irvine, USA) und anschließend zur Auswertung in das Ponemah-System (DataSciences Inc, Minneapolis, USA) eingespeist. Die Signale werden kontinuierlich über den gesamten Versuchszeitraum aufgezeichnet, von dieser Software digital weiterarbeitet und über 30 s gemittelt.

B-12. Effekte der Testsubstanzen auf die Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität in gesunden, wachen Hunden

30

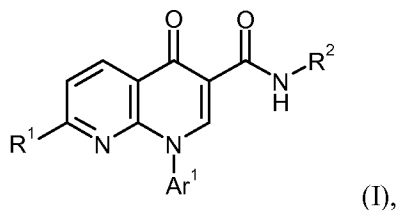
Zur Charakterisierung von Prüfsubstanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Blutdruck werden telemetrische Messungen in gesunden, männlichen Beagle-Hunden durchgeführt. Unter Isofluran-Narkose wird den Tieren zunächst ein Telemetriesender (Modell

L21, Firma Data Sciences International, USA) implantiert. Dabei werden nach linksseitiger Thorakotomie Drucksensoren in der Aorta und im linken Ventrikel platziert. Zur Registrierung eines Elektrokardiogramms (EKG) werden weiterhin Elektroden auf dem Herzen platziert. Die Tiere werden anschließend zur Wundheilung unter antibiotischer (Clindamycin, Zoetis, Deutschland) und analgetischer (Fentanyl, Janssen, Deutschland) Nachsorge zurück in den Stall verbracht. Mittels im Tierstall installierter Antennen werden die Blutdruck- und EKG-Signale an einen Datenakquisitionscomputer weitergeleitet und durch eine Analysesoftware (Ponemah, Data Sciences International, USA) ausgewertet. Die Telemetrie-Anlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdrücken und EKG-Signalen in wachen Tieren. Technische Details können der Dokumentation der Herstellerfirma (Data Sciences International, USA) entnommen werden.

Die zu untersuchenden Substanzen werden den gesunden Hunden mittels einer Gelatine-Kapsel in geeigneten Lösungsmittelgemischen oral verabreicht. Eine Vehikel-behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt. Die telemetrische Messung wird vor Substanzgabe gestartet und über einen Zeitraum von mehreren Stunden aufgezeichnet. Die graphische Darstellung der zeitlichen Verläufe der durch Mittelwertbestimmung geglätteten Daten erfolgt mit Hilfe der GraphPadPrism Software (GraphPad, USA). Zur Analyse der HRV werden die EKG-Daten einer frequenzbezogenen Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse („frequency-domain“) unterzogen. Dazu werden die R-R-Intervalle der aufgezeichneten EKG's verwendet. Daten außerhalb des zuvor definierten Bereiches von 0,2s – 1,5s werden von der Analyse ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Daten werden durch Werte die durch lineare Interpolation gewonnen wurden ersetzt. Diese Daten werden durch Spline-Interpolation in gleichabständige Unterstützungspunkte konvertiert. Zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität werden die Daten weiterhin in 30 s Schritten zu Paketen von 300s Länge unterteilt. Für jedes Datenpaket wird eine Fourier-Transformation kalkuliert. Daraus wird weiterhin die Leistung in drei Frequenzbändern ($\nu_{lf}=0.0033 - 0.04$ 1/s; $lf=0.04 - 0.15$ 1/s; $hf=0.15 - 0.5$ 1/s) kalkuliert. Zur Charakterisierung der Prüfsubstanz wird die Gesamtleistung (Summe aller drei Frequenzbänder) zur HRV- Analyse herangezogen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

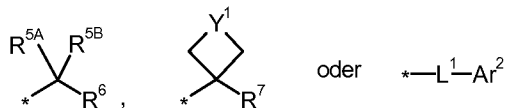
- 5 R^1 für NR^3R^4 steht,
- worin
- R^3 Wasserstoff, Methyl, (C_2-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeutet,
- wobei (C_2-C_4) -Alkyl mit Hydroxy oder bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann
- und
- 10 R^4 (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl oder (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl bedeutet,
- wobei (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl und 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl, bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Oxo, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können,
- 15 oder
- R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder partiell ungesättigten, 3- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 6- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus, der ein oder zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 als Ringglieder enthalten
- 20 kann,
- wobei der 3- bis 6-gliedrige monocyclische und der 6- bis 10-gliedrige bicyclische Heterocyclus jeweils mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Oxo, (C_1-C_3) -Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyloxy, -
- 25 $NHC(=O)R^{14A}$, $-CH_2NHC(=O)R^{14B}$, und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können, worin

R^{14A} und R^{14B} unabhängig voneinander (C_1 - C_3)-Alkyl oder Cyclopropyl darstellen,

und

worin (C_1 - C_4)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C_1 - C_3)-Alkoxy, und bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{5A} Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,

R^{5B} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Methoxymethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet,

R^6 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_4)-Alkyl oder bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C_3 - C_5)-Cycloalkyl bedeutet,

Y^1 $-(CH_2)_k$ -, $-CF_2$ -, $-O-CH_2$ -, $-CH_2-O$ - oder $-CH_2-O-CH_2$ - bedeutet,

worin

k für 0, 1, 2 oder 3 steht,

R^7 Wasserstoff, bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1 - C_2)-Alkyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet,

L^1 eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-C(R^{8A}R^{8B})-(C(R^{9A}R^{9B}))_m-$ bedeutet,

worin

m 0 oder 1 darstellt,

R^{8A} Wasserstoff oder Methyl darstellt,

R^{8B} Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl darstellt,

R^{9A} und R^{9B} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl darstellen,

Ar^2 Phenyl bedeutet,

wobei Phenyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, (C₁-C₃)-Alkyl, Difluormethoxymethyl, Trifluormethoxymethyl und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

oder

- 5 für einen 5- bis 10-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Carbocyclus steht, wobei der 5- bis 10-gliedrige bicyclische oder tricyclische Carbocyclus bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit (C₁-C₃)-Alkyl, Trifluormethyl, und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor substituiert sein kann,

Ar¹ für einen über ein Ring-Kohlenstoffatom angebondenen Pyridinring steht,

- 10 wobei der Pyridinring ein oder zweifach mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

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

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

in welcher

- 15 R¹ für NR³R⁴ steht,

worin

R³ Wasserstoff, Methyl oder (C₂-C₄)-Alkyl bedeutet, und

R⁴ bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl mit Oxo substituiert sein kann,

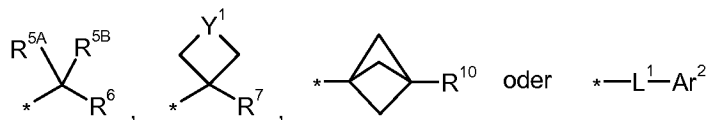
- 20 oder

R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 4- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder 6- bis 9-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N und/oder O als Ringglieder enthalten kann,

- 25 wobei der 4- bis 6-gliedrige monocyclische und der 6- bis 9-gliedrige bicyclische Heterocyclus jeweils mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₃)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und weiterhin bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein können,

- 30 worin (C₁-C₄)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy, und bis zu vierfach mit Fluor, substituiert sein kann,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

5 R^{5A} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{5B} Methyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet, und

R^6 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_4) -Alkyl oder bis zu vierfach mit Fluor substituiertes (C_3-C_5) -Cycloalkyl bedeutet,

10 Y^1 $-(CH_2)_k$ - bedeutet,

worin

k für 1 oder 2 steht,

R^7 bis zu fünffach mit Fluor substituiertes (C_1-C_2) -Alkyl bedeutet,

R^{10} Wasserstoff, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet,

15 L^1 eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-CR^{8A}R^{8B}-$ bedeutet,

worin

R^{8A} Wasserstoff darstellt,

R^{8B} Methyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl darstellt,

Ar^2 Phenyl bedeutet,

20 wobei Phenyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, (C_1-C_3) -Alkyl, und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

Ar^1 für einen über ein Ring-Kohlenstoffatom angebundenen Pyridinring steht,

wobei der Pyridinring ein oder zweifach mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

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

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

in welcher

R^1 für NR^3R^4 steht,

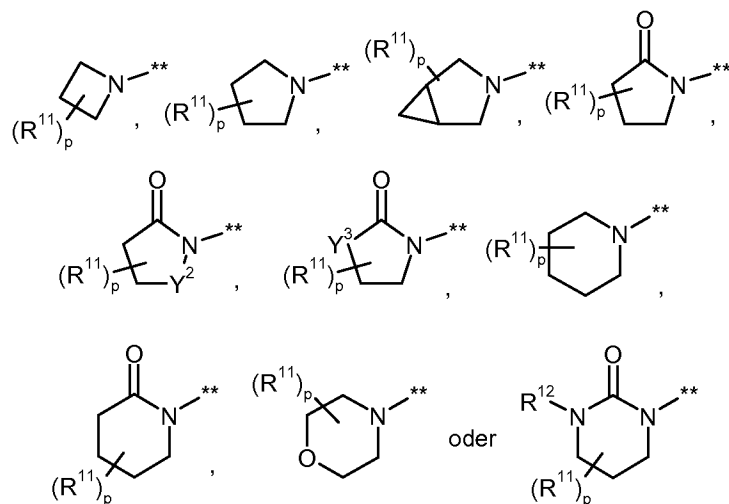
worin

R^3 Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und

R^4 Methyl oder 2-Fluorethyl bedeutet,

oder

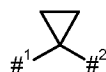
5 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

Y^2 eine Gruppe der Formel



10

darstellt, worin

#¹ die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom des Pyrrolidinonrings markiert, und

#² die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markiert,

Y^3 $-N(R^{12})-$ oder eine Gruppe der Formel



15

darstellt, worin

#¹ und #² jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem C-Atom des Pyrrolidinonrings markieren,

R^{11} Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

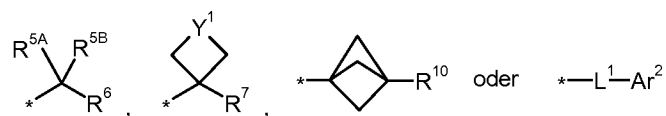
20

p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R^{11} mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

R^{12} Wasserstoff oder 2-Hydroxyethyl darstellt,

5 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{5A} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

10 R^{5B} Methyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Trifluormethoxymethyl bedeutet, und

R^6 Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, tert-Butyl, iso-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

Y^1 $-(CH_2)_k-$ bedeutet,

15 worin

k für 1 oder 2 steht,

R^7 Trifluormethyl bedeutet,

R^{10} Wasserstoff, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet,

L^1 eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-CR^{8A}R^{8B}-$ bedeutet,

20 worin

R^{8A} Wasserstoff darstellt,

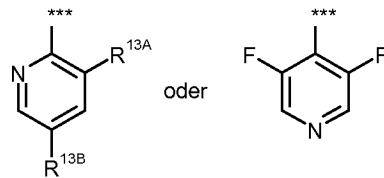
R^{8B} Trifluormethyl darstellt,

Ar^2 Phenyl bedeutet,

wobei Phenyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor und/oder Chlor substituiert sein kann,

25

Ar^1 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

R^{13A} für Fluor oder Chlor steht,

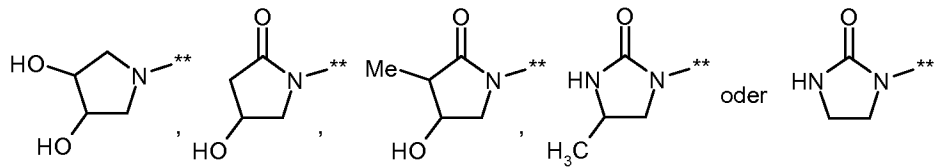
5 R^{13B} für Fluor oder Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

in welcher

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel

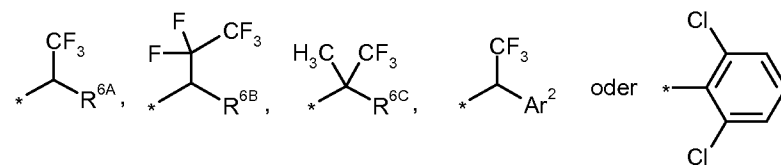


10

steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

R² für eine Gruppe der Formel



15

steht, worin

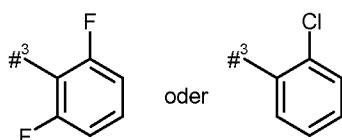
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6B} Methyl oder Ethyl bedeutet,

R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

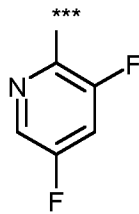
20 Ar² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

#³ jeweils die Verknüpfungsstelle markiert,

Ar¹ für eine Gruppe der Formel



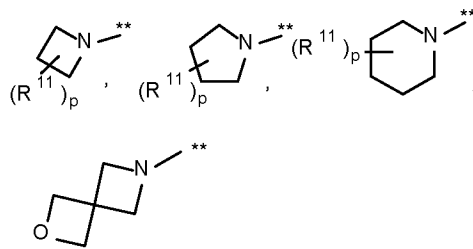
5 steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

R¹ für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



10

steht, worin

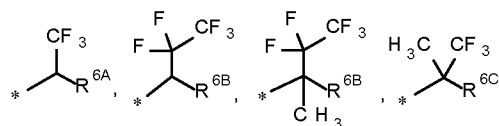
** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

R¹¹ Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy darstellt,

15 p die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt,

wobei im Fall, dass die Substituenten R¹¹ mehrfach auftreten, deren Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

R² für eine Gruppe der Formel



20

steht, worin

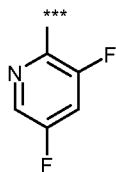
* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl, Ethyl, tert-Butyl, Isobutyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6B} Methyl, Ethyl, tert-Butyl oder Cyclopropyl bedeutet,

R^{6C} Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeutet,

Ar^1 für eine Gruppe der Formel



5

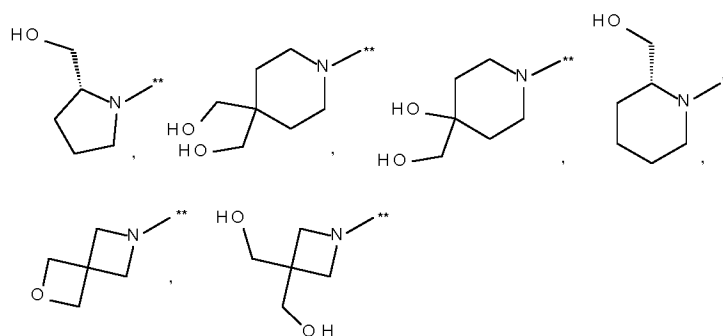
steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 5,

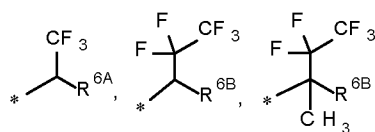
10 R^1 für einen über ein Stickstoff-Atom gebundenen Heterocyclus der Formel



steht, worin

** die Verknüpfungsstelle mit dem Rest des Moleküls markiert,

R^2 für eine Gruppe der Formel



15

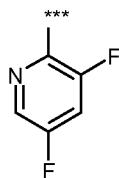
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom der Amid-Gruppierung markiert,

R^{6A} Trifluormethyl bedeutet,

R^{6B} Methyl bedeutet,

20 Ar^1 für eine Gruppe der Formel



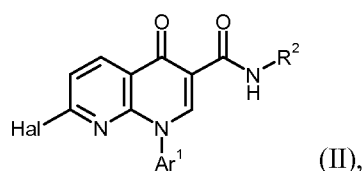
steht, worin

*** die Verknüpfungsstelle mit dem N-Atom markiert,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)

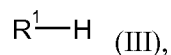


in welcher R² und Ar¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben

10 und

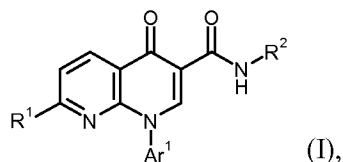
Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht,

mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

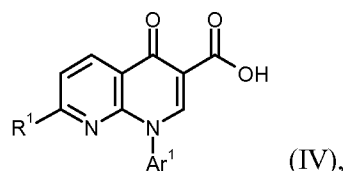
15 zum Carbonsäureamid der Formel (I)



in welcher R¹, R² und Ar¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

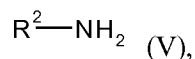
oder

20 [B] eine Verbindung der Formel (IV)



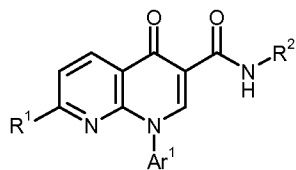
in welcher R¹ und Ar¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zum Carbonsäureamid der Formel (I)

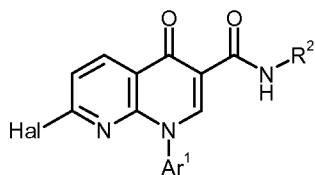


(I),

in welcher R^1 , R^2 und Ar^1 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

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

8. Verbindung der Formel (II)



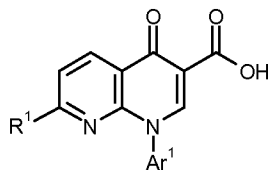
(II),

in welcher R^2 und Ar^1 die in den Ansprüchen 1 bis 6 für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben

und

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht.

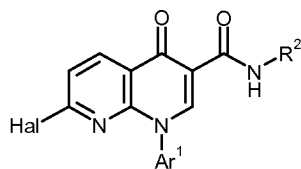
9. Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in welcher R^1 und Ar^1 die in den Ansprüchen 1 bis 6 für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (II)



(II),

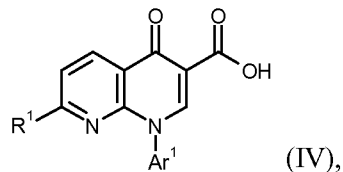
in welcher R^2 und Ar^1 die in den Ansprüchen 1 bis 6 für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben

und

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor, steht.

5 oder

einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher R^1 und Ar^1 die in den Ansprüchen 1 bis 6 für Verbindungen der Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben,

10 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

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

12. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, atrialen und ventrikulären Arrhythmien, Niereninsuffizienz und Nephropathien.

13. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Blutdruck senkende Wirkstoffe, antiarrhythmische Wirkstoffe, Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, PDE 5-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, sGC-Aktivatoren und sGC-Stimulatoren.

14. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15. Arzneimittel nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, atrialen und ventrikulären Arrhythmien, Niereninsuffizienz und Nephropathien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/066632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 650 192 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 26 April 2006 (2006-04-26) cited in the application abstract; claim 7; examples -----	1,8,9
A	WO 2005/049602 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; ELLSWORTH EDMUND LEE [US]; TAYLOR CLARKE BENTL) 2 June 2005 (2005-06-02) cited in the application page 78 page 79 claim 4 ----- -/-	1,8,9



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

11 September 2017

Date of mailing of the international search report

22/09/2017

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

Ketterer, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/066632

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/026165 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; ELLSWORTH EDMUND LEE [US]; SCIOTTI RICHARD JOH) 24 March 2005 (2005-03-24) cited in the application 3. Reihe links; page 46 2. Verbindung von oben; page 101; table 3A 1. und 2. Verbindung von oben; page 104; table 3B unten rechts; page 169 page 202; claim 13 -----	1,8,9
A	TINGTING ZHANG ET AL: "Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives containing an 3-alkoxyimino-4-(cyclopropylamino)methylpyrrolidine moiety", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 104, 30 September 2015 (2015-09-30), pages 73-85, XP055405419, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.09.030 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.030 figure 1; compound Delafloxacin Schema 2, Verbindung 14 -----	8,9
A	WO 2016/071212 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 12 May 2016 (2016-05-12) cited in the application page 15, line 3 - page 17 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/066632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1650192	A1	26-04-2006	CA 2530352 A1 03-02-2005
			CN 1826321 A 30-08-2006
			EP 1650192 A1 26-04-2006
			KR 20060041254 A 11-05-2006
			MX PA06000675 A 19-04-2006
			US 2006148806 A1 06-07-2006
			US 2009124617 A1 14-05-2009
			WO 2005009971 A1 03-02-2005
WO 2005049602	A1	02-06-2005	AR 046638 A1 14-12-2005
			NL 1027545 C2 17-01-2006
			PE 05822005 A1 25-08-2005
			TW 200524930 A 01-08-2005
			UY 28622 A1 30-06-2005
			WO 2005049602 A1 02-06-2005
WO 2005026165	A1	24-03-2005	US 2005107423 A1 19-05-2005
			WO 2005026165 A1 24-03-2005
WO 2016071212	A1	12-05-2016	AR 102487 A1 01-03-2017
			AU 2015342017 A1 27-04-2017
			CA 2966256 A1 12-05-2016
			CN 107074783 A 18-08-2017
			DO P2017000109 A 31-07-2017
			EP 3215498 A1 13-09-2017
			KR 20170081178 A 11-07-2017
			PE 09452017 A1 13-07-2017
			SG 11201703199U A 30-05-2017
			TW 201629044 A 16-08-2016
			US 2016122325 A1 05-05-2016
			UY 36383 A 01-06-2016
			WO 2016071212 A1 12-05-2016

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D471/04

ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 650 192 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 26. April 2006 (2006-04-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Anspruch 7; Beispiele -----	1,8,9
A	WO 2005/049602 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; ELLSWORTH EDMUND LEE [US]; TAYLOR CLARKE BENTL) 2. Juni 2005 (2005-06-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 78 Seite 79 Anspruch 4 ----- -/-	1,8,9



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

11. September 2017

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/09/2017

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

Ketterer, Michael

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/026165 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; ELLSWORTH EDMUND LEE [US]; SCIOTTI RICHARD JOH) 24. März 2005 (2005-03-24) in der Anmeldung erwähnt 3. Reihe links; Seite 46 2. Verbindung von oben; Seite 101; Tabelle 3A 1. und 2. Verbindung von oben; Seite 104; Tabelle 3B unten rechts; Seite 169 Seite 202; Anspruch 13 -----	1,8,9
A	TINGTING ZHANG ET AL: "Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives containing an 3-alkoxyimino-4-(cyclopropylamino)methylpyrrolidine moiety", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 104, 30. September 2015 (2015-09-30), Seiten 73-85, XP055405419, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.09.030 Gefunden im Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.030 Abbildung 1; Verbindung Delafloxacin Schema 2, Verbindung 14 -----	8,9
A	WO 2016/071212 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 12. Mai 2016 (2016-05-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 15, Zeile 3 - Seite 17 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/066632

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1650192	A1	26-04-2006	CA 2530352 A1 03-02-2005
			CN 1826321 A 30-08-2006
			EP 1650192 A1 26-04-2006
			KR 20060041254 A 11-05-2006
			MX PA06000675 A 19-04-2006
			US 2006148806 A1 06-07-2006
			US 2009124617 A1 14-05-2009
			WO 2005009971 A1 03-02-2005
WO 2005049602	A1	02-06-2005	AR 046638 A1 14-12-2005
			NL 1027545 C2 17-01-2006
			PE 05822005 A1 25-08-2005
			TW 200524930 A 01-08-2005
			UY 28622 A1 30-06-2005
			WO 2005049602 A1 02-06-2005
WO 2005026165	A1	24-03-2005	US 2005107423 A1 19-05-2005
			WO 2005026165 A1 24-03-2005
WO 2016071212	A1	12-05-2016	AR 102487 A1 01-03-2017
			AU 2015342017 A1 27-04-2017
			CA 2966256 A1 12-05-2016
			CN 107074783 A 18-08-2017
			DO P2017000109 A 31-07-2017
			EP 3215498 A1 13-09-2017
			KR 20170081178 A 11-07-2017
			PE 09452017 A1 13-07-2017
			SG 11201703199U A 30-05-2017
			TW 201629044 A 16-08-2016
			US 2016122325 A1 05-05-2016
			UY 36383 A 01-06-2016
			WO 2016071212 A1 12-05-2016