



(10) **DE 10 2012 016 908 A1** 2014.02.20

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 016 908.6**

(22) Anmeldetag: **17.08.2012**

(43) Offenlegungstag: **20.02.2014**

(51) Int Cl.: **C07D 471/04 (2006.01)**

**C07D 403/04 (2006.01)**

**C07D 403/14 (2006.01)**

**A61K 31/4152 (2006.01)**

**A61K 31/4985 (2006.01)**

**A61K 31/5025 (2006.01)**

**A61K 31/519 (2006.01)**

**A61K 31/53 (2006.01)**

**A61P 31/14 (2006.01)**

**A61P 31/18 (2006.01)**

(71) Anmelder:  
**AiCuris GmbH & Co. KG, 42117, Wuppertal, DE**

(74) Vertreter:  
**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209, Bremen, DE**

(72) Erfinder:  
**Wildum, Steffen, 58285, Gevelsberg, DE; Klenke,  
Burkhard, Dr., 42277, Wuppertal, DE; Wendt,  
Astrid, 42113, Wuppertal, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Tris-(Hetero)Aryl-Pyrazole und ihre Verwendung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tris-(Hetero)Aryl-Pyrazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von retroviralen Erkrankungen, bei Menschen und/oder Tieren.

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tris-(Hetero)Aryl-Pyrazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von retroviralen Erkrankungen, bei Menschen und/oder Tieren.

**[0002]** Das humane Immundefizienzvirus (HIV) verursacht eine chronischpersistente, progrediente Infektion. Die Erkrankung verläuft über verschiedene Stadien von der asymptomatischen Infektion bis zum Krankheitsbild AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom). AIDS ist das finale Stadium der durch die Infektion hervorgerufenen Erkrankung. Charakteristisch für die HIV/AIDS-Erkrankung ist die lange klinische Latenzzeit mit persistierender Virämie, die im Endstadium zum Versagen der Immunabwehr führt.

**[0003]** Durch die Einführung der anti-HIV Kombinationstherapie gelang es in den 90-er Jahren, die Krankheitsprogression nachhaltig zu verlangsamen und damit die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten substantiell zu verlängern (Palella et al., N. Engl. J. Med. 1998, 238, 853–860).

**[0004]** Die derzeit auf dem Markt befindlichen anti-HIV-Substanzen hemmen die Replikation des HI-Virus durch Inhibition der essentiellen viralen Enzyme Reverse Transkriptase (RT), Protease oder Integrase oder des Eintritts von HIV in die Zielzelle (Übersicht in Flexner, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6, 959–966). Es existieren zwei Klassen von RT-Inhibitoren: Nukleosidische und nukleotidische RT-Inhibitoren (NRTI) wirken durch kompetitive Inhibition oder Kettenabbruch bei der DNA-Polymerisation. Nicht-nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTI) binden allosterisch an einer hydrophoben Tasche in der Nähe des aktiven Zentrums der RT und vermitteln eine Konformationsänderung des Enzyms. Die derzeit verfügbaren Proteaseinhibitoren (PI) blockieren das aktive Zentrum der viralen Protease und verhindern somit die Reifung neuentstehender Partikel zu infektiösen Virionen. Der einzige derzeit zugelassene Integraseinhibitor Raltegravir bindet in das aktive Zentrum der HIV-Integrase und verhindert die Integration der proviralen DNA in das Wirtszellgenom. Entry-Inhibitoren (Fusions-Inhibitoren und Korezeptor-Antagonisten) verhindern die HIV-Infektion von Zellen durch Interaktion mit dem HIV-Hüllprotein oder durch Blockierung der zellulären Korezeptoren CCR5 oder CXCR4.

**[0005]** Da die Monotherapie mit den momentan verfügbaren anti-HIV-Medikamenten innerhalb kurzer Zeit zum Therapieversagen durch Selektion resistenter Viren führt, erfolgt üblicherweise eine Kombinationstherapie mit mehreren anti-HIV-Substanzen aus verschiedenen Klassen (highly active antiretroviral therapy = HAART; Carpenter et al., J. Am. Med. Assoc. 2000, 283, 381–390).

**[0006]** Trotz der Fortschritte in der antiretroviralen Chemotherapie zeigen neuere Untersuchungen, dass mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten eine Eradikation von HIV und damit verbunden eine Heilung der HIV-Infektion nicht zu erwarten ist. Das latente Virus verbleibt in ruhenden Lymphozyten und stellt ein Reservoir für eine Reaktivierung und damit für eine erneute Virusausbreitung dar (Finzi et al., Nature Med. 1999, 5, 512–517; Lewin et al., J Int AIDS Soc. 2011 Jan 24; 14:4.). HIV-infizierte Patienten sind daher zeitlebens auf eine effiziente antivirale Therapie angewiesen. Trotz Kombinationstherapie kann es nach einiger Zeit zur Selektion resistenter Viren kommen. Da für jede therapeutische Klasse charakteristische Resistenzmutationen akkumulieren, bedeutet das Versagen einer Therapie oft einen Wirkverlust der kompletten Substanzklasse. Diese Kreuzresistenzproblematik ist bei der Klasse der NNRTIs am ausgeprägtesten, da hier oft schon eine einzelne Punktmutation in der RT ausreichen kann, um einen Wirkverlust aller NNRTIs zu bewirken (Übersicht in Kavlick & Mitsuya, Antiretroviral Chemotherapy (Hrsg. De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279–312). Begünstigt wird die Entstehung von Resistenzen meist durch die schlechte Compliance der Patienten, die durch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und/oder kompliziertes Dosierungsschema der anti-HIV-Medikamente hervorgerufen wird.

**[0007]** Somit besteht ein dringender Bedarf an neuen therapeutischen Optionen zur Bekämpfung der HIV-Infektion. Dazu ist es ein vordringliches Ziel der Therapieforschung zu HIV, neue chemische Leitstrukturen zu identifizieren, die entweder ein neues Target in der Vermehrung des HIV adressieren und/oder gegen die wachsende Zahl resistenter klinischer HIV-Isolate wirksam sind.

**[0008]** US 5,624,941 und EP 576357 beschreiben Pyrazole als Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten, EP 418845, EP 554829 und WO 04/050632 unter anderem zur Behandlung von inflammatorischen und thrombotischen Erkrankungen, WO 03/037274 als Natriumionen-Kanal-Inhibitoren zur Behandlung von Schmerz, WO 06/015860 als Adenosin-Rezeptor-Liganden zur Behandlung von inflammatorischen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, EP 1762568 als Inhibitoren von Plättchenaggregation, WO 07/002559 als Modula-

toren der Aktivität von Nuklearrezeptoren, WO 07/020388 und WO 05/080343 als Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren unter anderem zur Behandlung von Fettsucht und psychiatrischen und neurologischen Störungen, WO 07/009701 und EP 1743637 zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, und DE 10 2004 054 666 zur Bekämpfung von Schadpflanzen oder zur Wachstumsregulierung von Pflanzen.

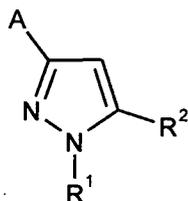
**[0009]** WO 2011/058149 beschreibt tricyclische Pyrazolderivate als PI3k-Inhibitoren zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. WO 2008/074982 beschreibt Pyrazolderivate als CB1-Rezeptor-Modulatoren in der Behandlung von Übergewicht. Pyrazolderivate als Agentien gegen Blutplättchenaggregation zur Behandlung ischämischer Erkrankungen sind in WO 2004/069824 und WO 2006/004027 beschrieben. Pyrazolderivate als COX-1 Inhibitoren sind in WO 2004/050632 und US 2004/0116475 beschrieben. WO 2008/017932 beschreibt verschiedene Arylsulfonamide, darunter auch ein Pyrazol enthaltendes Beispiel, als Carbonic Anhydrase Inhibitoren.

**[0010]** Die DE 10 2008 015 033 und DE 10 2008 015 032 beschreiben Phenylsubstituierte Pyrazole und deren Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionen mit Retroviren.

**[0011]** Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen, die die zuvor beschriebenen Nachteile nicht aufweisen.

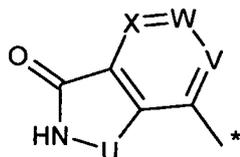
**[0012]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Tris-(Hetero)Aryl-Pyrazole antiviral wirksam sind.

**[0013]** Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



(I),

in welcher  
A für eine Gruppe der Formel



steht, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,  
wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,  
V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,  
W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,  
X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht, wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und  
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,  
R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,  
wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

worin

Alkyl, Cycloalkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können, wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann,

worin Alkyl, Cycloalkyl und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können, und R<sup>2</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

worin Alkyl, Cycloalkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können, wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann,

worin Alkyl, Cycloalkyl und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0014]** Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

**[0015]** Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

**[0016]** Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

**[0017]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z. B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

**[0018]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalze (z. B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

**[0019]** 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.

**[0020]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy und Alkoxy-carbonyl stehen für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfassen, wenn nicht anders angegeben, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl.

**[0021]** Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

**[0022]** Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

**[0023]** Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 8, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann. Der Heterocyclus kann gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclen mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für 1,4-Oxazepanyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolin-3-yl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Pyranlyl, 1,3-Thiazolidinyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranlyl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-2-yl, Thiomorpholin-3-yl, Thiomorpholin-4-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

**[0024]** Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

**[0025]** (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

**[0026]** In der Formel der Gruppe, die für A stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das A gebunden ist.

**[0027]** Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

**[0028]** Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

**[0029]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH, CH<sub>2</sub> oder C=O steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl und Trifluormethyl, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann, und

R<sup>2</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann, worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0030]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für Pyridyl steht,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl und Trifluormethyl, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann, und

R<sup>2</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

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

**[0031]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht,

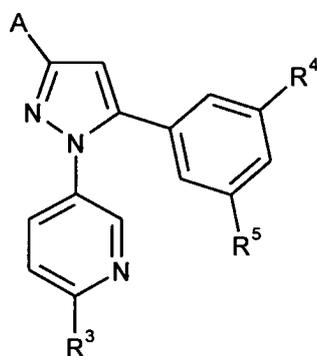
wobei Pyridyl substituiert sein kann mit einem Halogen Substituenten, und

R<sup>2</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy und Difluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy,

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

**[0032]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,

wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,  
 V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
 wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,  
 W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
 wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,  
 X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,  
 wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und  
 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,  
 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Amino, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und  
 R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,  
 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0033]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

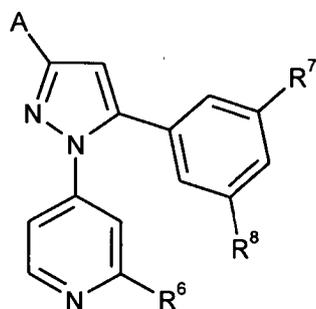
R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>4</sup> für Fluor, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht, und

R<sup>5</sup> für Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy steht,

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

**[0034]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



(Ib),

in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,

wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,

V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und  
 R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 wobei R<sup>7</sup> und R<sup>6</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,  
 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

**[0035]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (Ib), in welcher  
 A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

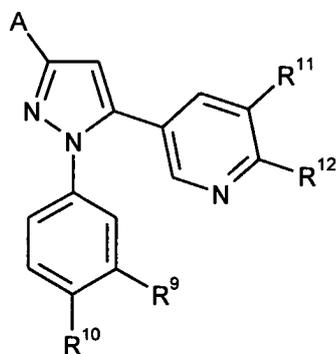
R<sup>6</sup> für Chlor, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy steht,

R<sup>7</sup> für Fluor, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht, und

R<sup>8</sup> für Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy steht,

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

**[0036]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

R<sup>10</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

wobei R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können.

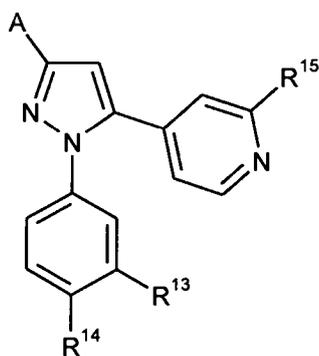
R<sup>11</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Halogen steht,

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

**[0037]** Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



(Id),

in welcher

A die oben genannte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

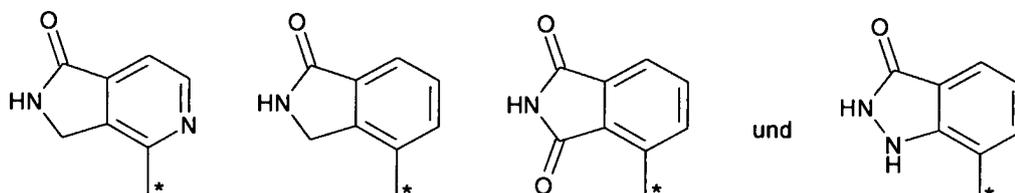
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>13</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

R<sup>14</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, wobei R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, und

R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

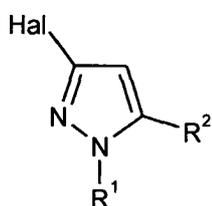
**[0038]** In einigen Ausführungsbeispielen der Erfindung kann es bevorzugt sein, wenn A für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus



worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist.

**[0039]** Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) wobei eine Verbindung der Formel

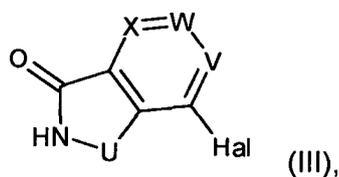


(II),

in welcher

Hal für Chlor, Brom oder Iod steht und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel



in welcher  
Hal für Chlor, Brom oder Iod steht und  
U, V, W und X die oben angegebene Bedeutung aufweisen,  
umgesetzt wird.

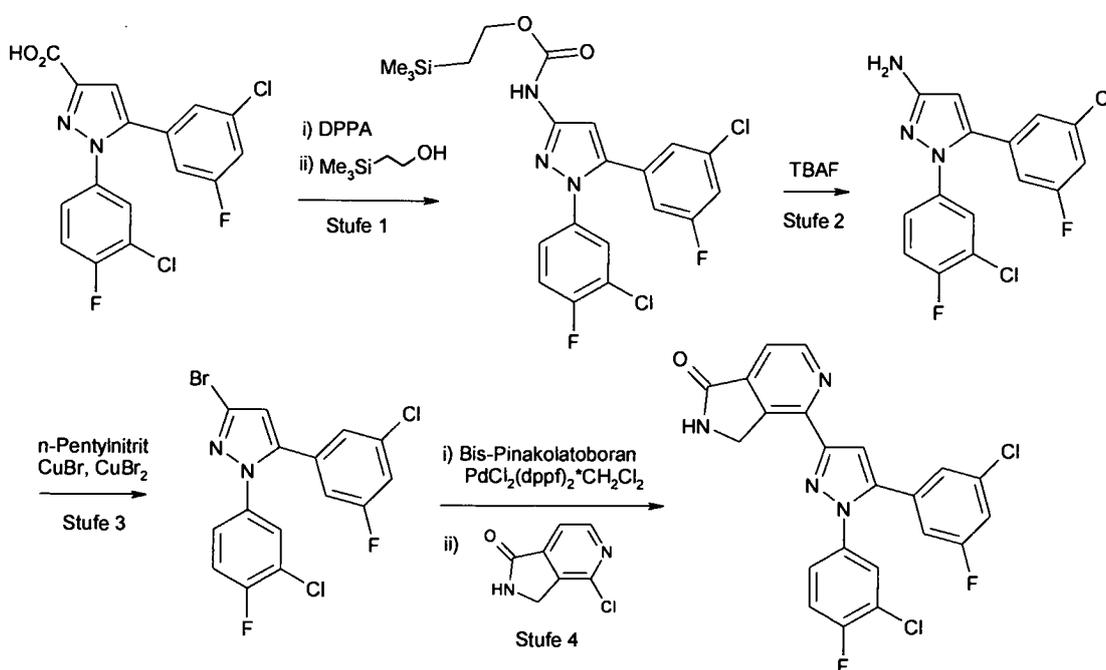
**[0040]** Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen zweistufig in inerten Lösungsmitteln zunächst unter Bildung einer Organometall-Komponente gefolgt von der Umsetzung in Gegenwart eines Katalysatorkomplexes und einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis 150°C bei erhöhtem Druck unter Ausschluss von Sauerstoff.

**[0041]** Die nach den oben angegebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) tragen gegebenenfalls Schutzgruppen, die nach dem Fachmann bekannten Bedingungen abgespalten werden können, um weitere Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) zu erhalten.

**[0042]** Die nach den oben angegebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) können durch selektive Oxidation mit dem Fachmann bekannten Oxidationsmitteln in weitere Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) überführt werden.

**[0043]** Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:



**[0044]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

**[0045]** Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

**[0046]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich insbesondere durch ein vorteilhaftes anti-retrovirales Wirkspektrum aus.

**[0047]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden, insbesondere von HI-Viren.

**[0048]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0049]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0050]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

**[0051]** Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen
- 2.) Die Behandlung und Prophylaxe von durch HIV-1 (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV-2 verursachten Infektionen und Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Enzephalopathie.
- 3.) Die Behandlung von HIV-Infektionen hervorgerufen durch einfach-, mehrfach- oder multi-resistente HI-Viren.

**[0052]** Der Ausdruck resistente HI-Viren bedeutet z. B. Viren mit Resistenzen gegen nukleosidische Inhibitoren (NRTI), nicht-nukleosidische Inhibitoren (NNRTI), Integraseinhibitoren (I), Proteaseinhibitoren (PI) oder Viren mit Resistenzen gegen andere Wirkprinzipien, z. B. T20 (Fusionsinhibitoren).

- 4.) Die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-Carrier-Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).
- 5.) Die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion.

**[0053]** Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:  
Infektionen mit

- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
- b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
- c) Caprine Arthritis-Encephalitis-Virus (bei Schafen und Ziegen)
- d) Zwoegerzielte Virus (bei Schafen)
- e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
- f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
- g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
- h) Infektionen verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

**[0054]** Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

**[0055]** Insbesondere geeignet sind die Substanzen zur Bekämpfung von HI-Viren, die Resistenzen gegen bekannte nicht-nukleosidische Inhibitoren der reversen Transkriptase, wie z. B. Efavirenz oder Nevirapin, zeigen.

**[0056]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

**[0057]** Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

**[0058]** Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z. B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrol-

lieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

**[0059]** Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

**[0060]** Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

**[0061]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergieroder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

**[0062]** 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.

**[0063]** Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von 0.1 bis 200 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von 1 bis 80 mg/kg, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

**[0064]** Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

**[0065]** Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

#### Beispiele

#### Abkürzungen

bs	breites Singulett (bei NMR)
bd	breites Dublett (bei NMR)
cat.	katalytisch
Cl	chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett vom Dublett (bei NMR)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett vom Triplett (bei NMR)

d.	Th. der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multipllett (bei NMR)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Ph	Phenyl
q	Quartett (bei NMR)
quint	Quintett (bei NMR)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
wässr.	wässrig, wässrige Lösung

## A. LC-MS- und HPLC-Methoden:

## Methode 1 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 mm  $\times$  1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  1.2 min 5% A  $\rightarrow$  2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210–400 nm.

## Methode 2 (LC-MS):

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

## Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  30  $\times$  2 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: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208–400 nm.

**[0066]** Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den oben beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoressigsäure, Formiat oder Ammonium-Salz anfallen, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausreichend basische bzw. saure Funktionalität enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte Methoden in die entsprechende freie Base bzw. Säure überführt werden.

## B. Ausgangsverbindungen und Intermediate:

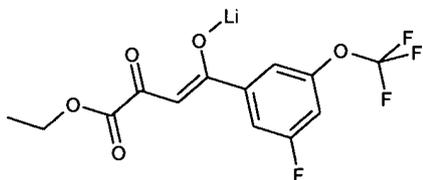
**[0067]** Die verwendeten (Hetero)Arylhydrazine und Methyl-(Hetero)Arylketone sind kommerziell erhältlich oder wurden nach literaturbekannten Methoden synthetisiert.

**[0068]** Beispielhaft seien folgende Referenzen zur Synthese der (Hetero)Arylhydrazine genannt: K. H. Pilgram, *Synthetic Communications*, 1985, 15 (8), 697–706; M. T. Makhija, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2004, 12 (9), 2317–2333; A. Reisinger, *Organic&Biomolecular Chemistry*, 2004, 2 (2), 246–256; V. S. Padalkar, *Synthetic Communications*, 2011, 41 (6), 925–938; H. Y. Lo, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20 (22), 6379–6383; M. G. C. Kahn, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16 (13), 3454–3458; WO 2007/064872; WO 2009/068617; US 2005/0215577; WO 2008/034008; WO 2011/033018.

**[0069]** Beispielhaft seien folgende Referenzen zur Synthese der Methyl(Hetero)Arylketone genannt: D. B. Bolstad, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51 (21), 6839–6852; D. Xu, *Tetrahedron Letters*, 2008, 49 (42), 6104–6107; M. A. Chowdhury, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52 (6), 1525–1529; J. Zheng, *Chemical Communications*, 2007, 48, 5149–5151; US 2009/0209529; WO 2007/064553; WO 2007/031440; WO 2009/077954.

## Beispiel 1A

## Lithium-1-(3-Fluor-5-trifluormethoxyphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

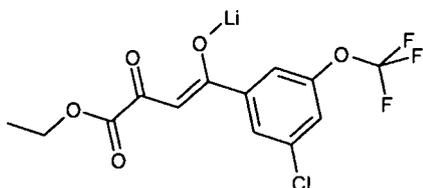


**[0070]** Eine Lösung von LHMDS (1 N in THF, 3.11 ml, 3.116 mmol) wird mit Diethylether (10 ml) verdünnt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von 3-Fluor-5-trifluormethoxyacetophenon (0.60 g, 2.70 mmol) in Diethylether (5 ml) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 45 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird Diethyloxalat (0.44 ml, 3.24 mmol) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugetropft, und die erhaltene Lösung auf RT erwärmt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Abziehen der Lösungsmittel i. vac. wird die Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 321$   $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$ .

## Beispiel 2A

## Lithium-1-(3-Chlor-5-trifluormethoxyphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

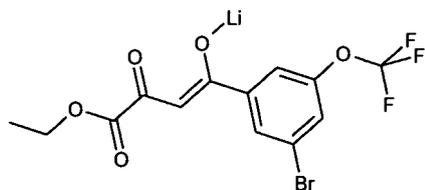


**[0071]** Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 3-Chlor-5-trifluormethoxyacetophenon (1.00 g, 3.56 mmol) und Diethyloxalat (0.58 ml, 4.28 mmol) analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1A. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 337$   $[\text{M-Li}]^-$ .

## Beispiel 3A

Lithium-1-(3-Brom-5-trifluormethoxyphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

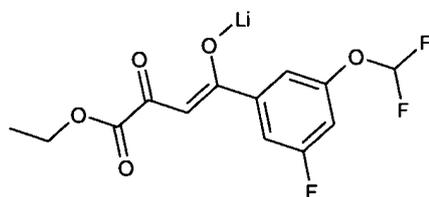


**[0072]** Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 3-Brom-5-trifluormethoxyacetophenon (4.9 g, 17.31 mmol) und Diethyloxalat (2.84 ml, 20.77 mmol) analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1A. Man erhält 7.12 g (101% d. Th.) der Titelverbindung in 95% Reinheit, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 381$  [M-Li]<sup>-</sup>.

## Beispiel 4A

Lithium-1-(3-Difluormethoxy-5-fluorphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

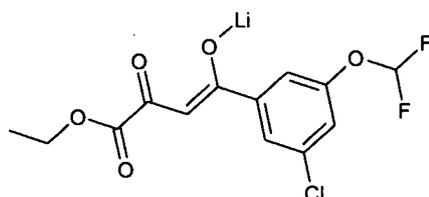


**[0073]** Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 3-Difluormethoxy-5-fluoracetophenon (0.80 g, 3.93 mmol) und Diethyloxalat (0.64 ml, 4.72 mmol) analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1A. Man erhält 1.43 g (117% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 303$  [M-Li]<sup>-</sup>.

## Beispiel 5A

Lithium-1-(3-Chlor-5-difluormethoxyphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

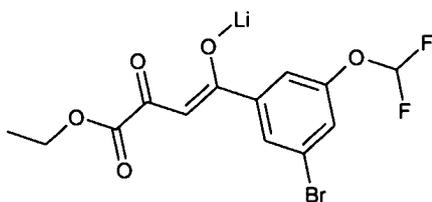


**[0074]** Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 3-Chlor-5-difluormethoxyacetophenon (5.00 g, 22.67 mmol) und Diethyloxalat (3.69 ml, 27.20 mmol) analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1A. Man erhält 8.46 g (114% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 319$  [M-Li]<sup>-</sup>.

## Beispiel 6A

## Lithium-1-(3-Brom-5-difluormethoxyphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

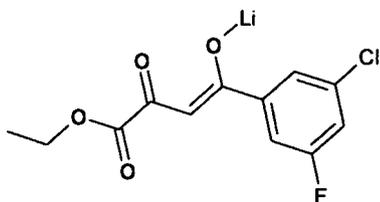


**[0075]** Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 3-Brom-5-difluormethoxyacetophenon (5.00 g, 18.86 mmol) und Diethyloxalat (3.09 ml, 21.69 mmol) analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1A. Man erhält 6.95 g (99% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.24$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 363$  [M-Li]<sup>-</sup>.

## Beispiel 7A

## Lithium-1-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-4-ethoxy-3,4-dioxobut-1-en-1-olat

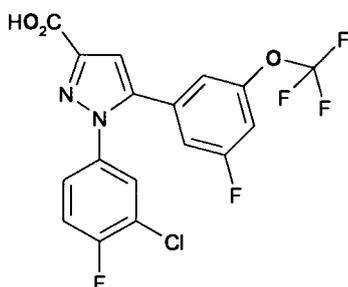


**[0076]** Eine Lösung von LHMDS (1 N in THF, 14 ml, 14 mmol) wird mit Diethylether (7 ml) verdünnt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von 3-Chlor-5-fluoracetophenon (2.1 g, 12.2 mmol) in Diethylether (18 ml) wird zugegeben und die Mischung 45 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird Diethyloxalat (2 ml, 14.6 mmol) bei  $-78^\circ\text{C}$  zugetropft, auf RT erwärmt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. vac. erhält man 3.9 g mit 85% Reinheit (115% d. Th.) der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 272$  [MLi+2H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 8A

## 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-fluor-5-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0077]** Eine Lösung der Verbindung aus Beispiel 1A (886 mg, 2.7 mmol) und 0.59 g (2.97 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylhydrazin Hydrochlorid in 10 ml Ethanol wird 3 h bei RT gerührt. Das Ethanol wird i. vac. abgezogen und der Rückstand in 10 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird 2 h unter Rückfluss gerührt und das Lösungsmittel anschließend i. vac. abgezogen. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Methanol/Acetonitril/Wasser gelöst und über präparative HPLC (Laufmittel: Methanol/Milli-Q-Wasser/Trifluoressigsäure 15:80:5) gereinigt. Man erhält 1.18 g (80% d. Th., 82% Reinheit) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

**[0078]** Das Zwischenprodukt wird in 30 ml THF und 10 ml Wasser gelöst und 0.91 g (21.72 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit 1 N Salzsäure

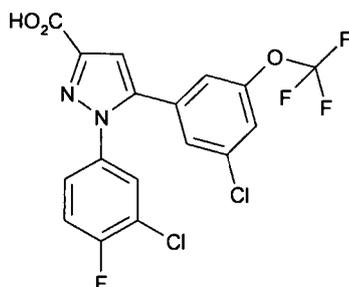
sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan verrührt, filtriert und getrocknet. Man erhält 0.73 g (78% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.00 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.76 (dd, 1H), 13.15 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 9A

##### 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0079]** Die Verbindung aus Beispiel 2A (1.22 g, 3.56 mmol) wird analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 0.77 g (3.92 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trennung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) erhält man 1.13 g (68% d. Th.) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

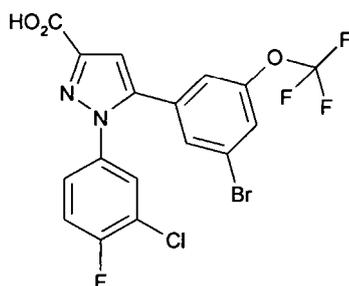
**[0080]** 0.94 g (2.03 mmol) des Zwischenproduktes werden in 21 ml THF vorgelegt und eine Lösung von 0.85 g (20.33 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 7 ml Wasser zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit 1 N Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan verrührt, filtriert und getrocknet. Man erhält 0.83 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 13.17 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 10A

##### 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-brom-5-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0081]** Die Verbindung aus Beispiel 3A (2.50 g, 6.11 mmol, 95%ige Reinheit) wird analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 1.8 g (9.16 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktes an Kieselgel (Lösungsmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 98:2) erhält man 2.68 g (87% d. Th.) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

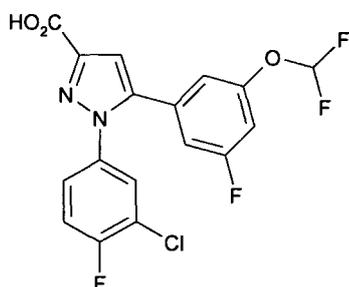
**[0082]** Das Zwischenprodukt wird analog der Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 2.22 g (52.79 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat verseift. Man erhält 2.17 g (86% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.15 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 13.16 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 479$   $[M+H]^+$ .

## Beispiel 11A

## 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-fluor-5-difluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0083]** Die Verbindung aus Beispiel 4A (0.57 g, 1.84 mmol) wird analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit (0.54 g, 2.75 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit Ethylacetat versetzt und zweimal mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Nach der Trennung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) erhält man 0.41 g (52% d. Th.) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

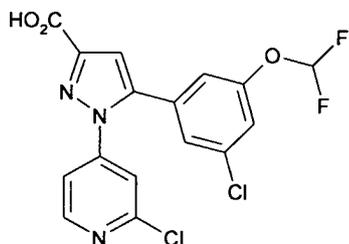
**[0084]** Das Zwischenprodukt wird analog der Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 0.40 g (9.52 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat verseift. Man erhält 0.34 g (88% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6.94$  (s, 1H), 7.05-7.14/7.17-7.27 (je m, 4H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 13.16 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 401$   $[M+H]^+$ .

## Beispiel 12A

## 1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-5-(3-chlor-5-difluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0085]** Die Verbindung aus Beispiel 5A (2.00 g, 6.12 mmol) wird analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 1.65 g (9.19 mmol) 2-Chlorpyridin-4-ylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit Ethylacetat versetzt und zweimal mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Nach der Trennung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) sowie säulenchromatographisch an Kieselgel (Lösungsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) erhält man 1.09 g (41% d. Th.) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

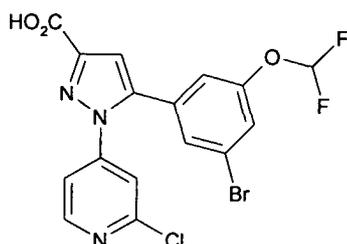
**[0086]** Das Zwischenprodukt 0.76 g (1.78 mmol) wird analog der Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 0.74 g (17.75 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat verseift. Man erhält 0.64 g (90% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.18$  (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 13.36 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 400$   $[M+H]^+$ .

## Beispiel 13A

## 1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-5-(3-brom-5-difluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure

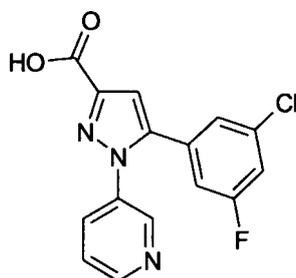


**[0087]** Die Verbindung aus Beispiel 6A (2.80 g, 7.54 mmol) wird analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 2.04 g (11.31 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit Ethylacetat versetzt und zweimal mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Nach der Trennung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) erhält man 2.32 g (65% d. Th.) des Ethylesters der Titelverbindung als Zwischenprodukt.

**[0088]** Das Zwischenprodukt 2.28 g (4.83 mmol) wird analog der Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 2.03 g (48.28 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat verseift. Man erhält 2.03 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.21 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 13.36 (bs, 1H).  
LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 1.02 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Beispiel 14A

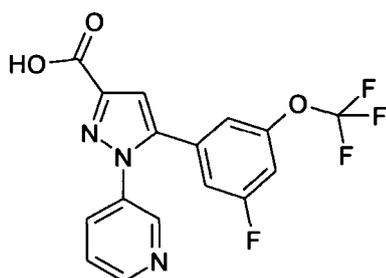
## 5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



**[0089]** 807 mg (2.90 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 464 mg (3.19 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 353 mg (38% d. Th.) der Titelverbindung.  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.66 (d, 1H); COOH nicht detektierbar.  
LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 0.81 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Beispiel 15A

## 5-(3-Fluor-5-trifluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



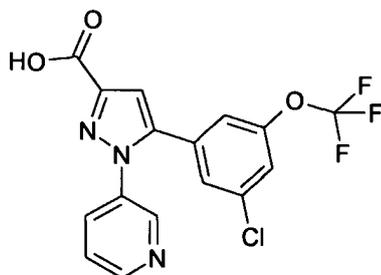
**[0090]** 1.82 g (4.71 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 1.03 g (7.07 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 1.12 g (65% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.03 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.20 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 368 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 16A

##### 5-(3-Chlor-5-trifluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



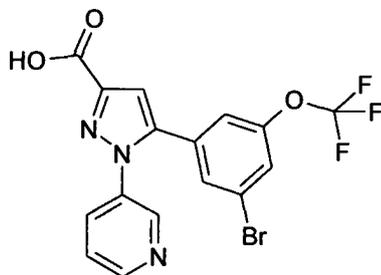
**[0091]** 500 mg (1.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 197 mg (1.36 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 203 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.16 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.19 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 17A

##### 5-(3-Brom-5-trifluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



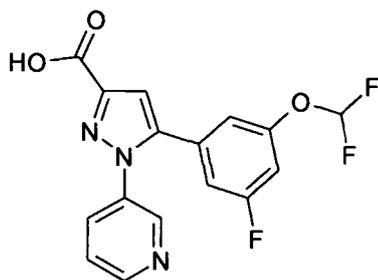
**[0092]** 1.10 g (2.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 525 mg (3.61 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 557 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.19 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (dt, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.20 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 428 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 18A

## 5-(3-Fluor-5-difluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



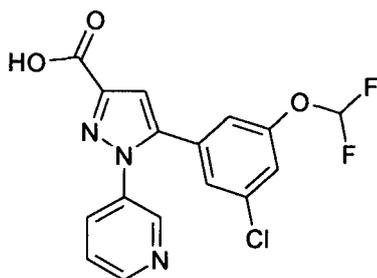
**[0093]** 590 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 161 mg (1.11 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 150 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6.96 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 13.19 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 0.83 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Beispiel 19A

## 5-(3-Chlor-5-difluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure



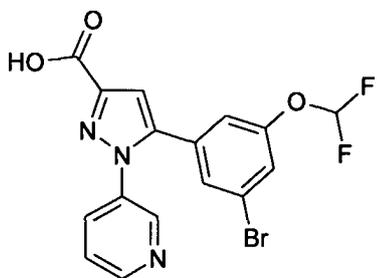
**[0094]** 350 mg (0.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 128 mg (0.88 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 176 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.06-7.09 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.18 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 0.85 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Beispiel 20A

## 5-(3-Brom-5-difluormethoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonsäure

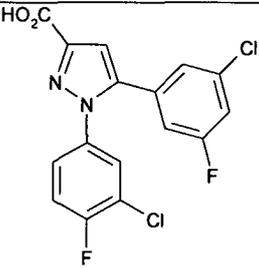


**[0095]** 247 mg (0.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A werden analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 8A mit 145 mg (1.00 mmol) 3-Pyridylhydrazin Hydrochlorid umgesetzt. Nach Hydrolyse erhält man 51 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.11 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.17 (bs, 1H).

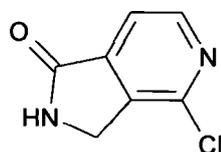
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 410$   $[M+H]^+$ .

[0096] Die folgende Pyrazolcarbonsäure wurde gemäß der angegebenen Literatur hergestellt:

	Struktur	Referenz
Beispiel 21A		WO 2009/115213 Beispiel 71A

Beispiel 22A

4-Chlor-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



[0097] 1.50 g (7.51 mmol) 2-Chlor-3-methyl-4-pyridincarbonsäureethylester, 1.74 g (9.77 mmol) N-Bromsuccinimid und 0.11 g (0.68 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril werden in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 5 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 99:1) getrennt. Man erhält 2.11 g (94% d. Th., 93% Reinheit) der bromierten Zwischenstufe.

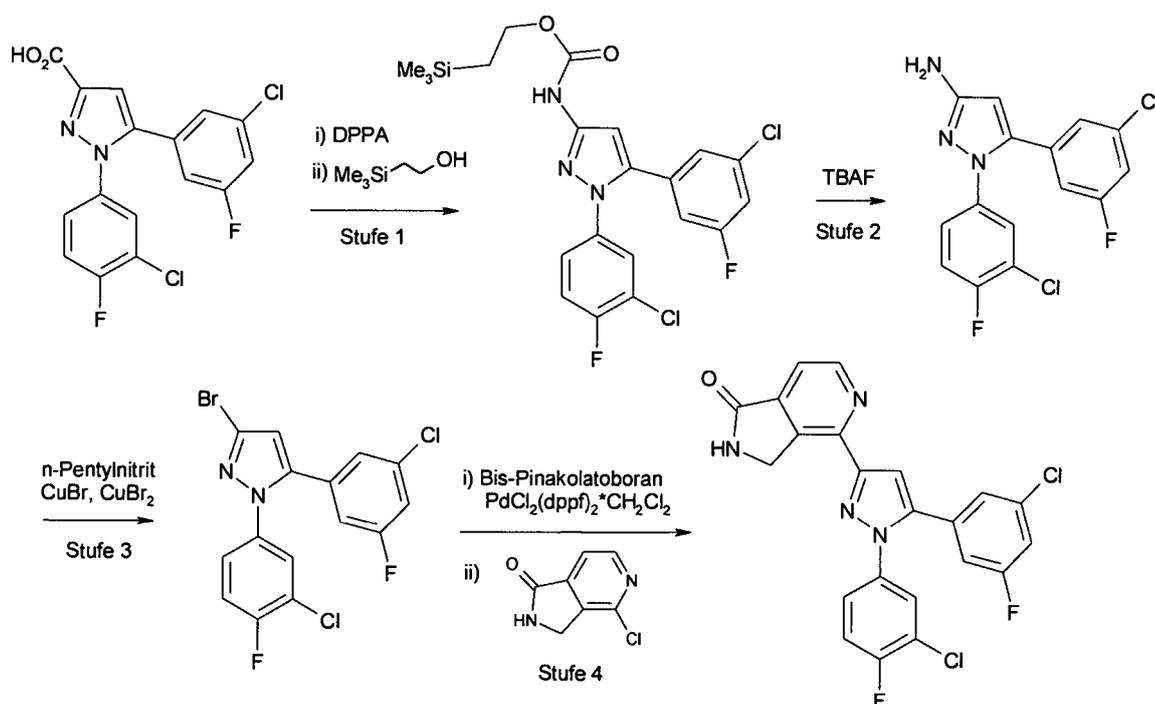
[0098] 1.50 g (5.39 mmol, 93% Reinheit) der bromierten Zwischenstufe werden in 20 ml Acetonitril gelöst, mit 15 ml einer 20%igen Lösung von Ammoniak in Wasser versetzt und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Der feine Niederschlag wird abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Nach Vereinigung beider Fraktionen erhält man 1.36 g der Titelverbindung (quantitative Ausbeute, verunreinigt durch Ammoniumbromid-Salz).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 4.47$  (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.38$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 169$   $[M+H]^+$ .

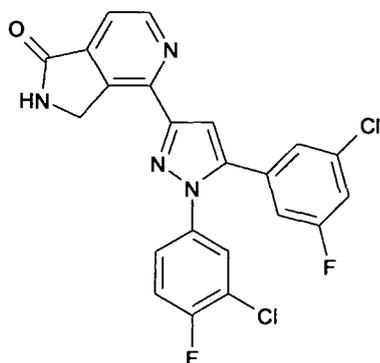
### C. Ausführungsbeispiele

[0099] Die beschriebenen Pyrazolcarbonsäure Intermediate wurden in einer vierstufigen Sequenz zu den Zielverbindungen umgesetzt. Das folgende Syntheschema zeigt beispielhaft die Umsetzung.



Beispiel 1

4-[1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



Stufe 1

**[0100]** Eine Lösung von 10.00 g (27.09 mmol) der Pyrazolcarbonsäure aus Beispiel 21A in 250 ml Dioxan wird vorgelegt, mit 11.7 ml (54.18 mmol) Diphenylphosphorazidat und 5.7 ml (40.63 mmol) Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung wird 1 h bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 19.4 ml (135.44 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethanol wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss gerührt, mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) getrennt. Man erhält 13.02 g (85% d. Th., 86% Reinheit) des Trimethylsilylethylcarbamates.

Stufe 2

**[0101]** 12.81 g (22.7 mmol, 86% Reinheit) des Produkts aus Stufe 1 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1 N in THF, 45.4 ml, 45.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel i. vac. abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Natriumsulfat abfiltriert und das Filtrat i. vac. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Ether/Pentan verrührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 5.83 g (76% d. Th.) des Aminopyrazols.

## Stufe 3

**[0102]** Eine Lösung von 1.01 g (7.06 mmol) Kupfer(I)bromid, 1.17 ml (8.82 mmol) N-Pentylnitrit und 2 mg (0.01 mmol) Kupfer(II)bromid in 150 ml Acetonitril wird vorgelegt und unter langsamen Zutropfen mit einer Lösung von 2.00 g (5.88 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 in 50 ml Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden i. vac. zur Trockene eingengt und das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) gereinigt. Man erhält 0.95 g (39% d. Th.) des Brompyrazols.

## Stufe 4

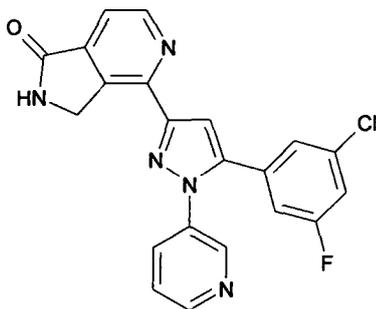
**[0103]** 100 mg (0.25 mmol) des Produkts aus Stufe 3 werden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 75 mg (0.30 mmol) Bis-Pinakolatodiboran, 73 mg (0.74 mmol) Kaliumacetat und 12 mg (0.02 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h in der Mikrowelle bei 120°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit 63 mg (0.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 0.25 ml Natriumcarbonatlösung (2 N in Wasser, 0.50 mmol) und 10 mg (0.01 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt und 2 h bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Millipore-Spritzenfilter filtriert, mit DMSO versetzt und zweimal über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 42 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 2

4-[5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0104]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 1.50 g (4.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A analog zur Synthese der Verbindung von Beispiel 1 mit demnachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0105]** In Stufe 1 erhält man nach Verrühren des Rohproduktes mit Ether und anschließendem Einengen i. vac. zur Trockene 1.55 g (75% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

**[0106]** In Stufe 2 wird das Rohprodukt nach der Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt und man erhält 1.10 g (102% d. Th.) des Aminopyrazols.

**[0107]** In Stufe 3 erfolgt die Umsetzung der Verbindung aus Stufe 2 für 20 h bei RT und weitere 3 h bei 50°C. Von der Reaktionslösung wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen i. vac. zur Trockene eingengt und das Rohprodukt anschließend mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) gereinigt. Man erhält 0.59 g (45% d. Th.) des Brompyrazols.

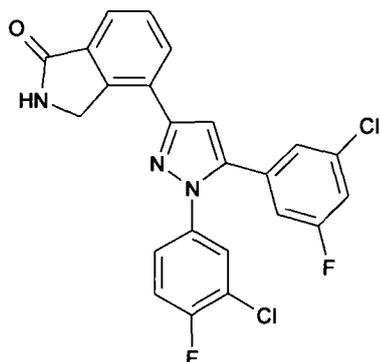
**[0108]** In Stufe 4 erhält man 72 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung aus 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Stufe 3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.28 (dt, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 3

4-[1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-(3-chlor-5-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



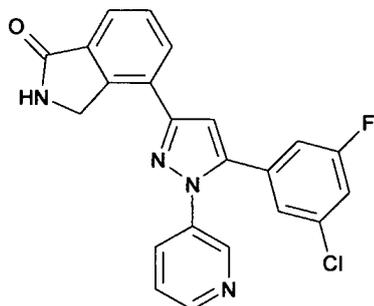
**[0109]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 100 mg (0.25 mmol) des Produktes aus Stufe 3 aus Beispiel 1 analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1. In Stufe 4 wird anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (63 mg, 0.30 mmol) verwendet. Man erhält 74 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.72 (s, 2H), 7.21 (dt, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 4

4-[5-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



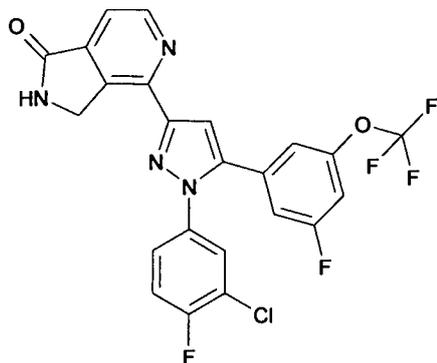
**[0110]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 36 mg (0.10 mmol) des Produktes aus Stufe 3 aus Beispiel 2 analog zur Synthese der Verbindung von Beispiel 2. In Stufe 4 werden nach 1 h Reaktion bei 120°C in der Mikrowelle weitere 13 mg (0.05 mmol) Bis-Pinakolatodiboran sowie 5 mg (0.01 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladium Dichlormethankomplex zur Reaktionslösung hinzugefügt und die Mischung nochmals 1 h bei 120°C in der Mikrowelle gerührt. Ferner wird 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (26 mg, 0.12 mmol) anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A verwendet. Man erhält 8 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.73 (s, 2H), 7.22 (dt, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 5

4-{1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[3-fluor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0111]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 0.50 g (1.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 1 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0112]** In Stufe 1 erhält man nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) 0.51 g (80% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

**[0113]** In Stufe 2 werden nach Verrühren des Rohproduktes mit Ether/Pentan 0.32 g (86% d. Th.) des Aminopyrazols isoliert.

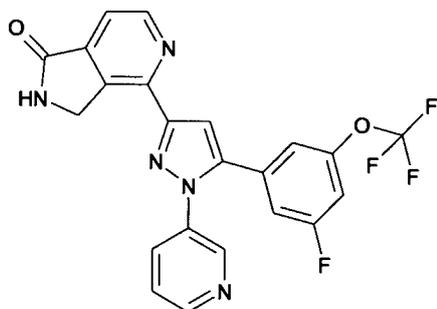
**[0114]** In Stufe 3 werden 264 mg (0.68 mmol) des Produktes aus Stufe 2 mit 116 mg (0.81 mmol) Kupfer(I) bromid, 0.14 ml (1.02 mmol) N-Pentylnitrit und 1 mg (0.004 mmol) Kupfer(II)bromid in 18 ml Acetonitril 2 h bei RT gerührt. Nach weiterer Zugabe von 49 mg (0.34 mmol) Kupfer(I)bromid und 0.05 ml (0.34 mmol) N-Pentylnitrit wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird in wenig Acetonitril aufgenommen, über Millipore filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) gereinigt. Man erhält 130 g (42% d. Th.) des Bromopyrazols. In Stufe 4 erhält man aus 42 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Stufe 3 nach Trennung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) sowie anschließender Umkristallisation aus Acetonitril 4 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.80 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.26 min; MS (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 507 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 6

4-{5-[3-Fluor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



## Stufe 1

**[0115]** Eine Lösung von 1.47 g (4.00 mmol) der Pyrazolcarbonsäure aus Beispiel 15A in 38 ml Dioxan wird mit 1.72 ml (8.00 mmol) Diphenylphosphorazidat und 840  $\mu$ l (6.00 mmol) Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 2.87 ml (20.00 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethanol wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss gerührt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan kristallisiert, der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhält 1.55 g (80% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

## Stufe 2

**[0116]** 1.55 g (3.21 mmol) des Produkts aus Stufe 1 werden in 38 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1 N in THF, 6.43 ml, 6.43 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel i. vac. abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan kristallisiert, der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhält 1.03 g (95% d. Th.) des Aminopyrazols.

**[0117]** In einem analogen Ansatz werden (1.20 g, 2.49 mmol) des Produkts aus Stufe 1 zu 0.78 g (93% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates umgesetzt.

## Stufe 3

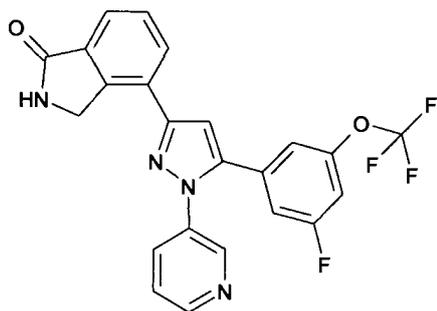
**[0118]** Eine Lösung von 0.66 g (4.57 mmol) Kupfer(I)bromid, 760  $\mu$ l (5.72 mmol) N-Pentylnitrit und 5 mg (0.02 mmol) Kupfer(II)bromid in 67 ml Acetonitril wird mit einer Lösung von 1.29 g (3.81 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 in 33 ml Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in wenig Acetonitril gelöst, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 0.45 g (29% d. Th.) des Bromopyrazols.

## Stufe 4

**[0119]** In drei parallelen Ansätzen werden jeweils 100 mg (0.25 mmol) des Produkts aus Stufe 3 in 5 ml Dioxan gelöst und mit je 76 mg (0.30 mmol) Bis-Pinakolatodiboran, 73 mg (0.75 mmol) Kaliumacetat und 12 mg (0.017 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladium Dichlormethan-Komplex versetzt. Die Reaktionsgemische werden 1 h in der Mikrowelle bei 120°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit 50 mg (0.30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 250  $\mu$ l (2 N in Wasser, 0.50 mmol) Natriumcarbonatlösung und 10 mg (0.013 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladium-Dichlormethan-Komplex versetzt und 2 h bei 120°C gerührt. Die Reaktionsansätze werden vereinigt. Die Suspension wird mit Acetonitril verdünnt, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Nach Umkristallisation des erhaltenen Feststoffs aus Acetonitril erhält man 174 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).  
LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 7

4-{5-[3-Fluor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



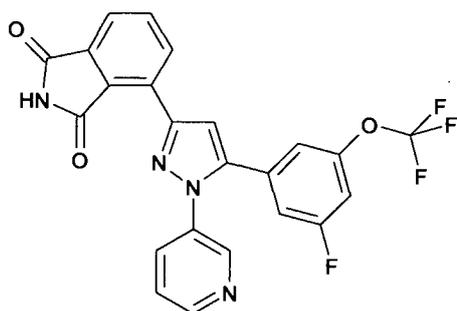
**[0120]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 100 mg (0.25 mmol) des Produktes aus Stufe 3 der Verbindung aus Beispiel 6 analog zu Stufe 4 von Beispiel 6, wobei anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (63 mg, 0.30 mmol) verwendet wird. Man erhält 64 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.73 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 8

4-{5-[3-Fluor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



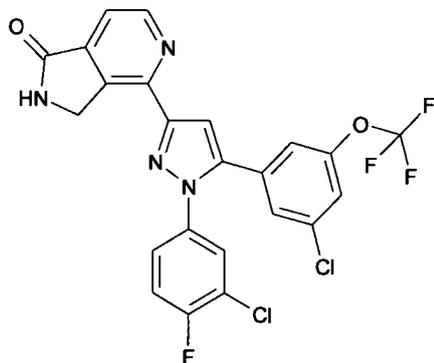
**[0121]** 40 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 werden in 1 ml Aceton aufgenommen und mit 1 ml Wasser, 74 mg (0.29 mmol) Magnesiumnitrat Hexahydrat sowie 32 mg (0.20 mmol) Kaliumpermanganat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt, mit 5 ml Acetonitril verdünnt und über Millipore filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 14 mg (25% d. Th., 75%ige Reinheit) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.09 (s, 1H), 7.39 (dt, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86-7.93 (m, 3H), 8.33 (dd, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 11.49 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 9

4-{1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[3-chlor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



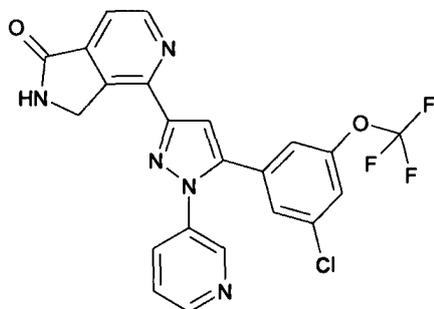
**[0122]** Die Synthese erfolgt ausgehend von 825 mg (1.90 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A analog zur Synthese der Verbindung von Beispiel 6. Man erhält 844 mg (81% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates (Stufe 1), 541 mg (87% d. Th.) des Aminopyrazols (Stufe 2) und 223 mg (37% d. Th.) des Bromopyrazols (Stufe 3). In Stufe 4 erhält man aus 100 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Stufe 3 30 mg (27% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.80 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>1</sub> = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 10

4-{5-[3-Chlor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



## Stufe 1

**[0123]** Eine Lösung von 2.50 g (6.52 mmol) der Pyrazolcarbonsäure aus Beispiel 16A in 46 ml Dioxan wird mit 2.81 ml (13.03 mmol) Diphenylphosphorazidat und 1.36 ml (9.77 mmol) Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 4.67 ml (32.58 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethanol wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss gerührt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan kristallisiert und der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhält 2.50 g (77% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

## Stufe 2

**[0124]** 2.55 g (5.11 mmol) des Produkts aus Stufe 1 werden in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1 N in THF, 10.22 ml, 10.22 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel i. vac. abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether/Pentan kristallisiert, der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhält 1.60 g (88% d. Th.) des Aminopyrazols.

## Stufe 3

**[0125]** Eine Lösung von 775 mg (5.40 mmol) Kupfer(I)bromid, 900  $\mu$ l (6.75 mmol) N-Pentylnitrit und 7.8 mg (0.04 mmol) Kupfer(II)bromid in 80 ml Acetonitril wird unter langsamen Zutropfen mit einer Lösung von 1.60 g (4.50 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 in 40 ml Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Acetonitril gelöst, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 701 mg (37% d. Th.) des Bromopyrazols.

## Stufe 4

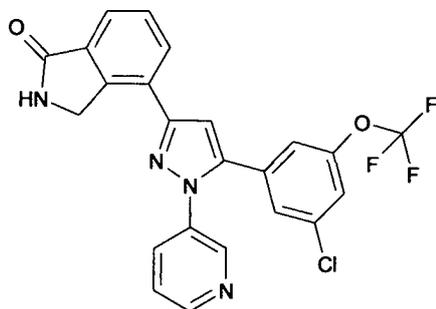
**[0126]** In vier parallelen Ansätzen werden jeweils 175 mg (0.42 mmol) des Produkts aus Stufe 3 in 5 ml Dioxan gelöst und mit je 128 mg (0.50 mmol) Bis-Pinakolatodiboran, 123 mg (1.26 mmol) Kaliumacetat und 21 mg (0.025 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt. Die Reaktionsmischungen werden jeweils 1 h in der Mikrowelle bei 120°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit 85 mg (0.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 0.42 ml (2 N in Wasser, 0.84 mmol) einer Natriumcarbonatlösung und 17 mg (0.02 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt und 2 h bei 120°C gerührt. Die Reaktionsmischungen werden vereinigt. Die Suspension wird mit Acetonitril verdünnt, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Nach Umkristallisation des erhaltenen Feststoffs aus Acetonitril erhält man 286 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.80 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 11

4-{5-[3-Chlor-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



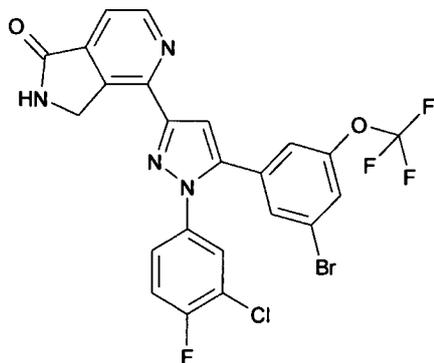
**[0127]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 100 mg (0.24 mmol) des Produktes aus Stufe 3 der Verbindung aus Beispiel 10 analog zu Stufe 4 der Synthese der Verbindung aus Beispiel 10. Anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A wird 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (61 mg, 0.29 mmol) verwendet. Man erhält 28 mg (24% d. Th., 94%ige Reinheit) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.61-8.71 (m, 2H), 8.75 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 471 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 12

4-{5-[3-Brom-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(3-chlor-4-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0128]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 2.17 g (4.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen

**[0129]** In Stufe 1 erhält man nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) 2.48 g (92% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

**[0130]** In Stufe 2 wird die Reaktionsmischung 3 h bei 50°C und 16 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung analog zu Stufe 2 von Beispiel 6 wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 98:2–95:5) gereinigt und man erhält 1.87 g (100% d. Th.) des Aminopyrazols.

**[0131]** In Stufe 3 werden 100 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 sowie 234 mg (2.00 mmol) Iso-pentylnitrit zu 1 ml Diiodmethan bei 100°C portionsweise hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 100°C gerührt, anschließend mit wenig Acetonitril versetzt, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 55 mg (44% d. Th.) des Iodpyrazols.

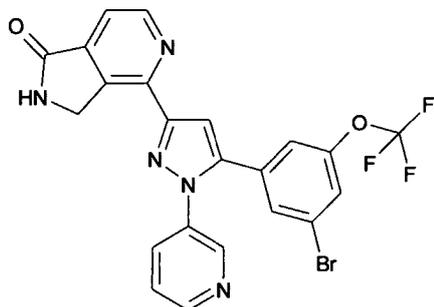
**[0132]** Aufgeteilt in zwei Ansätze werden in Stufe 4 insgesamt 45 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Stufe 3 in 1.9 ml Dioxan gelöst und mit 24 mg (0.09 mmol) Bis-Pinakolatodiboran, 24 mg (0.25 mmol) Kaliumacetat und 3.9 mg (0.005 mmol) [1,1-Bis-(Diphenyl-phosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt. Die Reaktionsmischungen werden jeweils 1 h in der Mikrowelle bei 120°C gerührt, auf RT abgekühlt und mit insgesamt 23 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 0.09 ml (2 N in Wasser, 0.18 mmol) Natriumcarbonatlösung und 3.6 mg (0.004 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 120°C gerührt und die Reaktionsansätze anschließend vereinigt. Die Suspension wird mit Acetonitril verdünnt, über Millipore filtriert und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Nach zusätzlicher säulenchromatographischer Reinigung des Produktes an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 1:3 → 0:100) und anschließendem Verrühren mit Acetonitril erhält man 2.6 mg (5% d. Th., 94%ige Reinheit) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.80 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 13

4-{5-[3-Brom-5-(trifluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



## Stufe 1

**[0133]** Eine Lösung von 2.75 g (6.42 mmol) der Pyrazolcarbonsäure aus Beispiel 17A in 50 ml Dioxan wird mit 2.77 ml (12.85 mmol) Diphenylphosphorazidat und 1.34 ml (9.63 mmol) Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 4.60 ml (32.11 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethanol wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss gerührt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhält 1.98 g (57% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates. Die Mutterlauge wird mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt und man erhält weitere 0.61 g (13% d. Th.) des Bromopyrazols.

## Stufe 2

**[0134]** Das Produkt aus Stufe 1 (2.58 g, 4.75 mmol) wird in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (1 N in THF, 9.5 ml, 9.50 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel i. vac. abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Lösungsmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) getrennt und man erhält 1.91 g (97% d. Th.) des Aminopyrazols.

## Stufe 3

**[0135]** 500 mg (1.25 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 sowie 1.32 g (11.27 mmol) Isopentylnitrit werden innerhalb von 10 min bei 100°C portionsweise zu 5 ml Diiodmethan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 100°C gerührt, anschließend mit wenig Acetonitril versetzt und über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 482 mg (75% d. Th.) des Iodpyrazols.

## Stufe 4

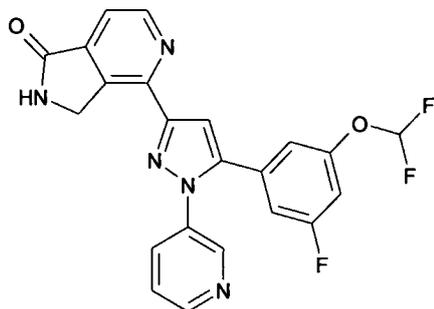
**[0136]** 100 mg (0.20 mmol) des Produkts aus Stufe 3 werden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 60 mg (0.24 mmol) Bis-Pinakolatodiboran, 58 mg (0.59 mmol) Kaliumacetat und 7 mg (0.01 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h in der Mikrowelle bei 120°C gerührt, auf RT abgekühlt, mit 50 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 0.20 ml (2 N in Wasser, 0.39 mmol) Natriumcarbonatlösung und 8 mg (0.01 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladiumDichlormethankomplex versetzt und 2 h bei 120°C gerührt. Die Suspension wird direkt mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 10 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 14

4-{5-[3-(Difluormethoxy)-5-fluorphenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0137]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 402 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0138]** In Stufe 1 erhält man 402 mg (73% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

**[0139]** In Stufe 2 wird das Rohprodukt nach der Aufarbeitung analog Beispiel 6 über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) gereinigt und man erhält 241 mg (88% d. Th.) des Aminopyrazols.

**[0140]** In Stufe 3 wird das Produkt aus Stufe 2 zu 119 mg (44% d. Th., 0.31 mmol) Brompyrazol umgesetzt.

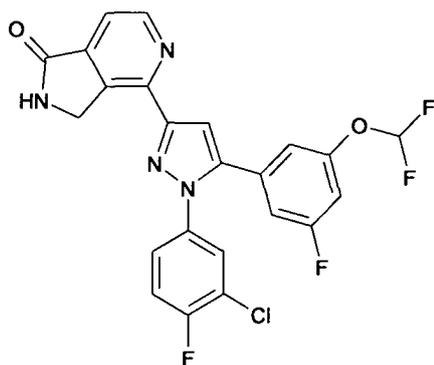
**[0141]** Stufe 4 ergibt ausgehend von 106 mg (0.28 mmol) der Verbindung der Stufe 3 nach abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 35 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.09 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.11 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 15

4-{1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5-[3-(difluormethoxy)-5-fluorphenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0142]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 332 mg (0.83 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0143]** In Stufe 1 erhält man 333 mg (78% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates.

**[0144]** In Stufe 2 wird das Rohprodukt nach der Aufarbeitung analog Beispiel 6 über präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) gereinigt und man erhält 207 mg (87% d. Th.) des Aminopyrazols.

**[0145]** In Stufe 3 werden 191 mg (0.51 mmol) des Produkts aus Stufe 2 zu 96 mg (43% d. Th.) Brompyrazol umgesetzt.

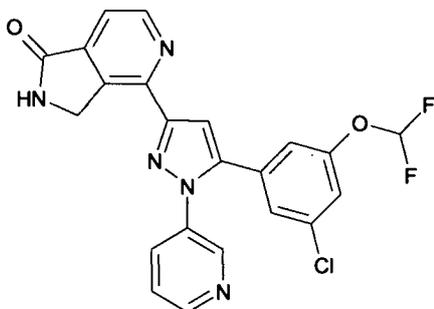
**[0146]** In Stufe 4 werden ausgehend von 85 mg (0.20 mmol) der Verbindung der Stufe 3 nach abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 17 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.80 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.52 min; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 16

4-{5-[3-Chlor-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0147]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 2.70 g (7.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

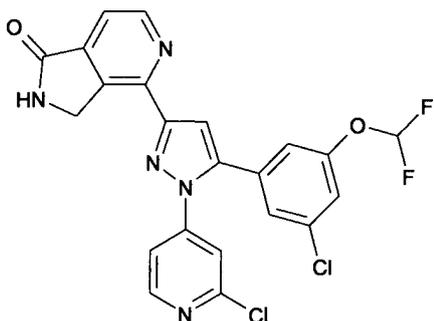
**[0148]** In Stufe 1 erhält man 2.56 g (72% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates und in Stufe 2 1.45 g (81% d. Th.) des Aminopyrazols. In Stufe 3 werden 0.80 g (2.38 mmol) des Produkts aus Stufe 2 zu 0.29 g (31% d. Th.) Brompyrazol umgesetzt. In Stufe 4 werden ausgehend von 100 mg (0.25 mmol) der Verbindung der Stufe 3 nach abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 35 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Beispiel 17

4-{5-[3-Chlor-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(2-chlorpyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0149]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 629 mg (1.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0150]** In Stufe 1 erhält man 643 mg (79% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates und in Stufe 2 432 mg (94% d. Th.) des Aminopyrazols. In Stufe 3 werden 410 mg (1.11 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 sowie 1164 mg (9.94 mmol) Isopentylnitrit innerhalb von 30 min bei 100°C portionsweise zu 4.5 ml Diiodmethan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 100°C gerührt, anschließend mit wenig Acetonitril versetzt, über einen Milliporefilter filtriert und schließlich zweimal mittels präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 303 mg (57% d. Th.) des Iodpyrazols. In Stufe 4 werden ausgehend von 100 mg (0.21 mmol) des Iodpyrazols aus Stufe 3 nach zweimaliger Trennung mittels präparativer HPLC

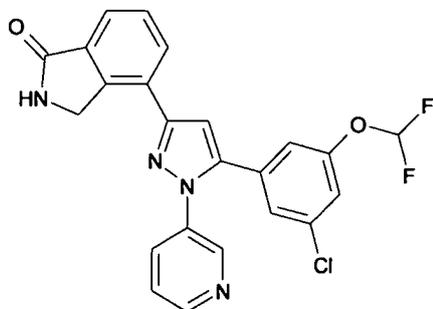
(Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) sowie abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 2.7 mg (3% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.88 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 1.06 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Beispiel 18

4-{5-[3-Chlor-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



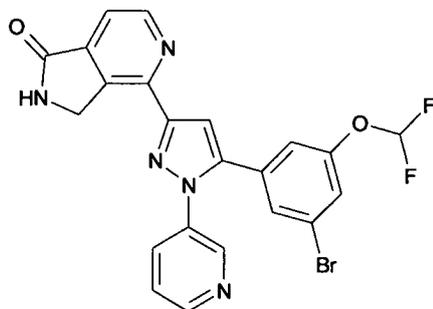
**[0151]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 16 ausgehend von 358 mg (0.89 mmol) des Produktes aus Stufe 3 der Verbindung aus Beispiel 16. In Stufe 4 wird anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (181 mg, 1.07 mmol) verwendet. Nach abschließendem Verrühren mit Diethylether erhält man 206 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 1.04 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Beispiel 19

4-{5-[3-Brom-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on



**[0152]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 2.00 g (4.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

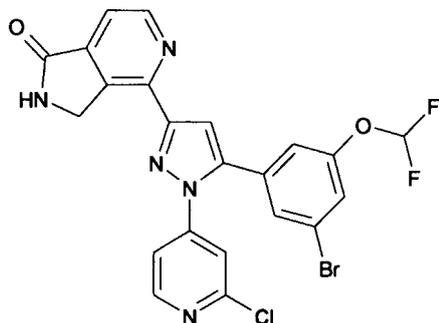
**[0153]** In Stufe 1 erhält man 1.95 g (76% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates und in Stufe 2 1.21 g (86% d. Th.) des Aminopyrazols. In Stufe 3 werden 1.00 g (2.62 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 sowie 2.77 g (23.61 mmol) Isopentylnitrit innerhalb von 30 min bei 100°C portionsweise zu 6 ml Diiodmethan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 100°C gerührt, anschließend mit wenig Acetonitril versetzt, über einen Milliporefilter filtriert und schließlich mittels präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 0.85 g (66% d. Th.) des Iodpyrazols. In Stufe 4 werden ausgehend von 100 mg (0.20 mmol) des Iodpyrazols aus Stufe 3 nach Trennung mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) sowie abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 3.1 mg (3% d. Th., 89% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 1.00 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Beispiel 20

4-{5-[3-Brom-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(2-chlorpyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-on

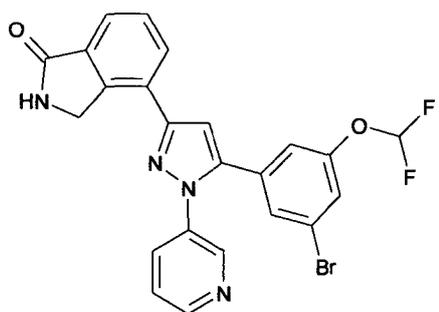


**[0154]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt ausgehend von 1.50 g (3.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A analog zur Synthese der Verbindung aus Beispiel 6 mit den nachfolgend aufgeführten Modifikationen.

**[0155]** In Stufe 1 erhält man 1.56 g (83% d. Th.) des Trimethylsilylethylcarbamates und in Stufe 2 1.11 g (92% d. Th.) des Aminopyrazols. In Stufe 3 werden 0.80 g (1.93 mmol) der Verbindung aus Stufe 2 sowie 2.03 g (17.32 mmol) Isopentylnitrit innerhalb von 30 min bei 100°C portionsweise zu 6 ml Diiodmethan hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 100°C gerührt, anschließend mit wenig Acetonitril versetzt, über einen Milliporefilter filtriert und schließlich mittels präparative HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) getrennt. Man erhält 0.40 g (40% d. Th.) des Iodpyrazols. In Stufe 4 werden ausgehend von 100 mg (0.19 mmol) des Iodpyrazols aus Stufe 3 nach Trennung mittels präparativer HPLC (Lösungsmittel: Acetonitril-Wasser Gradient) sowie abschließender Umkristallisation aus Acetonitril 2.1 mg (2% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.88 (s, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.12 (s, 1H). LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 21

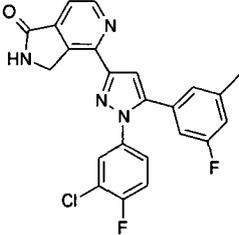
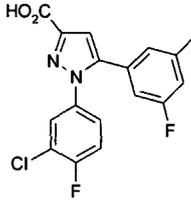
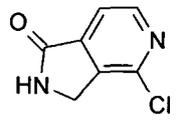
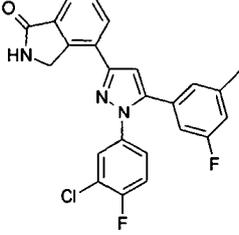
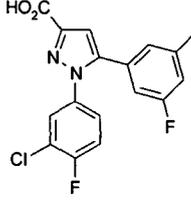
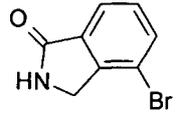
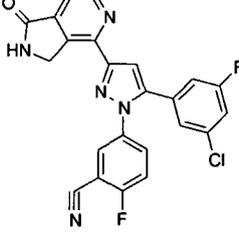
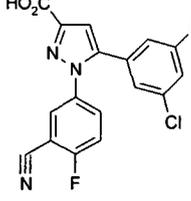
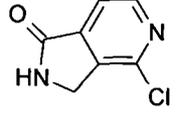
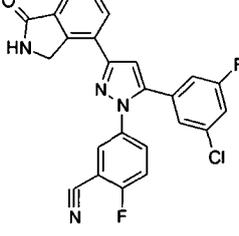
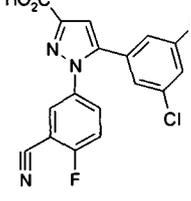
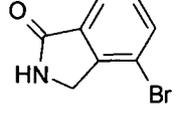
4-{5-[3-Brom-5-(difluormethoxy)phenyl]-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



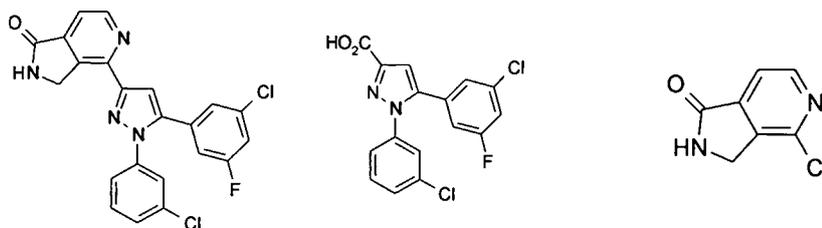
**[0156]** Die Synthese der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 19 ausgehend von 100 mg (0.20 mmol) des Produktes aus Stufe 3 der Synthese der Verbindung aus Beispiel 19. In Stufe 4 wird anstelle der Verbindung aus Beispiel 22A 4-Brom-2,3-dihydroisoindol-1-on (52 mg, 0.24 mmol) verwendet. Man erhält 2.7 mg (2% d. Th., 79% Reinheit) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.73 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.74 (s, 1H). LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>.

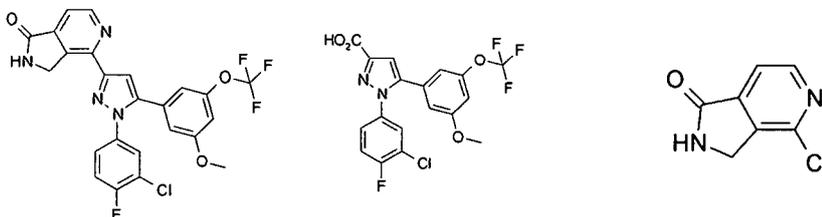
**[0157]** Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben beschriebenen Beispielen synthetisiert:

	Struktur	Ausgangsverbindung Pyrazol	Ausgangsverbindung Seitenkette
<b>Beispiel 22</b>			
<b>Beispiel 23</b>			
<b>Beispiel 24</b>			
<b>Beispiel 25</b>			

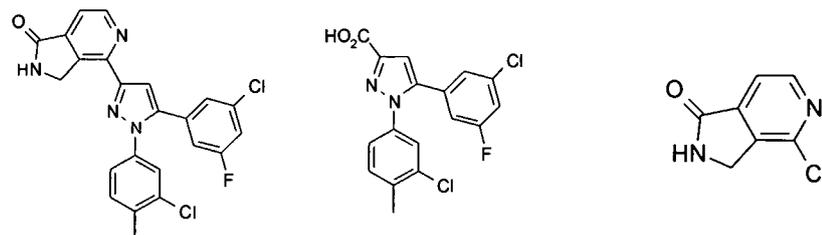
**Beispiel 26**



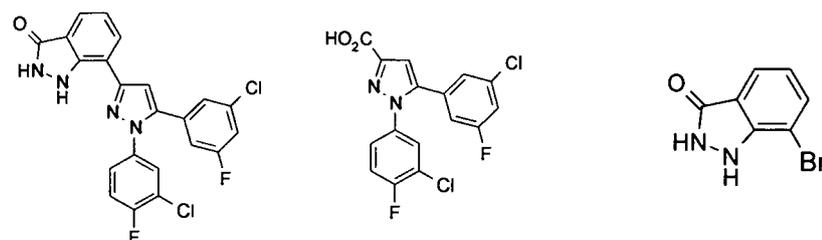
**Beispiel 27**



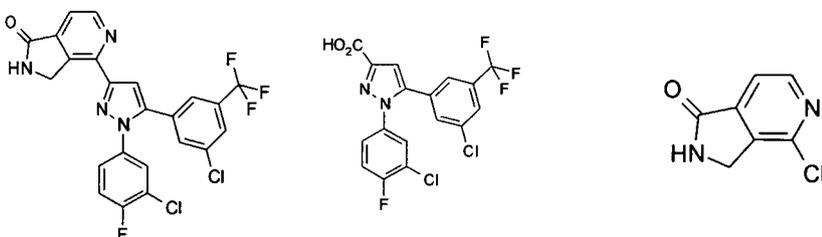
**Beispiel 28**



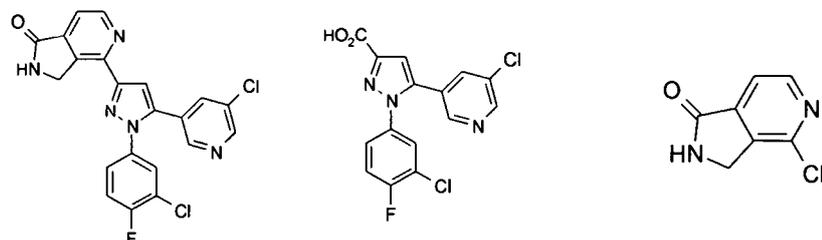
**Beispiel 29**



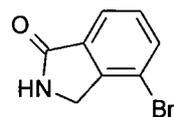
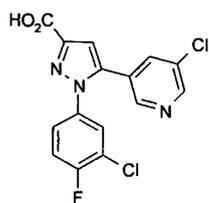
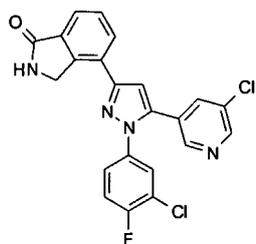
**Beispiel 30**



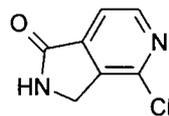
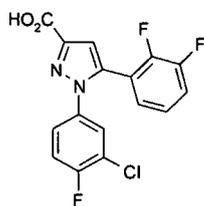
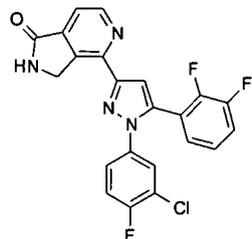
**Beispiel 31**



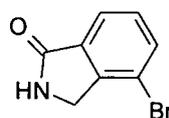
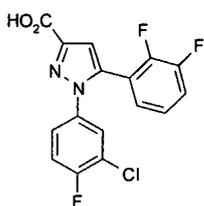
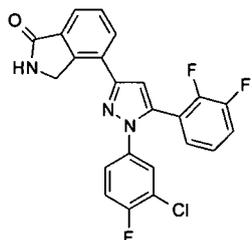
**Beispiel 32**



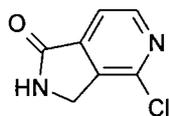
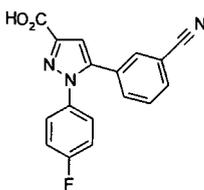
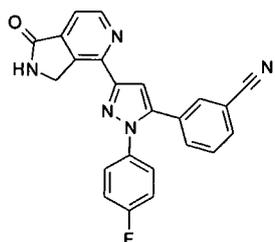
**Beispiel 33**



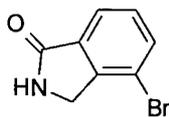
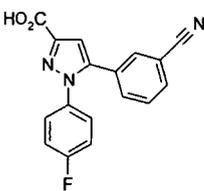
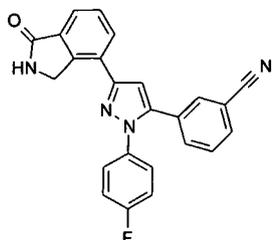
**Beispiel 34**



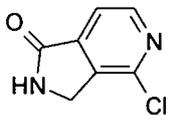
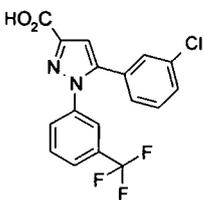
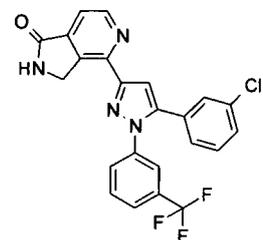
**Beispiel 35**



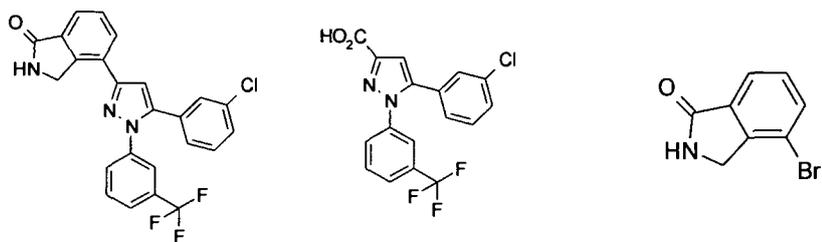
**Beispiel 36**



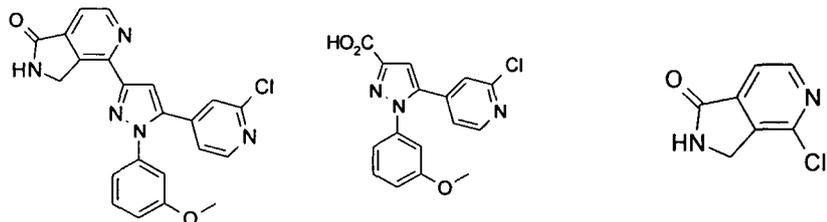
**Beispiel 37**



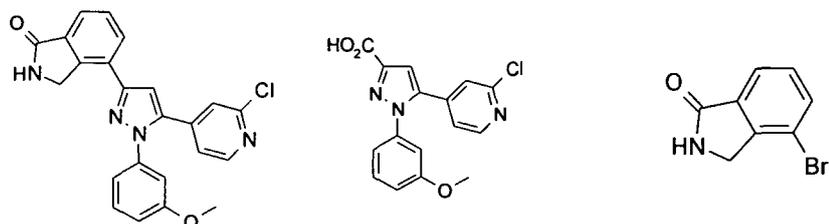
**Beispiel 38**



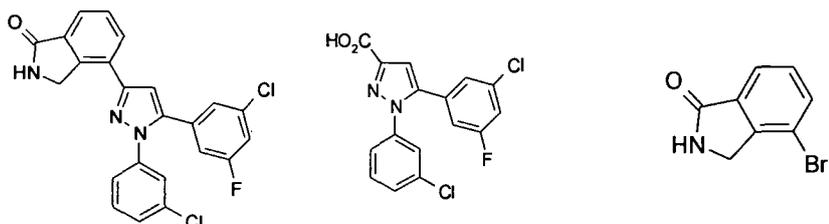
**Beispiel 39**



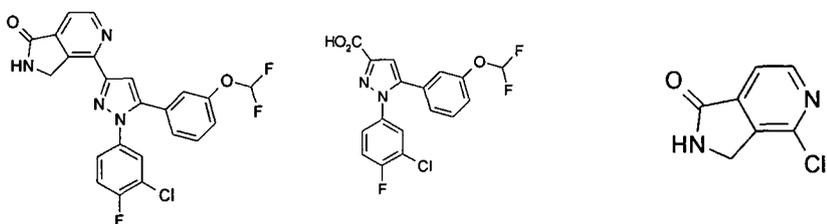
**Beispiel 40**



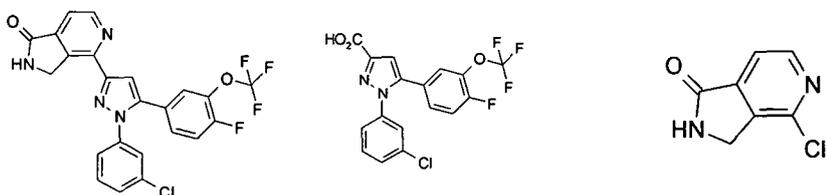
**Beispiel 41**



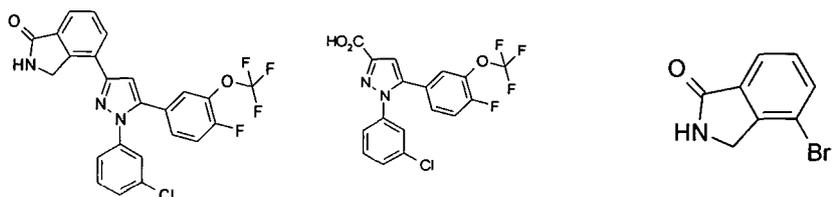
**Beispiel 42**



**Beispiel 43**



**Beispiel 44**



## D. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

## Abkürzungen:

CC <sub>50</sub>	Mittlere zytotoxische Konzentration
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC <sub>50</sub>	Mittlere effektive Konzentration
FKS	Fötale Kälber Serum (Biochrom AG, Berlin, Deutschland)
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
PBS	Phosphate buffered saline
MOI	Multiplicity of infection
MTP	Mikrotiterplatte
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay

**[0158]** Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von durch Retroviren hervorgerufenen Erkrankungen kann in den folgenden Assay-Systemen gezeigt werden:

## In vitro Assays

## Biochemischer Reverse Transkriptase Assay

**[0159]** Es wird der "Reverse Transcriptase Assay, colorimetric" (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) entsprechend den Herstellerangaben verwendet. Die Prüfsubstanzen werden in DMSO gelöst und in 5er Schritten verdünnt in dem Test eingesetzt (DMSO Endkonzentration 1%). Die IC<sub>50</sub>-Werte der Prüfsubstanzen werden mit Hilfe der Software Prism4 (GraphPad, San Diego, Californien) aus den sich ergebenden Dose-Response-Kurven als die Konzentration der Prüfsubstanzverdünnung ermittelt, bei der die gemessene optische Dichte 50% der Positivkontrolle beträgt.

**[0160]** Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die Reverse Transkriptase Aktivität hemmen. Die IC<sub>50</sub> Werte liegen dabei im Bereich von 0,05–0,85 µM.

## Lumineszenz Reduction Assay

**[0161]** Für diesen Assay werden HIV-1<sub>NL4-3</sub> Reporterviren verwendet, die anstelle des nef Gens das Luziferase 164 Gen (lu164) tragen. Die Viren werden durch Transfektion von 293T-Zellen mit dem entsprechenden proviralen pNL4-3 Plasmid generiert (Lipofectamine Reagent, Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland). Ausgehend von der proviralen Plasmid-DNA werden mit dem "QuikChange II XL Site-Directed Mutagenesis Kit" (Stratagene, Cedar Creek, Texas, USA) Viren mit definierten Resistenzmutationen (einzeln oder kombiniert) im Reverse Transkriptase Gen hergestellt. Resistenzmutationen sind u. a.: L74V, A98G, A98S, L100i, K101E, K103N, V106A, V106i, V106M, V108i, V108A, E138K, V179i, V179D, V179E, Y181C, Y181i, Y188L, G190A, G190S, H221Y, P225H, F227C, F227L, F227V, M230i, M230L, L234i, P236L, N348i, T369A, T369i, T369V. Mit diesen Reporterviren infizierte MT4 Zellen (NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) sekretieren Luziferase ins Medium, was die luminometrische Quantifizierung der Virusreplikation ermöglicht.

**[0162]** Für den Ansatz einer 96-well MTP werden 3 Millionen MT4 Zellen pelletiert, in 1 ml RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland)/10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) suspendiert und zusammen mit einer geeigneten Menge des entsprechenden HIV-1<sub>NL4-3</sub> Reportervirus für 2 Stunden bei 37°C inkubiert (Pelletinfection). Nicht adsorbierte Viren werden anschließend mit PBS ausgewaschen, die infizierten Zellen wieder pelletiert und in 8 ml RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot/2% oder 10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep suspendiert. Davon werden 90 µl pro Well in eine weiße 96-well MTP zu 10 µl Prüfsubstanz in geeigneter Verdünnung pipettiert. Um Randeffekte zu vermeiden werden die Randwells der MTP nicht für Substanzverdünnungen verwendet. Die zweite vertikale Reihe der MTP enthält nur infizierte Zellen (Viruskontrolle) und die elfte vertikale Reihe nur nicht infizierte Zellen (Zellkontrolle) jeweils in RPMI 1640 Medium ohne Phenolrot/2% oder 10% FKS/2 mM L-Glutamine (1% Pen/Strep). Die übrigen Wells der MTP enthalten die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen ausgehend von der dritten vertikalen Reihe, von der aus die Prüfsubstanzen in 3er Schritten bis zur zehnten vertikalen Reihe 3<sup>7</sup>-fach verdünnt werden. Die Prüfsubstanzen sind in DMSO gelöst, wobei die DMSO Endkonzentration im Testansatz schließlich 1% beträgt. Die Testansätze werden 5 Tage bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert und nach Zugabe von 15 µl Lu164-Puffer (65 mM NaCl, 300 mM MES pH 5.8, 5 mM Glutathione und 1:200 coelenterazine (5 mg/ml in 30 µM Glutathione/DMSO) (P. J. K. GmbH, Kleinblittersdorf, Deutsch-

land) luminometrisch ausgewertet. Die  $EC_{50}$ -Werte der Prüfsubstanzen werden mit Hilfe der Software quattroWorkflow (Quattroresearch, Martinsried, Deutschland) aus den sich ergebenden Dose-Response-Kurvenals die Konzentration der behandelten infizierten Zellen ermittelt, bei der die in RLUs (relative Lichteinheiten) gemessene Virusreplikation 50% der unbehandelten infizierten Zellen beträgt.

**[0163]** Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die HIV-Replikation hemmen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengefasst.

#### PBL- und alamarBlueviability Assay

**[0164]** Primäre menschliche Blutlymphozyten (PBLs) werden über Ficoll-PaqueLeucosep Rörchen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) aus Blut isoliert und in RPMI 1640 Medium (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland)/10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep mit Phytohaemagglutinin (90 µg/ml) und Interleukin-2 (40 U/ml) 3 Tage stimuliert.

**[0165]** Für den Ansatz einer 96-well MTP werden 3 Millionen PBLs pelletiert, in 1 ml RPMI 1640 Medium/10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep suspendiert und zusammen mit einer geeigneten Menge HIV-1<sub>LAI</sub> (NIH AIDS Research&Reference Reagent Program, Germantown, USA) für 2 Stunden bei 37°C inkubiert (Pelletinfektion). Nicht adsorbierte Viren werden anschließend mit PBS ausgewaschen, die infizierten Zellen wieder pelletiert und in 18 ml RPMI 1640 Medium/10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep/Interleukin-2 (40 U/ml) suspendiert. Davon werden 180 µl pro well in eine 96-well MTP zu 20 µl Prüfsubstanz in geeigneter Verdünnung pipettiert. Alternativ wird das HIV nach Zubereitung der Substanzverdünnungen in der MTP zusammen mit den Zellen zupipettiert und wird nicht mehr ausgewaschen (Überstandsinfektion). Um Randeffekte zu vermeiden werden die Randwells der MTP nicht für Substanzverdünnungen verwendet. Die zweite vertikale Reihe der MTP enthält nur infizierte Zellen (Viruskontrolle) und die elfte vertikale Reihe nur nicht infizierte Zellen (Zellkontrolle) jeweils in RPMI 1640 Medium/10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep/Interleukin-2 (40 U/ml). Die übrigen Wells der MTP enthalten die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen ausgehend von der dritten vertikalen Reihe, von der aus die Prüfsubstanzen in 3er Schritten bis zur zehnten vertikalen Reihe 3<sup>7</sup>-fach verdünnt werden. Die Prüfsubstanzen sind in DMSO gelöst, wobei die DMSO Endkonzentration im Testansatz schließlich 1% beträgt. Die Testansätze werden bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Nach 5 bis 7 Tagen erfolgt die Abnahme von jeweils 50 µl zellfreiem Überstand aus jedem Well zur Bestimmung der enthaltenen p24 Menge mittels p24 ELISA (HIV-1 p24CA Antigen Capture Assay Kit, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, USA). Aus den resultierenden Werten der photometrischen Auswertung (450/620 nm) werden die  $EC_{50}$ -Werte der Prüfsubstanzen mit Hilfe der Software Prism4 (GraphPad, San Diego, Californien) aus den sich ergebenden Dose-Response-Kurvenals die Konzentration der behandelten infizierten Zellen ermittelt, bei der die p24 Menge 50% der unbehandelten infizierten Zellen beträgt.

**[0166]** Alternativ werden MT4-Zellen anstelle von PBLs zur Testung der Prüfsubstanzen eingesetzt. HIV-11 infizierte MT4-Zellen (MOI 0.01, Überstandsinfektion) werden nach oben beschriebenen Muster in RPMI 1640 Medium mit 2% oder 10% FKS/2 mM L-Glutamine/1% Pen/Strep in Gegenwart der Testsubstanzen 5 Tage bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert (10 µl Substanzverdünnung und 90 µl Zellen/Virus pro Well). Anschließend wird je Well 10 µl AlamarBlue (Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) zugegeben und die MTPs werden für 3 Stunden bei 37°C inkubiert, bevor die fluorimetrische Auswertung erfolgt (544/590 nm). Die  $EC_{50}$ -Werte der Prüfsubstanzen werden mit Hilfe der Software quattroWorkflow (Quattro research, Martinsried, Deutschland) aus den sich ergebenden Dose-Response-Kurvenals die Konzentration der behandelten infizierten Zellen ermittelt, bei der die Fluoreszenz 50% der unbehandelten nicht infizierten Zellen beträgt.

**[0167]** Es wird gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die HIV-Replikation hemmen. Experimentelle Daten sind in Tabelle A zusammengefasst.

#### Assay zur Bestimmung der zytotoxischen Wirkung der Prüfsubstanzen

**[0168]** Zur Bestimmung der zytotoxischen Wirkung der Prüfsubstanzen in nicht infizierten Zellen werden die Substanzen in entsprechenden Konzentrationen auf 96-well MTPs pipettiert und mit nicht infizierten Zellen (z. B. H9, PBLs, THP-1, MT4, CEM, Jurkat) inkubiert (analog zu den oben beschriebenen Assays). Nach 5 Tagen wird zu den Testansätzen je Well 1/10 Volumen AlamarBlue zugegeben und die MTPs für 3 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend erfolgt die fluorimetrische Auswertung (544/590 nm). Die  $CC_{50}$ -Werte der Prüfsubstanzen werden mit Hilfe der Software quattroWorkflow (Quattro research, Martinsried, Deutschland) aus den sich ergebenden Dose-Response-Kurvenals die Konzentration der behandelten Zellen ermittelt, bei

der die Fluoreszenz 50% der unbehandelten Zellen beträgt. Experimentelle  $CC_{50}$ -Werte für alle in Tabelle A aufgeführten Verbindungen liegen bei  $> 3.3 \mu\text{M}$ .

Tabelle A:

Beispiel	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) MT4 Zellen HIV-1 <sub>NL4-3</sub> wildtyp 2% FKS	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) MT4 Zellen HIV-1 <sub>NL4-3</sub> K103N-Y181C 2% FKS	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) MT4 Zellen HIV 1 <sub>LAI</sub> wildtyp 10% FKS
1	0,0015	0,0040	0,0097
2	0,0013	0,0132	0,0063
3	0,0060	0,0289	0,0586
4	0,0055	0,0420	0,0155
5	0,0110	0,0117	0,1500
6	0,0024	0,0083	0,0137
7	0,0107	0,0206	0,0512
8	0,6430	> 3,3	> 3,3
9	0,0128	0,0176	0,0768
10	0,0012	0,0027	0,0080
11	0,0091	0,0240	0,0663
12	0,0089	0,0120	0,0974
13	0,0011	0,0025	0,0086
14	0,0010	0,0097	0,0053
15	0,0044	0,0085	0,0171
16	0,0005	0,0026	0,0023
17	0,0011	0,0049	0,0086
18	0,0056	0,0130	0,0177
19	0,0003	0,0019	0,0028
20	0,0010	0,0040	0,0118
21	0,0063	0,0283	0,0325
22	0,0009	0,0077	0,0245
23	0,0150	0,0565	0,0983
24	0,0002	0,0003	0,0006
25	0,0009	0,0112	0,0107
26	0,0017	0,0208	0,0153
27	0,0384	0,0219	0,1480
28	0,0172	0,0291	0,0876
29	0,3900	1,2160	2,0640
30	0,0075	0,0110	0,0881
31	0,0008	0,0024	0,0041
32	0,0069	0,0383	0,0273
33	0,0227	0,0610	0,0641
34	0,1310	0,4580	0,7500

35	0,0593	0,0317	0,1500
36	0,0848	0,0675	0,4490
37	0,0288	0,1480	0,0835
38	0,1800	1,1790	0,9480
39	0,0075	0,0692	0,0486
40	0,0517	0,4990	0,2220
41	0,0112	0,1520	0,0807
42	0,0098	0,0194	0,0717
43	0,0568	0,2000	0,6740
44	0,5330	0,4580	1,9080

## In vivo Assay

## Tiermodell:

**[0169]** NOD Scid Mäuse, in der Regel 5–6 Wochen alt, werden von kommerziellen Züchtern (z. B. Taconic oder Jackson Laboratory) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

**[0170]** Eine definierte Anzahl von Zellen (z. B.  $5 \times 10^6$  T-Zellen (z. B. C8166)) wird mit einer geeigneten MOI (z. B. 0.01 TCID<sub>50</sub>) mit HIV infiziert. Die infizierten Zellen werden in Kollagenschwämme eingebracht. Die so vorbehandelten Schwämme werden den Mäusen unter die Rückenhaut implantiert. Die Mäuse werden einmal oder mehrfach täglich per oral, intraperitoneal, subcutan oder intravenös behandelt, wobei die erste Behandlung vor der Implantation liegen kann. Die Behandlungsgruppen umfassen in der Regel 10 Mäuse. Mindestens eine Gruppe wird mit Placebo behandelt, mindestens eine Gruppe mit einer bekanntermaßen wirksamen Substanz (= Positivkontrolle) und in der Regel mehrere Gruppen mit der erfindungsgemäßen Substanz. Die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Substanz liegt zwischen 0.01 mg und 100 mg pro kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in 2% DMSO/98% Tylose (0,5%ige Lösung in PBS) oder einer anderen geeigneten Mischung, die die Löslichkeit der Substanzen unterstützt. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel viereinhalb Tage. Nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere getötet und die Schwämme entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau aus dem Schwamm gewonnen.

**[0171]** Aus den Zellen wird die Gesamt-RNA gewonnen, die in der quantitativen PCR auf den Gehalt an Virus-RNA überprüft wird. Die Menge an Virus-RNA wird anhand der Menge eines house-keeping Gens (z. B. GAPDH) normalisiert. Ermittelt wird die Menge an HIV-RNA nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe. Wurde ein HIV verwendet, das eine Luziferase trägt, kann zusätzlich oder ersatzweise eine Luziferase-Messung durchgeführt werden. In diesem Fall wird die HIV-Menge über die Höhe des Luziferase-Signals bestimmt, da es in diesem Fall als Maß für die Virusreplikation dient. Die statistische Auswertung erfolgt mittels geeigneter Computerprogramme, z. B. Graph Pad Prism.

## E. Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften

## In vivo Studien

**[0172]** Zur Bestimmung der in vivo Pharmakokinetik werden die Testsubstanzen Mäusen, Ratten, Kaninchen oder Hunden intravenös und oral appliziert. Bei intravenöser Gabe wird eine Dosis von 0,5–1 mg/kg und bei oraler Gabe eine Dosis von 1–10 mg/kg verwendet. Die Testsubstanzen werden zur intravenösen Gabe in 1% DMSO/99% Plasma formuliert, bei oraler Gabe in 2% DMSO/98% Tylose (0,5%ige Lösung in PBS), Labrafil M1944 CS oder PEG 400 mit Ethanol und Wasser in variierenden Anteilen.

**[0173]** Die quantitative Bestimmung der Substanzen erfolgt aus dem gewonnenen Tierplasma und Eichproben, die in Plasma eingestellt werden. Die Plasmaproteine werden durch Fällung mit Acetonitril (ACN) entfernt. Anschließend werden die Proben mittels HPLC unter Verwendung unterschiedlicher Säulen aufgetrennt und massenspektroskopisch analysiert. Die Auswertung des Plasmakonzentrations-Zeitverlaufs erfolgt unter Einsatz eines internen Standards und unter Verwendung eines validierten Kinetikauswerteprogramms.

## Plasmastabilität

**[0174]** Das verwendete Plasma der unterschiedlichen Spezies (CD-1 Maus, Wistar Ratte und Mensch) wird durch Blutabnahme, in mit Li-Heparin beschichtete Monovetten und anschließender Zentrifugation, frisch gewonnen oder kommerziell erworben. Zur Bestimmung der Plasmastabilität der Testsubstanzen wird je eine 1  $\mu\text{M}$  Lösung bei 37°C inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten, über ein Intervall bis zu 90 min, werden Proben dem Inkubationsgefäß entnommen. Die gewonnenen Proben werden mit ACN gefällt, um die Umsetzung zu stoppen und die Plasmaproteine abzutrennen. Die Proben werden äquivalent zu den in vivo Studien analysiert.

## Mikrosomale und Hepatozyten-Inkubationen

**[0175]** Inkubationen mit Lebermikrosomen verschiedener Spezies (CD-1 Maus, Wistar Ratte und Mensch) werden bei 37°C durchgeführt. Die Inkubationsmischungen enthalten jeweils 1  $\mu\text{M}$  Testsubstanz sowie 0,5 mg/ml mikrosomales Protein. Zusätzlich wird 0.05 M Phosphatpuffer (pH = 7.4), 1 mM EDTA, 5 mM Glucose-6-phosphat und 1.5 U/ml Glucose-6-phosphate Dehydroxygenase aus *Leuconostoc Mesenteroides* zugesetzt. Die mikrosomale Inkubation wird durch Zugabe von NADPH (Endkonzentration: 1 mM) gestartet.

**[0176]** Zur Bestimmung der metabolischen Stabilität der Testsubstanzen in CD-1 Maus Hepatozyten werden  $3 \times 10^5$  Zellen/ml verwendet. Zur Bestimmung der metabolischen Stabilität der Testsubstanzen in Hepatozyten von Wistar Ratte und Mensch werden  $1 \times 10^6$  Zellen/ml verwendet. Äquivalent dem mikrosomalen Assay werden den Hepatozyten jeweils 1  $\mu\text{M}$  Testsubstanz zugesetzt.

**[0177]** In Zeitintervallen zwischen 0 und 90 min werden 100  $\mu\text{l}$  aus dem jeweiligen Inkubationsansatz entnommen und mit ACN versetzt, um die enzymatischen Reaktionen zu stoppen. Nach der Zentrifugation werden die Proben mittels LC-MS/MS analysiert;  $CL'_{\text{intrinsic}}$  [ml/(min·kg)] und Halbwertszeit [min] werden berichtet.

## F. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0178]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

## Oral applizierbare Lösung:

## Zusammensetzung und Herstellung:

## Beispiel 1

2% DMSO/98% Tylose (0,5%ige Lösung in PBS)

**[0179]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird im berechneten Volumen DMSO vollständig gelöst und die Lösung dann in Tylose suspendiert. Die Suspension wird gemischt, z. B. durch Rühren, Ultraschallbad oder Ultra-Turax), bis eine homogene Suspension oder Lösung entstanden ist.

## Beispiel 2

100% Labrafil M 1944 CS

**[0180]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird im berechneten Volumen Labrafil M 1944 CS suspendiert. Die Suspension wird gemischt, z. B. durch Rühren, Ultraschallbad oder Ultra-Turax), bis eine homogene Suspension oder Lösung entstanden ist.

## i. v. Lösung:

## Zusammensetzung und Herstellung:

## Beispiel 3

1% DMSO/99% Plasma

**[0181]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird im berechneten Volumen DMSO vollständig gelöst und die Lösung dann in Plasma suspendiert. Die Suspension wird gemischt bis eine Lösung entstanden ist.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

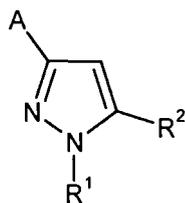
- US 5624941 [0008]
- EP 576357 [0008]
- EP 418845 [0008]
- EP 554829 [0008]
- WO 04/050632 [0008]
- WO 03/037274 [0008]
- WO 06/015860 [0008]
- EP 1762568 [0008]
- WO 07/002559 [0008]
- WO 07/020388 [0008]
- WO 05/080343 [0008]
- WO 07/009701 [0008]
- EP 1743637 [0008]
- DE 102004054666 [0008]
- WO 2011/058149 [0009]
- WO 2008/074982 [0009]
- WO 2004/069824 [0009]
- WO 2006/004027 [0009]
- WO 2004/050632 [0009]
- US 2004/0116475 [0009]
- WO 2008/017932 [0009]
- DE 102008015033 [0010]
- DE 102008015032 [0010]
- WO 2007/064872 [0068]
- WO 2009/068617 [0068]
- US 2005/0215577 [0068]
- WO 2008/034008 [0068]
- WO 2011/033018 [0068]
- US 2009/0209529 [0069]
- WO 2007/064553 [0069]
- WO 2007/031440 [0069]
- WO 2009/077954 [0069]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Palella et al., N. Engl. J. Med. 1998, 238, 853–860 [0003]
- Flexner, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6, 959–966 [0004]
- highly active antiretroviral therapy = HAART; Carpenter et al., J. Am. Med. Assoc. 2000, 283, 381–390 [0005]
- Finzi et al., Nature Med. 1999, 5, 512–517 [0006]
- Lewin et al., J Int AIDS Soc. 2011 Jan 24; 14: 4 [0006]
- Kavlick & Mitsuya, Antiretroviral Chemotherapy (Hrsg. De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279–312 [0006]
- K. H. Pilgram, Synthetic Communications, 1985, 15 (8), 697–706 [0068]
- M. T. Makhija, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 2004, 12 (9), 2317–2333 [0068]
- A. Reisinger, Organic&Biomolecular Chemistry, 2004, 2 (2), 246–256 [0068]
- V. S. Padalkar, Synthetic Communications, 2011, 41 (6), 925–938 [0068]
- H. Y. Lo, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20 (22), 6379–6383 [0068]
- M. G. C. Kahn, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16 (13), 3454–3458 [0068]
- D. B. Bolstad, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51 (21), 6839–6852 [0069]
- D. Xu, Tetrahedron Letters, 2008, 49 (42), 6104–6107 [0069]
- M. A. Chowdhury, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52 (6), 1525–1529 [0069]
- J. Zheng, Chemical Communications, 2007, 48, 5149–5151 [0069]

## Patentansprüche

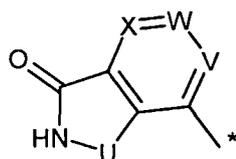
## 1. Verbindung der Formel



(I),

in welcher

A für eine Gruppe der Formel



steht, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,

wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,

V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

worin

Alkyl, Cycloalkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann,

worin

Alkyl, Cycloalkyl und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können, undR<sup>2</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,wobei Phenyl substituiert ist mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

worin

Alkyl, Cycloalkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann worin

Alkyl, Cycloalkyl und Alkoxy ihrerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH, CH<sub>2</sub> oder C=O steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl und Trifluormethyl, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann, und

R<sup>2</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann,

worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

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

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für Pyridyl steht,

wobei Pyridyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl und Trifluormethyl, und wobei das Stickstoffatom des Pyridyl ein N-Oxid bilden kann, und

R<sup>2</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, worin

Alkyl und Alkoxy ihrerseits mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

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

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

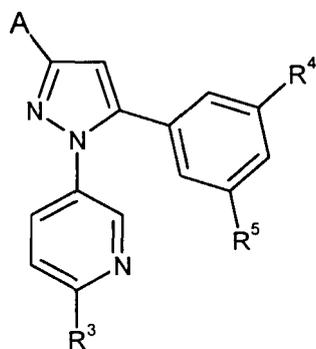
W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>1</sup> für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht,  
wobei Pyridyl substituiert sein kann mit einem Halogen Substituenten, und  
R<sup>2</sup> für Phenyl steht,  
wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy und Difluor-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy,  
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie der Formel



entspricht, in welcher

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,

wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,

V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Amino, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

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

6. Verbindung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

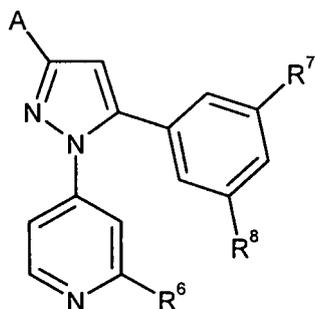
R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>4</sup> für Fluor, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht, und

R<sup>5</sup> für Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy steht,

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

7. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie der Formel



(Ib),

entspricht, in welcher

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Stickstoff mit einem Alkylsubstituenten substituiert sein kann,

wobei Kohlenstoff mit 1 bis 2 Alkylsubstituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden, oder einem Oxo-Substituenten substituiert sein kann,

V für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

W für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl,

X für Stickstoff oder Kohlenstoff steht,

wobei Kohlenstoff substituiert sein kann mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Methoxy, Methyl und Trifluormethyl, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und

R<sup>8</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

wobei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

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

8. Verbindung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

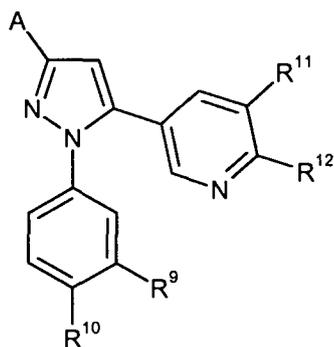
R<sup>6</sup> für Chlor, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy steht,

R<sup>7</sup> für Fluor, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht, und

R<sup>8</sup> für Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy steht,

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

9. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie der Formel



(Ic),

entspricht, in welcher

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

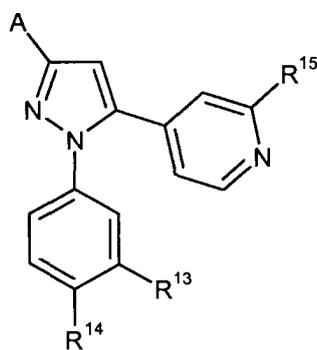
R<sup>10</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, wobei R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können.

R<sup>11</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können, und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Halogen steht,

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

10. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie der Formel



(Id),

entspricht, in welcher

A die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweist, worin

U für NH oder CH<sub>2</sub> steht,

V für N oder CH steht,

W für CH steht,

X für CH steht, und

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

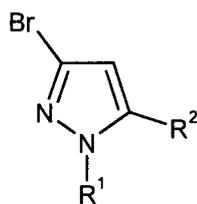
R<sup>13</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

R<sup>14</sup> für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, wobei R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, und

R<sup>15</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein können,

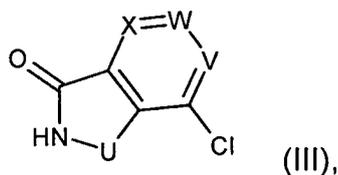
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei eine Verbindung der Formel



(II)

in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel



in welcher U, V, W und X die in Anspruch 1 definierte Bedeutung aufweisen, umgesetzt wird.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionen mit Retroviren, insbesondere mit dem HI-Virus.
14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionen mit Retroviren, insbesondere mit dem HI-Virus.
16. Arzneimittel, das mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthält.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionen mit Retroviren, insbesondere mit dem HI-Virus.
18. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren, das die Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 16 oder 17 an einen Menschen oder ein Tier, der (das) dieses benötigt, aufweist.

Es folgen keine Zeichnungen