



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 015 169 A1** 2008.10.02

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 015 169.3**

(22) Anmeldetag: **27.03.2007**

(43) Offenlegungstag: **02.10.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 311/08** (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Universität des Saarlandes Campus Saarbrücken,
66123 Saarbrücken, DE**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(72) Erfinder:

**Hartmann, Rolf, Prof., 66133 Saarbrücken, DE;
Frotscher, Martin, Dr., 66280 Sulzbach, DE;
Oberwinkler, Sandrine, Dr., 66440 Blieskastel, DE;
Ziegler, Erika, 66333 Völklingen, DE; Messinger,
Josef, Dr., 30173 Hannover, DE; Thole,
Heinrich-Hubert, Dr., 30173 Hannover, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

US 11 81 485 A

WO 03/0 51 805 A2

**Smyth, Mark S., u.a.: "Hydroxylated 2-(5-salicyl)
naphtalenes as protein-tyrosine kinase
inhibitors" in Journal of Medicinal Chemistry
(1993), 36(20), 3015-20, ISSN: 0022-2623;
Raychaudhuri, Swadesh R.: "Biaryls and related**

**com-pounds: a single step synthesis from
cyclohexe- none derivatives" in Chemistry &
Industry (London, United Kingdom)(1980), (7),
293-4, ISSN: 0009-30 68;
Bass, R.J.: "6-Hydroxy-4-quinolinecarboxylic
acids" in Chemistry & Industry (London, United
Kingdom) (1973), (17), 849, ISSN: 0009-3068;
Gilman, H., u.a.: "Organolithium compounds of
qui-
noline and 2-phenylquinoline" in Journal of Orga-
nic Chemistry (1958), 23, 1584-5, ISSN:
0022-3263;
Kovacs, Odon, u.a.: "Beitrag zur Synthese der Te-
trahydroisochinolin-Alkaloide unter
physiologischen Bedingungen" in Chemische
Berichte
(1951), 84, 795-801, ISSN: 0099-2940;
Holdsworth, Muriel Gertrude, u.a.: "Derivatives of
2-phenylquinoline. III. Some derivatives of poly-
hydroxy "atophans" in Journal and Proceedings
of
the Royal Society of New South Wales (1933), 66,
473-6, ISSN: 0035-9173;**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **17Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ1-Inhibitoren zur Behandlung hormonabhängiger
Erkrankungen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwen-
dung von nicht-steroidalen 17Beta-Hydroxysteroid-Dehyd-
rogenase Typ 1 Inhibitoren zur Behandlung und Prophylaxe
hormonabhängiger, insbesondere estrogenabhängiger Er-
krankungen. Weiterhin werden geeignete Inhibitoren sowie
ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung gestellt.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von nicht-steroidalen 17Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ1 (17betaHSD1) Inhibitoren zur Behandlung und Prophylaxe hormonabhängiger, insbesondere estrogenabhängiger Erkrankungen. Weiterhin werden geeignete Inhibitoren sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung gestellt.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Steroidhormone sind wichtige chemische Informationsträger, die zur langfristigen und globalen Steuerung von Zellfunktionen dienen. Sie steuern das Wachstum sowie die Differenzierung und Funktion vieler Organe. Andererseits können sie aber auch negative Wirkungen haben und Entstehung und Proliferation von Krankheiten im Organismus wie z. B. Mamma- und Prostatakarzinom begünstigen (Deroo, B. J. et al., J. Clin. Invest., 116:561-570 (2006); Fernandez, S. V. et al., Int. J. Cancer, 118:1862-1868 (2006)).

[0003] Die Biosynthese der Steroide findet in den Testes bzw. in den Eierstöcken statt, wo Sexualhormone gebildet werden. In den Nebennieren geht außerdem die Darstellung von Gluco- und Mineralocorticoiden vonstatten. Zu dem erfolgen einzelne Syntheseschritte aber auch außerhalb der Drüsen, nämlich im Gehirn oder in peripherem Gewebe, z. B. Fettgewebe (Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001); Gangloff, A. et al., Biochem. J., 356:269-276 (2001)). In diesem Zusammenhang prägte Labrie 1988 den Begriff der Intrakrinologie (Labrie, C. et al., Endocrinology, 123:1412-1417 (1988); Labrie, F. et al., Ann. Endocrinol. (Paris), 56:23-29 (1995); Labrie, F. et al., Horm. Res., 54:218-229 (2000)). Damit wurde die Aufmerksamkeit auf die Synthese von Steroiden gelenkt, die lokal in peripherem Gewebe gebildet werden und auch hier ihre Wirkung entfalten, ohne in den Blutkreislauf zu gelangen. Die Wirkstärke der Hormone wird mit Hilfe diverser Enzyme im Zielgewebe moduliert.

[0004] So konnte gezeigt werden, dass die 17 β Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 1 (17 β -HSD1), welche die Umsetzung von Estron zu Estradiol katalysiert, vermehrt in endometriotischem Gewebe und Brustkrebszellen vorkommt, während dort gleichzeitig ein Defizit an 17 β -HSD Typ2, die die Rückreaktion katalysiert, auftritt (Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001); Miyoshi, Y. et al., Int. J. Cancer, 94:685-689 (2001)).

[0005] Eine Hauptklasse der Steroidhormone wird von den Estrogenen gebildet, den weiblichen Sexualhormonen, deren Biosynthese v. a. in den Eierstücken abläuft und unmittelbar vor dem Eisprung ihr Maximum erreicht. Estrogene kommen aber auch im Fettgewebe, Muskeln und einigen Tumoren vor. Zu den Hauptaufgaben gehören eine genitale Wirkung, d. h. die Ausbildung und Erhaltung der weiblichen Geschlechtsmerkmale sowie eine extragenitale lipid-anabole Wirkung, die zur Entwicklung von subkutanem Fettgewebe führt. Außerdem sind sie an der Entstehung und Proliferation von estrogenabhängigen Krankheiten beteiligt wie z. B. Endometriose, Endometriumkarzinom, Adenomyosis und Brustkrebs (Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001); Miyoshi, Y. et al., Int. J. Cancer, 94:685-689 (2001); Gunnarsson, C. et al., Cancer Res., 61:8448-8451 (2001); Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155 (2003); Vihko, P. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 83:119-122 (2002); Vihko, P. et al., Mol. Cell. Endocrinol., 215:83-88 (2004)).

[0006] Das potenteste Estrogen ist Estradiol (E₂), welches in prämenopausalen Frauen hauptsächlich in den Ovarien gebildet wird. Es gelangt auf endokrinen Wege in die Zielgewebe, wo es seine Wirkung mittels Interaktion mit dem Estrogen Rezeptor (ER) entfaltet. Nach der Menopause sinkt der Plasma-E₂-Spiegel auf 1/10 des Estradiolspiegels in prämenopausalen Frauen (Santner, S. J. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:29-33 (1984)). E₂ wird nun hauptsächlich im peripheren Gewebe, z. B. Brustgewebe, Endometrium, Fettgewebe, Haut aus inaktiven Vorstufen wie z. B. Estronsulfat (E₁-S), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-S, gebildet. Diese Reaktionen erfolgen unter Beteiligung von verschiedenen steroidogenen Enzymen (Hydroxysteroid-Dehydrogenasen, Aromatase), die z. T. verstärkt im peripheren Gewebe ausgebildet werden, wo diese aktiven Estrogene auch ihre Wirkung entfalten. Als Konsequenz dieses intrakrinen Mechanismus zur Bildung von E₂ ist dessen Konzentration im peripheren Gewebe, insbesondere in estrogenabhängigen Erkrankungen, höher als im gesunden Gewebe. Vor allem das Wachstum vieler Brustkrebszelllinien wird durch eine lokal erhöhte Estradiolkonzentration stimuliert. Des Weiteren ist das Auftreten und Fortschreiten von Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyosis, Adenomyosis, Menorrhagie, Metrorrhagie und Dysmenorrhö abhängig von einem signifikant erhöhten Estradiollevel in dementsprechend erkrankten Gewebe.

[0007] Endometriose ist eine estrogenabhängige Erkrankung, die etwa 5–10% aller Frauen im gebärfähigen

Lebensalter betrifft (Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003)). 35–50% der Frauen mit Unterleibschmerzen u./o. Sterilität weisen Zeichen einer Endometriose auf (Urdl, W., *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 3:24-30 (2006)). Diese Erkrankung ist definiert als histologisch nachgewiesenes ektopes endometriales Drüsen- und Stromagewebe. Diese zu Rezidiven neigende chronische Erkrankung führt bei entsprechender Ausprägung zu Schmerzen unterschiedlicher Intensität und variierenden Charakters sowie potentiell zu Sterilität. Es werden drei makroskopische Krankheitsbilder unterschieden, die peritoneale Endometriose, retroperitoneale tief infiltrierende Endometriose einschließlich Adenomyosis uteri und die zystische Ovarialendometriose. Es gibt verschiedene Erklärungstheorien für die Pathogenese der Endometriose, z. B. die Metaplasietheorie, die Transplantationstheorie und die von Leyendecker (Leyendecker, G. et al., *Hum. Reprod.*, 17:2725-2736 (2002)) aufgestellte Theorie der Autotraumatisierung des Uterus.

[0008] Entsprechend der Metaplasietheorie (Meyer, R., *Zentralbl. Gynäkol.*, 43:745-750 (1919); Nap, A. W. et al., *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 18:233-244 (2004)) soll pluripotentes Zölomepithel unter bestimmten Bedingungen auch beim Erwachsenen die Fähigkeit besitzen, auszudifferenzieren und Endometrioseherde zu bilden. Diese Theorie wird unerstützt durch die Beobachtung, dass bei Frauen mit fehlendem Uterus und Gynatresie zum Teil schwere Endometriosen auftreten können. Auch bei Männern, die aufgrund eines Prostatakarzinoms mit hohen Estrogendosen behandelt wurden, konnte in Einzelfällen eine Endometriose nachgewiesen werden.

[0009] Nach der von Sampson (Halme, J. et al., *Obstet. Gynecol.*, 64:151-154 (1984); Sampson, J., *Boston Med. Surg. J.*, 186:445-473 (1922); Sampson, J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 14:422-469 (1927)) postulierten Theorie kommt es durch retrograde Menstruation zum Austritt von normalen Endometriumzellen oder von Fragmenten des eutopen Endometriums in die Bauchhöhle mit potentieller Implantation dieser Zellen im Peritonealraum und Weiterentwicklung zu Endometrioseherden. Die retrograde Menstruation konnte als physiologisches Ereignis nachgewiesen werden. Allerdings erkranken nicht alle Frauen mit retrograder Menstruation an Endometriose, hierbei spielen verschiedene Faktoren wie z. B. Zytokine, Enzyme, Wachstumsfaktoren (z. B. Matrixmetalloproteinasen) eine entscheidende Rolle.

[0010] Die gesteigerte autonome zyklusunabhängige Estrogenproduktion und -aktivität wie auch die verminderte Estrogeninaktivierung stellen eine typische Besonderheit des endometriotischen Gewebes dar. Diese gesteigerte lokale Estrogenproduktion und -aktivität wird durch eine im Vergleich zum normalen Endometrium deutliche Überexpression von Aromatase, Expression von 17 β -HSD1 und eine verminderte Inaktivierung des potenten E2 aufgrund eines Mangels an 17 β -HSD2 verursacht (Bulun, S. E. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 79:19-25 (2001); Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003); Karger, O. et al., *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 83:699-706 (2004); Zeitoun, K. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83:4474-4480 (1998)).

[0011] Die polymorphen, durch Endometriose verursachten Symptome umfassen jegliche Schmerzsymptomatik im kleinen Becken, Kreuzschmerzen, Dyspareunie, Dysurie und Defäkationsbeschwerden.

[0012] Eine der häufigsten eingesetzten therapeutischen Maßnahmen bei Endometriose ist die chirurgische Entfernung der Endometrioseherde (Urdl, W., *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 3:24-30 (2006)). Die medikamentöse Behandlung bleibt trotz neuer Therapiekonzepte verbesserungswürdig. Die rein symptomatische Behandlung der Dysmenorrhoe erfolgt mittels nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente (NSAID) wie z. B. ASS, Indomethacin, Ibuprofen und Diclofenac. Da sowohl in malignen Tumoren als auch im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose eine COX2 Überexpression beobachtet werden konnte, bieten sich therapeutisch die selektiven COX2 Inhibitoren wie z. B. Celecoxib an (Fagotti, A. et al., *Hum. Reprod.* 19:393-397 (2004); Hayes, E. C. et al., *Obstet. Gynecol. Surv.*, 57:768-780 (2002)). Im Gegensatz zu den NSAID weisen sie zwar ein besseres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil auf, allerdings ist das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infarkt und Schlaganfall besonders bei Patienten mit vorgeschädigtem Herz-Kreislauf-System erhöht (Dogne, J. M. et al., *Curr. Pharm. Des.*, 12:971-975 (2006)). Die kausale medikamentöse Therapie beruht auf einem Estrogenentzug mit damit verbundenen variablen Nebenwirkungen sowie im Allgemeinen kontrazeptiven Charakter. Einen großen therapeutischen Stellenwert nehmen die Gestagene mit ihrem antiestrogenen und antiproliferativen Effekt auf das Endometrium ein. Zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen gehören Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Cyproteronacetat. Die Verwendung von Danazol ist aufgrund seines androgenen Nebenwirkungsprofils mit potentieller Gewichtszunahme, Hirsutismus und Akne rückläufig. Eine zentrale Bedeutung bei der Behandlung der Endometriose besitzt die Behandlung mit GnRH-Analoga (Rice, V.; *Ann. NY Acad. Sci.*, 955:343-359 (2001)), allerdings sollte die Therapiedauer einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten, da eine längerfristige Anwendung mit irreversiblen Schäden und einer erhöhten Frakturgefahr verbunden ist. Das Nebenwirkungsprofil der GnRH-Analoga umfasst Hitzewallun-

gen, Amenorrhoe, Libidoverlust und Osteoporose, letztere v. a. im Rahmen einer Langzeitbehandlung. Einen weiteren Therapieansatz bilden die steroidal und nichtsteroidal Aromatasehemmer. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des nichtsteroidal Aromataseinhibitors Letrozol zu einer signifikanten Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad einer Dysmenorrhoe und Dyspareunie sowie zu einer Verminderung des Endometriosemarkers CA125 führt (Soysal, S. et al., Hum. Reprod., 19:160-167 (2004)). Das Nebenwirkungsprofil von Aromataseinhibitoren reicht von Hitzewallungen, Übelkeit, Müdigkeit bis hin zu Osteoporose und kardialen Erkrankungen. Langzeiteffekte können nicht ausgeschlossen werden.

[0013] Alle hier erwähnten Therapiemöglichkeiten werden auch in der Bekämpfung von Erkrankungen wie Leiomyosis, Adenomyosis, Menorrhagie, Metrorrhagie und Dysmenorrhö eingesetzt.

[0014] Jede vierte Krebserkrankung in der weiblichen Bevölkerung fällt unter die Kategorie der Mammakarzinome. Die Krankheit ist eine Haupttodesursache in der westlichen weiblichen Bevölkerung im Alter zwischen 35 und 54 Jahren (Nicholls, P. J., Pharm. J., 259:459-470 (1997)). Viele dieser Tumore zeigen ein estrogenabhängiges Wachstum und werden als sogenannte HDBC (hormone dependent breast cancer) bezeichnet. Man unterscheidet ER+ und ER- -Tumore. Die Unterteilungskriterien sind wichtig für die Wahl der geeigneten Therapie. Etwa 50% der Brustkrebsfälle bei prämenopausalen Frauen und 75% der Brustkrebsfälle bei postmenopausalen Frauen sind ER+ (Coulson, C., Steroid biosynthesis and action, 2nd edition, 95-122 (1994); Lower, E. et al., Breast Cancer Res. Treat., 58:205-211 (1999)), d. h. das Wachstum des Tumors wird bereits durch physiologische Konzentration an Estrogenen im erkrankten Gewebe gefördert.

[0015] Die Therapie der Wahl im Frühstadium des Brustkrebses sind chirurgische Maßnahmen, wenn möglich brusterhaltende Eingriffe. Nur in den wenigsten Fällen wird eine Mastektomie durchgeführt. Um Rezidive zu vermeiden, schließt sich der OP eine Radiotherapie an, oder aber die Radiotherapie wird zunächst durchgeführt, um einen größeren Tumor zu einer operablen Größe zu reduzieren. Im fortgeschrittenen Stadium oder beim Auftreten von Metastasen in Lymphknoten, Haut oder Gehirn ist es nicht mehr Ziel, die Erkrankung zu heilen, sondern eine palliative Kontrolle zu erreichen.

[0016] Die Therapie des Mammakarzinoms ist abhängig vom Hormonrezeptorstatus des Tumors, vom Hormonstatus der Patientin und dem Status des Tumors (Paepke, S. et al., Onkologie, 26 Suppl., 7:4-10 (2003)). Es stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung, die aber alle auf einer Hormondeprivation (Entzug wachstumsfördernder körpereigener Hormone) oder aber einer Hormoninterferenz (Zufuhr exogener Hormone) beruhen. Voraussetzung für eine solche Beeinflussbarkeit ist jedoch die endokrine Sensitivität der Tumore, die bei HDBC ER+ Tumoren gegeben ist. Zu den in der endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffen zählen GnRH-Analoga, Antiestrogene und Aromataseinhibitoren. GnRH-Analoga wie z. B. Goserelin binden im Zielorgan, der Hypophyse, an spezifische membranständige Rezeptoren, was zu einer vermehrten Sekretion von FSH und LH führt. Diese beiden Hormone führen ihrerseits in einer negativen Rückkopplung in den hypophysären Zellen zu einer Verminderung der GnRH-Rezeptoren. Die daraus resultierende Desensitivierung der Hypophysenzellen in Bezug auf GnRH führt zu einer Sekretionshemmung von FSH und LH, so dass der steroidhormonelle Regelkreis unterbrochen wird. Zu den Nebenwirkungen dieser Therapeutika zählen Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Osteoporose.

[0017] Eine weitere Therapieoption ist der Einsatz von Antiestrogenen, Antagonisten am Estrogenrezeptor. Ihre Wirkung beruht auf der Fähigkeit, kompetitiv an den ER zu binden und damit eine spezifische Bindung des endogenen Estrogens zu vermeiden. Das natürliche Hormon ist damit nicht mehr in der Lage, das Tumorstadium zu fördern. Therapeutischen Einsatz finden heute sogenannte SERM (selektive Estrogenrezeptor Modulatoren), die einen Estrogen-Agonismus in Geweben wie Knochen oder Leber entwickeln, hingegen antagonistisch und/oder minimal agonistisch in Brustgewebe oder Uterus wirken (Holzgrave, U., Pharm. Unserer Zeit, 33:357-359 (2004); Pasqualini, J. R., Biochim. Biophys. Acta., 1654:123-143 (2004); Sexton, M. J. et al., Prim Care Update Ob Gyns, 8:25-30 (2001)). Damit sind diese Verbindungen nicht nur effektiv in der Bekämpfung des Brustkrebses, sondern erhöhen auch die Knochendichte und reduzieren die Osteoporosegefahr bei postmenopausalen Frauen. Am weitesten verbreitet ist der Einsatz des SERM Tamoxifen. Nach einer Behandlung von ca. 12–18 Monaten kommt es allerdings zur Entwicklung von Resistenzen, einem erhöhten Risiko von Endometriumkarzinomen und thromboembolischen Erkrankungen aufgrund der partialagonistischen Wirkung am ER (Goss, P. E. et al., Clin. Cancer Res., 10:5717-5723 (2004); Nunez, N. P. et al., Clin. Cancer Res., 10:5375-5380 (2004)).

[0018] Die enzymatisch katalysierte Estrogenbiosynthese kann auch durch selektive Enzyminhibitoren beeinflusst werden. Das Enzym Aromatase, welches C19 Steroide in C18 Steroide umwandelt, war eines der ersten Targets zur Senkung des Estradiolspiegels. Dieser Enzymkomplex, der zu den Cytochrom P-450 Enzymen ge-

hört, katalysiert die Aromatisierung des androgenen A Rings unter Bildung von Estrogenen. Die Methylgruppe in Position 10 des Steroids wird dabei abgespalten. Der erste Aromataseinhibitor, der zur Therapie des Brustkrebses eingesetzt wurde, war Aminogluthetimid. Allerdings beeinflusst Aminogluthetimid mehrere Enzyme der Superfamilie Cytochrom P-450 und hemmt damit eine Reihe anderer biochemischer Umwandlungen. Beispielsweise greift die Verbindung unter anderem so stark in die Steroidproduktion der Nebennieren ein, dass sowohl eine Gluco- als auch eine Mineralocorticoids substitution notwendig sein kann. Inzwischen sind potentere und selektivere Aromataseinhibitoren auf dem Markt, die in steroidale und nichtsteroidale Verbindungen unterteilt werden können. Zu den steroidalen Inhibitoren zählt z. B. Exemestan, welches einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat, was mit der Affinität zum Androgenrezeptor assoziiert ist (Goss, P. E. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5717-5723 (2004)). Allerdings handelt es sich bei diesem Typ von Verbindungen um irreversible Hemmer, die auch eine größere Anzahl an Nebenwirkungen haben wie z. B. Hitzewallungen, Übelkeit, Müdigkeit. Es gibt jedoch auch nichtsteroidale Verbindungen, die therapeutisch eingesetzt werden z. B. Letrozol. Der Vorteil dieser Verbindungen liegt in den geringeren Nebenwirkungen, sie verursachen keine uterine Hypertrophie, haben jedoch keinen positiven Effekt auf die Knochendichte und führen zu einer Erhöhung von LDL (low density lipoprotein), Cholesterol und Triglyzeriden (Goss, P. E. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5717-5723 (2004); Nunez, N. P. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5375-5380 (2004)). Aromataseinhibitoren werden heute vorwiegend als second-line-Therapeutika eingesetzt. Mittlerweile wurde aber in klinische Studien die Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit der Aromataseinhibitoren gegenüber SERM wie z. B. Tamoxifen unter Beweis gestellt (Geisler, J. et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 57:53-61 (2006); Howell, A. et al., *Lancet*, 365:60-62 (2005)). Damit ist der Einsatz von Aromataseinhibitoren auch als first-line-Therapeutika begründet.

[0019] Die Estrogenbiosynthese im peripheren Gewebe beinhaltet aber auch andere Wege zur Bildung von E1 und des potenteren E2 unter Umgehung des lokal im Zielgewebe, z. B. Brusttumoren, vorhandenen Enzyms Aromatase. Es werden zwei Wege zur Bildung von Estrogenen im Brustkrebsgewebe postuliert (Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004)), der Aromataseweg (Abul-Hajj, Y. J. et al., *Steroids*, 33:205-222 (1979); Lipton, A. et al., *Cancer*, 59:779-782 (1987)) und der Sulfataseweg (Perel, E. et al., *J. Steroid. Biochem.*, 29:393-399 (1988)). Der Aromataseweg beinhaltet die Bildung von Estrogenen aus Androgenen unter Beteiligung des Enzyms Aromatase. Bei dem Sulfataseweg handelt es sich um den Weg zur Bildung von Estron/Estradiol mittels des Enzyms Steroidsulfatase, ein Enzym, welches die Umwandlung von Estronsulfat und DHEA-S zu Estron und DHEA katalysiert. Auf diesem Wege entsteht 10 mal mehr Estron im Zielgewebe als auf dem Aromataseweg (Santner, S. J. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59:29-33 (1984)). Das Estron wird dann mittels des Enzyms 17 β -HSD1 zu E2, dem potentesten Estrogen, reduziert. Die Steroidsulfatase und 17 β -HSD1 stellen neue Targets im Kampf gegen estrogenabhängige Erkrankungen dar, insbesondere zur Entwicklung von Therapeutika gegen Mammakarzinome (Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004)).

[0020] Zahlreiche steroidale Sulfataseinhibitoren konnten gefunden werden, darunter auch der potente, irreversible Hemmer EMATE, der allerdings agonistische Wirkung am Estrogenrezeptor zeigte (Ciobanu, L. C. et al., *Cancer Res.*, 63:6442-6446 (2003); Hanson, S. R. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43:5736-5763 (2004)). Es konnten auch einige potente nichtsteroidale Sulfataseinhibitoren gefunden werden wie z. B. COUMATE und Derivate sowie zahlreiche Sulfamatderivate des Tetrahydronaphthalins, Indanons und Tetralons (Hanson, S. R. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43:5736-5763 (2004)). Bis heute fand allerdings kein Sulfataseinhibitor den Einzug in die Therapie von estrogenabhängigen Erkrankungen.

[0021] Die Hemmung der 17 β -HSD1, einem Schlüsselenzym in der Biosynthese von E2, dem potentesten Estrogen, könnte sich als Option in der Therapie estrogenabhängiger Erkrankungen sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen anbieten (Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003); Allan, G. M. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:204-207 (2006); Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997); Sawicki, M. W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 96:840-845 (1999); Vihko, P. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 171:71-76 (2001)). Vorteil dieses Ansatzes ist, dass ein Eingriff in den letzten Schritt der Estrogenbiosynthese erfolgt, also die Umwandlung von E1 in das hochpotente E2 gehemmt wird. Der Eingriff erfolgt in den im peripherem Gewebe ablaufenden Biosyntheseschritt, so dass lokal in dem erkrankten Gewebe eine Reduktion der Estradiolbildung stattfindet. Der Einsatz entsprechend selektiver Hemmstoffe wäre voraussichtlich mit geringen Nebenwirkungen verknüpft, da die Synthese anderer Steroide unbeeinflusst bleiben würde. Wichtig wäre, dass diese Inhibitoren keine oder nur eine sehr geringe agonistische Wirkung am ER zeigen, insbesondere am ER α , da eine agonistische Bindung mit einer Aktivierung und damit einer Proliferation und Differenzierung der Targetzelle einhergeht. Im Gegensatz dazu würde eine antagonistische Wirkung dieser Verbindungen am ER ein Binden der natürlichen Substrate an den Rezeptor verhindern und zur weiteren Reduktion der Proliferation der Targetzellen führen. Der Einsatz von selektiven 17 β -HSD1 Inhibitoren wird zur Therapie zahlreicher estrogenabhängiger Erkrankungen diskutiert, z. B. Brustkrebs, Tumore der Ovarien, Pro-

statakarzinom, Endometriumkarzinom, Endometriose, Adenomyose. Hochinteressant und völlig neuartig ist der Vorschlag, selektive Inhibitoren der 17 β -HSD1 präventiv bei Vorliegen einer genetischen Disposition für Brustkrebs einzusetzen (Miettinen, M. et al., *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 5:259-270 (2000)).

[0022] Hydroxysteroid Dehydrogenasen (HSD) können in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Die 11 β -HSD modulieren die Aktivität der Glucocorticoide, 3 β -HSD katalysiert die Reaktion von Δ 5-3 β -Hydroxysteroiden (DHEA oder 5-androstene-3 β ,17 β -diol) zu Δ 5-3 β -Ketosteroiden (Androstenedion oder Testosteron). 17 β -HSD wandeln die weniger aktiven 17-Ketosteroiden zu den entsprechenden hochaktiven 17-Hydroxyverbindungen um (Androstendion zu Testosteron und E₁ zu E₂) oder umgekehrt (Payne, A. H. et al., *Endocr. Rev.*, 25:947-970 (2004); Peltoketo, H. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 23:1-11 (1999); Suzuki, T. et al., *Endocr. Relat. Cancer*, 12:701-720 (2005)). Die HSD spielen also sowohl bei der Aktivierung als auch bei der Inaktivierung von Steroidhormonen eine entscheidende Rolle. In Abhängigkeit vom Bedarf der Zelle an Steroidhormonen, verändern sie die Potenz der Sexualhormone (Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997)), z. B. wird E₁ mittels 17 β -HSD1 zu dem hoch potenten E₂ umgewandelt, während E₂ mit Hilfe von 17 β -HSD2 in das weniger potente E₁ konvertiert wird, 17 β -HSD2 inaktiviert E₂ während 17 β -HSD1 E₁ aktiviert.

[0023] Bis heute wurden vierzehn verschiedene 17 β -HSD identifiziert (Mindnich, R. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 218:7-20 (2004); Lukacik, P. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:61-71 (2006)) und zwölf dieser Enzyme konnten kloniert werden (Suzuki, T. et al., *Endocr. Relat. Cancer*, 12:701-720 (2005)). Sie gehören alle zu der sogenannten Short Chain Dehydrogenase/Reduktase (SDR) Familie, mit Ausnahme von 17 β -HSD5, einer Ketoreduktase. Die Aminosäureidentität zwischen den unterschiedlichen 17 β -HSD ist mit 20–30% sehr gering (Luu-The, V., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 76:143-151 (2001)) und es handelt sich um membrangebundene oder lösliche Enzyme. Die Röntgenstruktur von 6 humanen Subtypen ist bekannt (1, 4, 5, 10, 11, 14) (Ghosh, D. et al., *Structure*, 3:503-513 (1995); Kissinger, C. R. et al., *J. Mol. Biol.*, 342:943-952 (2004); Zhou, M. et al., *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.*, 58:1048-1050 (2002)). Bei den 17 β -HSD handelt es sich um NAD(H) und NADP(H) abhängige Enzyme. Sie spielen eine entscheidende Rolle in der hormonellen Regulation im Menschen. Die Enzyme unterscheiden sich in ihrer Gewebeverteilung, der katalytischen Präferenz (Oxidation oder Reduktion), Substratspezifität und subzellulären Lokalisation. Derselbe HSD-Subtyp wurde in verschiedenen Geweben gefunden. Es ist wahrscheinlich, dass alle 17 β -HSD in den verschiedenen estrogenabhängigen Geweben exprimiert werden, allerdings in unterschiedlichen Konzentrationen. Im erkrankten Gewebe ist das Verhältnis zwischen den verschiedenen Subtypen verändert im Vergleich zum gesunden Gewebe, wobei einige Subtypen überexprimiert werden, während andere fehlen können. Dadurch kann eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Konzentration des entsprechenden Steroids erfolgen. Damit kommt den 17 β -HSD eine äußerst wichtige Rolle bei der Regulation der Aktivität der Sexualhormone zu. Des Weiteren sind sie an der Entwicklung estrogenempfindlicher Erkrankungen wie z. B. Brustkrebs, Ovar-, Uterus- und Endometriumkarzinome sowie androgenabhängiger Erkrankungen wie Prostatakarzinom, benigne Prostatahyperplasie, Akne, Hirsutismus etc., beteiligt. Es ist gezeigt worden, dass einige 17 β -HSD auch bei der Entwicklung weiterer Erkrankungen involviert sind, z. B. Pseudohermaphroditismus (17 β -HSD3 (Geissler, W. M. et al., *Nat. Genet.*, 7:34-39 (1994))), bifunktionale Enzymdefizienz (17 β -HSD4 (van Grunsven, E. G. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 95:2128-2133 (1998))), polycystische Nierenerkrankungen (17 β -HSD8 (Maxwell, M. M. et al., *J. Biol. Chem.*, 270:25213-25219 (1995))) und Alzheimer (17 β -HSD10 (Kissinger, C. R. et al., *J. Mol. Biol.*, 342:943-952 (2004); He, X. Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 274:15014-15019 (1999); He, X. Y. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 229:111-117 (2005); He, X. Y. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 87:191-198 (2003); Yan, S. D. et al., *Nature*, 389:689-695 (1997))).

[0024] Das bestcharakterisierte Mitglied der 17 β -HSD ist die Typ 1 17 β -HSD. Bei der 17 β -HSD1 handelt es sich um ein Enzym der SDR-Familie, das auch als humane Plazentaestradioldehydrogenase bezeichnet wird (Gangloff, A. et al., *Biochem. J.*, 356:269-276 (2001); Jornvall, H. et al., *Biochemistry*, 34:6003-6013 (1995)). Die dabei von der Enzym Kommission vergebene Bezeichnung lautet E.C.1.1.1.62. Engel und Mitarbeiter (Langer, L. J. et al., *J. Biol. Chem.*, 233:583-588 (1958)) waren die ersten, die in den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts dieses Enzym beschrieben. In den neunziger Jahren wurden erste Kristallisationsversuche unternommen, so dass man heute bei der Entwicklung von Inhibitoren auf insgesamt 16 kristallographische Strukturen zurückgreifen kann (Alho-Richmond, S. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:208-213 (2006)). Es liegen Röntgenstrukturen vom Enzym alleine vor, aber auch binäre und ternäre Komplexe des Enzyms mit dem Substrat und anderen Liganden bzw. Substrat/Ligand und Cofaktor.

[0025] 17 β -HSD1 ist ein lösliches cytosolisches Enzym. Als Cofaktor dient NADPH. Codiert wird die 17 β -HSD1 von einem 3.2 kb-Gen, welches aus 6 Exons und 5 Introns besteht und in ein 2.2 kb Transkript umgewandelt wird (Luu-The, V., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 76:143-151 (2001); Labrie, F. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 25:1-16 (2000)). Aufgebaut ist es aus 327 Aminosäuren. Das Molekulargewicht des Monomeren liegt

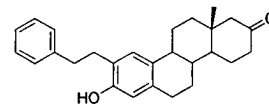
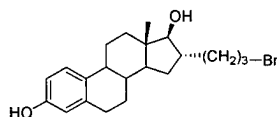
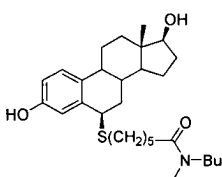
bei 34,9kDa. (Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997)) 17 β -HSD1 wird in Plazenta, Leber, Eierstücken, Endometrium, Prostata, peripherem Gewebe wie z. B. Fettgewebe und Brustkrebszellen exprimiert (Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997)). Es wurde zum ersten Mal aus humaner Plazenta isoliert (Jarabak, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 237:345-357 (1962)). Hauptaufgabe der 17 β -HSD1 ist die Umwandlung des weniger aktiven Estrons in das hochpotente Estradiol. Es katalysiert allerdings auch in einem geringeren Maße die Reaktion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) zu 5-Androsten-3 β ,17 β -diol, ein estrogene Wirkung zeigendes Androgen (Labrie, F., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 78:C113-118 (1991); Poirier, D., *Curr. Med. Chem.*, 10:453-477 (2003); Poulin, R. et al., *Cancer Res.*, 46:4933-4937 (1986)). In vitro katalysiert das Enzym Reduktion und Oxidation zwischen E₁ und E₂, während es unter physiologischen Bedingungen nur die Reduktion katalysiert. Diese Bisubstratreaktionen laufen nach einem zufälligen katalytischen Mechanismus ab, d. h. entweder Steroid oder Cofaktor bindet zuerst an das Enzym (Betz, G., *J. Biol. Chem.*, 246:2063-2068 (1971)). Postuliert wird auch ein katalytischer Mechanismus, bei dem der Cofaktor zuerst an das Enzym bindet (Neugebauer, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, submitted (2005)).

[0026] Das Enzym besteht aus einer Substratbindungsstelle und einem Kanal, der in die Cofaktorbindungsstelle mündet. Die Substratbindungsstelle ist ein hydrophober Tunnel, der eine hohe Komplementarität zum Steroid aufweist. Die 3-Hydroxy- und 17-Hydroxygruppen im Steroid bilden vier Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäureresten His221, Glu282, Ser142 und Tyr155 aus. Die hydrophoben vander-Waals-Wechselwirkungen scheinen die Hauptinteraktionen mit dem Steroid auszubilden, während die Wasserstoffbrückenbindungen für die Spezifität des Steroids zum Enzym verantwortlich sind (Labrie, F. et al., *Steroids*, 62:148-158 (1997)). Als Cofaktorbindungsstelle taucht wie bei allen andern Enzymen dieser Familie auch der Rossmann-Fold auf, eine aus α -Helices und β -Faltblättern aufgebaute Region (β - α - β - α - β)₂, ein allgemein auftretendes Motiv Gly-Xaa-Xaa-Xaa-Gly-Xaa-Gly sowie eine Nonsense-Region Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Lys innerhalb der active site. Wichtig für die Aktivität ist eine katalytische Tetrade, bestehend aus Tyr155-Lys159-Ser142-Asn114, die bei der Hydridübertragung das Steroid und die Ribose im Nicotinamid stabilisieren. (Alho-Richmond, S. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:208-213 (2006); Labrie, F. et al., *Steroids*, 62:148-158 (1997); Nahoum, V. et al., *Faseb. J.*, 17:1334-1336 (2003)).

[0027] Das 17 β -HSD1 codierende Gen ist mit dem für Mutationen sehr anfälligen und vererbaren Gen für Mamma- und Ovarialkarzinom, dem BRCA1 Gen auf Chromosom 17q11-q21, verknüpft (Labrie, F. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 25:1-16 (2000)). Erwiesenermaßen ist die Aktivität von 17 β -HSD1 in endometriotischem Gewebe und Brustkrebszellen höher als in gesundem Gewebe, was hohe intrazelluläre Estradiolspiegel nach sich zieht, die wiederum Proliferation und Differenzierung des erkrankten Gewebes bedingen (Bulun, S. E. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 79:19-25 (2001); Miyoshi, Y. et al., *Int. J. Cancer*, 94:685-689 (2001); Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003); Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004); Vihko, P. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 171:71-76 (2001); Miettinen, M. et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 57:175-182 (1999); Sasano, H. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81:4042-4046 (1996); Yoshimura, N. et al., *Breast Cancer Res.*, 6:R46-55 (2004)). Eine Hemmung von 17 β -HSD1 könnte zu einer Senkung des Estradiolspiegels führen und damit eine Regression der estrogenabhängigen Erkrankungen zur Folge haben. Des Weiteren könnten selektive Inhibitoren der 17 β -HSD1 präventiv bei Vorliegen einer genetischen Disposition für Brustkrebs Einsatz finden (Miettinen, M. et al., *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 5:259-270 (2000)).

[0028] Dieses Enzym würde sich damit als Target zur Entwicklung neuer selektiver und nichtsteroidaler Inhibitoren als Therapeutika im Kampf gegen estrogenabhängige Erkrankungen anbieten. Allerdings liegt ein "proof of concept" bislang noch nicht vor.

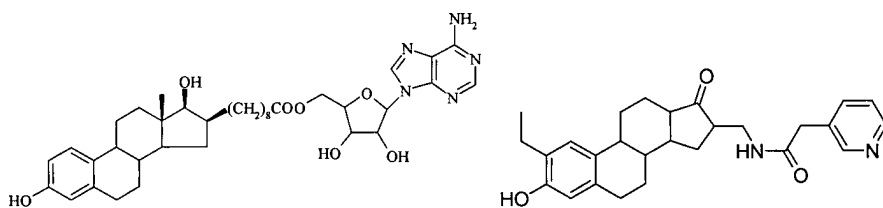
[0029] In der Literatur sind wenige Verbindungen als Inhibitoren der 17 β -HSD1 beschrieben (Poirier, D., *Curr. Med. Chem.*, 10:453-477 (2003)). Dabei handelt es sich bei den meisten Hemmstoffen um steroidale Verbindungen, die durch verschiedenartige Variationen des Estrogengrundgerüsts erhalten wurden (Allan, G. M. et al., *J. Med. Chem.*, 49:1325-1345 (2006); Deluca, D. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 248:218-224 (2006); WO2006/003012; US2006/652461; WO2005/047303).



[0030] Eine weitere Verbindungsclassse, die beschrieben wurde, sind sogenannte Hybridinhibitoren (Qiu, W.

et al., FASEB J., 16:1829-1830 (2002); online: doi 10.1096/fj.02-0026fje), Verbindungen, die aufgrund ihrer Molekülstruktur nicht nur an der Substratbindungsstelle angreifen, sondern auch Interaktionen mit der Cofaktorbindingstelle eingehen. Die Hemmstoffe sind dabei folgendermaßen aufgebaut:

- Adenosinanteil oder vereinfachte Derivate, die mit der Cofaktorbindingstelle interagieren können
- Estradiol- oder Estronteil, der mit der Substratbindungsstelle wechselwirkt und ein
- Spacer verschiedener Länge als Bindeglied zwischen den beiden Teilen



(A)

EM1745 $K_i = 3.0 \pm 0.8$ nM

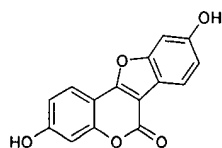
(B)

IC₅₀ 27nM

[0031] In der Reihe dieser Verbindungen sind Inhibitoren synthetisiert worden, die eine gute Hemmung des Enzyms und eine gute Selektivität gegenüber 17 β -HSD2 aufweisen (Verbindung B (Lawrence, H. R. et al., J. Med. Chem., 48:2759-2762 (2005))). Außerdem gehen die Erfinder davon aus, dass durch eine Substitution am C2 des Steroidgerüsts eine geringe estrogene Wirkung erreicht werden kann (Cushman, M. et al., J. Med. Chem., 38:2041-2049 (1995); Leese, M. P. et al., J. Med. Chem., 48:5243-5256 (2005)), allerdings wurde diese bislang nicht in Tests nachgewiesen.

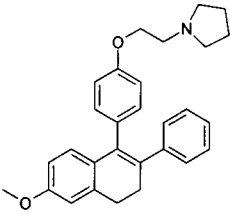
[0032] Ein Nachteil dieser steroidalen Verbindungen kann allerdings eine geringe Selektivität sein. Bei Steroiden besteht die Gefahr, dass die Verbindungen auch an anderen Enzymen der Steroidbiosynthese angreifen, was zu Nebenwirkungen führt. Außerdem können sie aufgrund ihrer steroidalen Struktur eine Affinität zu Steroidrezeptoren aufweisen und als Agonisten oder Antagonisten fungieren.

[0033] Von den Phytoestrogenen, die eine Affinität zum Estrogenrezeptor haben und je nach physiologischen Bedingungen als Estrogene oder Antiestrogene agieren, wurden Flavone, Isoflavone und Lignane auf eine Hemmwirkung getestet (Makels, S. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 217:310-316 (1998); Makels, S. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 208:51-59 (1995); Brooks, J. D. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 94:461-467 (2005)). Dabei erwies sich das Coumestrol als besonders potent, zeigte aber natürlich estrogene Aktivität (Nogowski, L., J. Nutr. Biochem., 10:664-669 (1999)). Auch Gossypolderivate wurden als Inhibitoren synthetisiert (US2005/0228038). In diesem Fall wird allerdings nicht die Substratbindungsstelle sondern die Cofaktorbindingstelle als Angriffspunkt gewählt (Brown, W. M. et al., Chem. Biol. Interact., 143-144, 481-491 (2003)), was Probleme in der Selektivität gegenüber anderen Enzymen, die NAD(H) oder NADP(H) nutzen, nach sich ziehen könnte.

Coumestrol IC₅₀ = 0.2 μ M

[0034] Neben Diketonen wie beispielweise 2,3-Butandion und Glyoxal, die zu Studien des Enzyms verwendet wurden, wurden auch Suizidinhibitoren getestet. Diese erwiesen sich allerdings nicht als therapeutisch nutzbar, da die Oxidationsrate der Alkohole in die entsprechende reaktive Form, nämlich die Ketone, zu schwach war (Poirier, D., Curr. Med. Chem., 10:453-477 (2003)).

[0035] In anderen Studien untersuchten Jarabak und Mitarbeiter (Jarabak, J. et al., Biochemistry, 8:2203-2212 (1969)) verschiedene nicht-steroidale Inhibitoren auf ihre Hemmwirkung, wobei sich U-11-100A als potenteste Verbindung in dieser Reihe erwies. Im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Verbindungen ist U-11-100A hingegen ein schwacher Hemmstoff der 17 β -HSD1.



U-11-100A $K_i = 0.61 \mu\text{M}$

[0036] Als weitere nichtsteroidale Inhibitoren wurden Thiophenpyrimidinone untersucht (US2005/038053; Messinger, J. et al., Mol. Cell. Endocrinol., 248:192-198 (2006); WO2004/110459).

[0037] Daneben sind einige Phenyl-naphthalen- und Phenylchinolinderivate aus der Literatur bekannt: 6-(3-Hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol, 6-(2-Hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol und 6-Phenyl-naphthalin-2-ol sind als Verbindungen mit estrogenen Aktivität beschrieben (Cassebaum, H., Chemische Berichte, 90:2876-2888 (1957); WO2005/014551; WO2003/051805; Mewshaw, R. E. et al., J. Med. Chem., 48:3953-3979 (2005); Shunk, C. et al., J. Am. Chem. Soc., 71:3946-3950 (1949); Tao, B. et al., Tetrahedron Letters, 43:4955-4957 (2002); Hey, D. et al., J. Chem. Soc., 374-383 (1940).

[0038] 4-(Naphthalin-2-yl)phenol ist in WO2006/045096; Mewshaw, R. et al., J. Med. Chem. 48:3953-3979 (2005) und WO2003/051805 beschrieben.

[0039] 3-(Naphthalin-2-yl)phenol (Eichinger, K. et al., Synthesis, 8:663-664 (1991); Nasipuri, D. et al., J. Chem. Soc. [Section] D: Chemical Communications, 13:660-661 (1971)), 4-(Chinolin-3-yl)phenol (Cacchi, S. et al., Tetrahedron, 52:10225-10240 (1996); Kaslow, C. et al., J. Org. Chem., 23:271-276 (1958); Ma, Z. Z. et al., Phytochemistry, 53:1075-1078 (2000)) und 2-(3-Hydroxyphenyl)chinolin-6-ol (Kamenikova, L., Folia Pharmaceutica (Prag), 4:37-71 (1982)) sind als Verbindung mit analgetischem Effekt beschrieben.

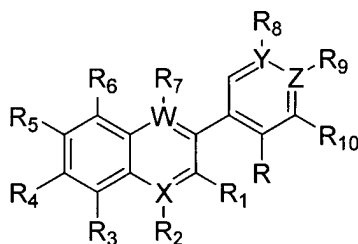
[0040] 3-(Chinolin-3-yl)phenol ist ein kommerzielles Produkt (Akos Consulting Solution GmbH, Basel, Schweiz, Bestellnummer BH-1322; Aurora Fine Chemicals, Graz, Österreich, Bestellnummer kacm-0002421).

[0041] WO2003/051805 beschreibt weiterhin eine Vielzahl von Verbindungen mit einem 6-(4-Hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol Grundgerüst, die estrogenen Aktivität aufweisen. Bis heute ist allerdings keine der genannten Verbindungen als Hemmstoff der 17β -HSD1 aufgeführt worden.

Kurzbeschreibung der Erfindung

[0042] Es wurde nun gefunden, dass bestimmte Phenyl-naphthalen- und Phenylchinolinderivate potente Hemmstoff der 17β -HSD1 sind. Die Erfindung betrifft somit

(1) die Verwendung einer Verbindungen mit der Struktur (I)



(I)

worin

W, X, Y und Z unabhängig voneinander -C= oder -N= sind,

R H, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Alkylsulfanyl ist,

R_1 H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, $-\text{NHSO}_2\text{R}'$, $-\text{R}''-\text{NHSO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NHR}'$, $-\text{R}''-\text{SO}_2\text{NHR}'$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONHR}'$, $-\text{R}''-\text{NHCOR}'$, $-\text{R}''-\text{CONHR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OOCR}'$, $-\text{R}''-\text{COOR}'$, $-\text{R}''-\text{OOCR}'$, $-\text{CHNR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$ oder $-\text{SOR}'$ ist,

R_2 H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, $-\text{NHSO}_2\text{R}'$, $-\text{R}''-\text{NHSO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NHR}'$, $-\text{R}''-\text{SO}_2\text{NHR}'$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONHR}'$, $-\text{R}''-\text{NHCOR}'$, $-\text{R}''-\text{CONHR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OOCR}'$,

CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls X -N= ist, abwesend ist,
 R₃ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R',
 -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OO-
 CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R', oder -SOR' ist,

R₄ H oder OH ist,

R₅ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R',
 -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OO-
 CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₆ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R',
 -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OO-
 CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₇ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R',
 -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OO-
 CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls W -N= ist, abwesend ist,

R₈ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R',
 -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OO-
 CR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls Y -N= ist, abwesend ist,

R₉ H, OH, CN, COOH oder CH₂OH ist, oder, falls Z -N= ist, abwesend ist, und

R₁₀ H, OH, CN, COOH, CH₂OH, NO₂ oder NH₂ ist,

jedoch mit der Massgabe, dass wenigstens einer von R₈ und R₁₀ OH oder COOH ist,

R' Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R'' Alkylen, Arylen oder Heteroarylen ist,

die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste in R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R' und R'' mit 1 bis 5 Resten
 R''' substituiert sein können und wobei die Reste R''' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hala-
 gen, OH, CN, Alkyl, Alkoxy, halogeniertes Alkyl, halogeniertes Alkoxy, Alkylsulfanyl, Arylsulfanyl, Heteroa-
 rylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl (wobei diese Aryl- und Heteroarylreste optional bis zu 3 Substituenten ausge-
 wählt aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalkoxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Nie-
 deralkoxy, Niederalkylsulfanyl, -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂ und -N(R₁₁)₂ aufweisen können), -Niederalky-
 len-NHSO₂R''', -Niederalkylen-SO₂NHR''', -Niederalkylen-NHCOR''', -Niederalkylen-CONHR''', -Niederalky-
 len-COOR''', -Niederalkylen-OOCR''', (wobei R'''' optional halogeniertes Niederalkyl, optional haloge-
 niertes Niederalkoxy, Aryl oder Heteroaryl ist), -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂ und -N(R₁₁)₂,

die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylenreste in R, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R' und R'' mit 1 bis 3 Resten substituiert
 sein können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalk-
 oxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂
 und N(R₁₁)₂, und

R₁₁ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus H und Niederalkyl oder zwei Reste R₁₁ gemeinsam mit dem
 verknüpfenden N-Atom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

und pharmakologisch akzeptable Salze derselben,

zur Behandlung und Prophylaxe von hormonabhängiger Erkrankungen;

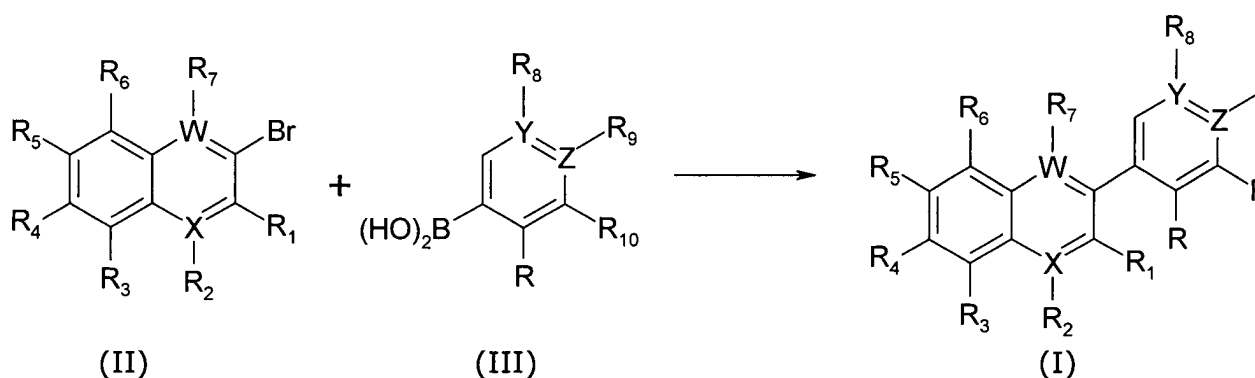
(2) eine Verbindungen mit der Struktur (I) worin W, X, Y, Z, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ und R₁₀ die
 in (1) angegebene Bedeutung haben und pharmakologisch akzeptable Salze derselben, mit der Massgabe
 dass

(a) wenn W, X, Y und Z -C= sind, R₄ OH oder H ist, R, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ und R₉ H sind, dann ist einer
 von R₈ und R₁₀ nicht OH und der andere H, und

(b) wenn X, Y und Z -C= sind, W -N= ist und R₇ abwesend ist, R, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ und R₉ H sind, R₄ OH
 oder H ist, dann ist einer der Reste R₈ und R₁₀ nicht OH und der andere H;

(3) Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend wenigstens eine der in (2) definierten
 Verbindungen und optional einen pharmakologisch geeigneten Träger; und

(4) ein Verfahren zur Herstellung der in (2) definierten Verbindung mit der Struktur (I), umfassend die fol-
 gende Umsetzung der Verbindungen (II) und (III):



wobei W, X, Y, Z, R und R₁ bis R₁₀ die in (2) angegebene Bedeutung haben oder geschützte Varianten derselben darstellen.

[0043] Die Verbindung mit der Struktur (I), wie in (1) definiert, sowie das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung, wie in (3) definiert, sind erfindungsgemäß zur Behandlung und Prophylaxe hormonabhängiger, insbesondere estrogenabhängiger Erkrankungen geeignet. Vorzugsweise sind sie zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen eine Modulation des Estradiolspiegel erforderlich ist, wie zum Beispiel der Behandlung und Prophylaxe von Endometriose, Endometriumkarzinom, Adenomyosis, Brustkrebs und Eierstockkarzinom geeignet.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0044] In den Verbindungen der Formel (I) der Erfindung haben die Variablen und die zu ihrer Charakterisierung verwendeten Termini die folgende Bedeutung: "Alkylreste" und "Alkoxyreste" im Sinne der Erfindung können geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein und gesättigt oder (partiell) ungesättigt sein. Bevorzugte Alkylreste und Alkoxyreste sind gesättigt oder weisen eine oder mehrere Doppel- und/oder Dreifachbindungen auf. Hier sind bei geradkettigen oder verzweigten Alkylresten solche mit 1 bis 10 C-Atomen, besonders solche mit 1 bis 6 C-Atomen, ganz besonders solche mit 1 bis 3 C-Atomen bevorzugt. Bei den cyclischen Alkylresten sind mono- oder bicyclische Alkylreste mit 3 bis 15 C-Atomen, insbesondere monocyclische Alkylreste mit 3 bis 8 C-Atomen besonders bevorzugt.

[0045] "Niederalkylreste" und "Niederalkoxyreste" im Sinne der Erfindung sind geradkettige, verzweigte oder cyclische gesättigte Niederalkylreste und Niederalkoxyreste oder solche mit einer Doppel- oder Dreifachbindung. Bei den geradkettigen sind solche mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere mit 1 bis 3 C-Atomen, besonders bevorzugt. Bei den cyclischen sind solche mit 3 bis 8 C-Atomen besonders bevorzugt. "Aryle" im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen mono-, bi- und tricyclische Arylreste mit 3 bis 18 Ringatomen, die optional mit einem oder mehreren gesättigten Ringen anelliert sein können. Besonders bevorzugt sind Anthracenyl, Dihydronaphthyl, Fluorenyl, Hydrindanyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Naphthenyl, Phenanthrenyl, Phenyl und Tertralinyl.

[0046] "Heteroarylreste" sind – falls nicht anders angeführt – mono- oder bicyclische Heteroarylreste mit 3 bis 12 Ringatomen, die vorzugsweise 1 bis 5 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, aufweisen und die mit einem oder mehreren gesättigten Ringen anelliert sein können. Die bevorzugten stickstoffhaltigen monocyclischen und bicyclischen Heteroaryle umfassen Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Chinazolinyll, Chinolyl, Chinoxalinyll, Cinnolinyll, Dihydroindolyl, Dihydroisindolyl, Dihydropyranlyll, Dithiazolyl, Furyll, Homopiperidinyll, Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isochinolyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyll, Isothiazolyl, Isoxazolidinyll, Isoxazolyl, Morpholinyll, Oxadiazolyl, Oxazolidinyll, Oxazolyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Pteridinyll, Purinyll, Pyrazolidinyll, Pyrazinyll, Pyrazolyl, Pyrazolinyll, Pyridazinyll, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolidinyll, Pyrrolidin-2-onyll, Pyrrolinyll, Pyrrolyll, Tetrazinyll, Tetrazolyl, Tetrahydropyrrolyll, Thiadiazolyl, Thiazinyll, Thiazolidinyll, Thiazolyl, Triazinyll und Triazolyl. Besonders bevorzugt sind mono- oder bicyclische Heteroarylreste mit 5 bis 10 Ringatomen, die vorzugsweise 1 bis 3 Stickstoffatome aufweisen, ganz besonders bevorzugt sind Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl und Pyrimidyl.

[0047] "5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclen" im Sinne dieser Erfindung umfassen die gesättigten Äquivalente der vorstehend genannten Heteroarylverbindungen, wobei Morpholin, Piperazin und Piperidin besonders bevorzugt sind.

[0048] "Alkylene", "Niederalkylene", "Arylene" und "Heteroarylene" im Sinne dieser Erfindung sind die biva-

lenten Äquivalente der vorstehend definierten Alkyl-, Niederalkyl-, Aryl- und Heteroarylreste.

[0049] "Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0050] "Halogenierte" bzw. "optional halogenierte" Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen alle Reste, in denen ein bis sämtliche H-Atome durch die vorstehend genannten Halogenatome, auch Kombinationen dieser Halogenatome, ersetzt sind.

[0051] "Pharmazeutisch geeignete Salze" im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen dabei Salze der Verbindungen mit organischen Säuren (wie Milchsäure, Essigsäure, Aminosäure, Oxalsäure usw.), anorganischen Säuren (wie HCl, HBr, Phosphorsäure usw.) und, falls die Verbindungen Säuresubstituenten aufweisen, auch mit organischen oder anorganischen Basen. Bevorzugt sind Salze mit HCl.

[0052] "Pharmakologisch geeignete Träger" im Sinne der vorliegenden Erfindung werden vom Fachmann in Abhängigkeit mit der gewünschten Applikationsform ausgewählt. Nachfolgend werden die bevorzugten Ausführungsformen der Verbindung der Formel (I) in (1) und (2) dargestellt. So ist bevorzugt, dass zumindest zwei der Variablen W, X, Y und Z -C= sind, bevorzugt zumindest drei der Variablen W, X, Y und Z -C= sind.

[0053] Weiterhin ist bevorzugt, dass R H, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Niederalkylsulfanyl ist.

[0054] Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in denen einer der Reste R₃ und R₅ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, wobei R' und R'' die vorstehend angegebene Bedeutung haben und ebenso wie die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste mit 1 bis 3 Resten R''' substituiert sein können und R''' die vorstehend angegebene Bedeutung hat. Der andere der beiden Reste R₃ und R₅ ist vorzugsweise, ebenso wie die Reste R₁, R₂, R₆ und R₇, ausgewählt aus H, Halogen, OH, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -COOR', -OOCR', -CHNR', -SO₂R' und -SOR', wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist.

[0055] Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen, in denen R₈ H, Halogen, Hydroxy, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -COOR', -OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist. Schließlich sind noch solche Verbindungen bevorzugt, in denen R₉ H, CN, COOH oder CH₂OH ist, oder, falls Z -N= ist, abwesend ist, und solche Verbindungen, in denen R₄ OH ist.

[0056] In besonders bevorzugten Ausführungsformen von (1) und (2) ist in den Verbindungen mit der Struktur (I) W, X, Y und Z -C= oder einer von W und X ist -N= und der andere ist, ebenso wie Y und Z, -C=.

[0057] Besonders bevorzugt sind weiterhin solche Verbindungen, in denen R₃ ausgewählt ist aus H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' und -SOR' ist, vorzugsweise Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' und -SOR' ist, wobei R' und R'' die vorstehend angegebene Bedeutung haben und ebenso wie die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste mit 1 bis 3 Resten R''' substituiert sein können und R''' die vorstehend angegebene Bedeutung hat.

[0058] Besonders bevorzugt sind weiterhin solche Verbindungen, in denen R₁, R₂, R₅, R₆ und R₇ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Halogen, Hydroxy, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', SO₂R' und -SOR', wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist. Hieraus sind solche Verbindungen besonders bevorzugt, in denen die genannten Reste unabhängig voneinander H, F, Cl, CN, Niederalkyl oder Niederalkoxy sind.

[0059] Besonders bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen, in denen R₈ H, Halogen, Hydroxy, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -SO₂R' oder -SOR' ist, wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist. Hieraus sind solche Verbindungen besonders bevorzugt, in denen R₈ H, F, Cl, OH, CN, COOH, Niederalkyl oder Niederalkoxy ist.

[0060] Auch sind Verbindungen besonders bevorzugt, in denen R₁₀ H, OH, CN, COOH oder CH₂OH ist.

[0061] Schließlich sind noch solche Verbindungen bevorzugt, in denen wenigstens einer von R_8 und R_{10} OH ist.

[0062] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Struktur (I) sind solche der vorstehend genannten, in denen W, X, Y und Z -C= sind oder einer von W und X -N= ist und der andere ebenso wie Y und Z -C= ist; R_1 , R_5 , R_7 und R_9 H sind; R_4 und wenigstens einer von R_8 und R_{10} OH ist und R_2 , R_3 , und R_6 unabhängig voneinander die in vorstehend angegebene Bedeutung haben.

[0063] Hieraus sind insbesondere solche Verbindungen hervorzuheben, in denen W, X, Y und Z -C= sind; R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 und R_9 H sind, R_4 OH ist; einer von R_8 und R_{10} OH ist und der andere H ist und R_3 Aryl, Heteroaryl, - R'' -NHSO₂R', - R'' -SO₂NHR', - R'' -NHCOR', - R'' -CONHR', - R'' -COOR' oder - R'' -COOR' ist, wobei R' Aryl oder Heteroaryl und R'' Arylen oder Heteroarylen ist und die Aryl- und Heteroarylreste einen Substituenten R''' , wie vorstehend definiert, tragen können. Besonders bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen R''' eine 1,3-Arylen- oder 1,3-Heteroarylenverknüpfung aufweist (d. h. die Bestandteile -NHSO₂R', -SO₂NHR' usw. des jeweiligen Restes sich in meta-Position relativ zu der Verknüpfung von R'' mit dem zentralen Bicyclus befindet) oder in denen R_3 Aryl oder Heteroaryl ist und sich der Substituent R''' in meta-Position relativ zu der Verknüpfung von R_3 mit dem zentralen Bicyclus befindet.

[0064] Ganz besonders bevorzugte die Verbindungen mit der Struktur (I) sind die nachfolgend genannten: 3-(2-Naphthyl)-phenol (3), 3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)pyridin (4), 3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)benzoesäure (7), 4-(6-Hydroxy-2-naphthyl)benzoesäure (8), N-[3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (9), 6-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-2-naphthol (10), 6-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]-2-naphthol (11), 2-(3-Hydroxyphenyl)-chinolin-6-ol (12), 3-(Chinolin-3-yl)phenol (13), 3-(4-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (15), 3-(3-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (16), 5-(6-Hydroxynaphthalin-2-yl)pyridin-3-ol (17), 6-(2-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (18), 6-(3-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (19), 6-(4-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (20), 6-(4-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (21), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (24), 6-(3-Hydroxy-5-methylphenyl)-2-naphthol (26), 5-(6-Hydroxy-2-naphthyl)-1,1'-biphenyl-3,4'-diol (27), 6-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-2-naphthol (28), 3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-N-methyl-benzamid (29), 3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-N-phenyl-benzamid (30), (E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-phenyl]-N-methyl-acrylamid (31), (E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-phenyl]-N-phenyl-acrylamid (32), 3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-methyl-propionamid (33), 3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-phenyl-propionamid (34), N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (35), N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]benzamid (36), 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-2-naphthamid (37), 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-2-naphthamid (38), (E)-3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-methylacrylamid (39), (E)-3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-phenyl-acrylamid (40), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-1-naphthamid (41), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-1-naphthamid (42), 2-Hydroxy-N,6-bis(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (43), [2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-(morpholino)methanon (44), [2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl](piperazin-1-yl)methanon (45), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)-1-naphthamid (46), N-(3,4-Dimethylisoxazol-5-yl)-2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (47), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphthamid (48), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-naphthamid (49), 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyrimidin-2-yl)-1-naphthamid (50), [2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl](piperidin-1-yl)methanon (51), 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (52), 7-Hydroxy-3-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthionitril (53), 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthionitril (54), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-methylpropanamid (55), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-naphthol (56), 1,6-Bis(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (57), 1-(3-Furyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (58), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-2-naphthol (59), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(4-pyridyl)-2-naphthol (60), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-2-naphthol (61), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(6-methoxy-3-pyridyl)-2-naphthol (62), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]benzoesäure (63), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}methansulfonamid (64), 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(4-morpholinphenyl)-2-naphthol (65), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}acetamid (66), 4-[4-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylamino)-4-oxobutansäure (67), 1-(3-Aminophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (68), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(thiazol-2-yl)benzonsulfonamid (69), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzonsulfonamid (70), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamid (71), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid (72), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}chinolin-8-sulfonamid (73), 5-Chlor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (74), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}3-nitrobenzonsulfonamid (75), 2-Cyano-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}benzonsulfonamid (76), 4-Chlor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-phenyl}-3-nitrobenzonsulfonamid (77), Methyl 5-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-phenyl}-3-nitrobenzonsulfonamid (77),

thyl]-phenylsulfamoyl]-4-methoxythiophen-3-carboxylat (78), N-(4-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylsulfamoyl}phenyl)acetamid (79), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-5-[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]thiophen-2-sulfonamid (80), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-phenyl}-4-nitrobenzensulfonamid (81), 4-Brom-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-2-(trifluormethoxy)benzensulfonamid (82), 2-Nitro-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-4-(trifluormethyl)-benzen-sulfonamid (83), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-sulfonamid (84), 4,5-Dibrom-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (85), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-1,3-benzothiazol-6-sulfonamid (86), N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (87), 2,2,2-Trifluor-N-[2-(4-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylsulfamoyl}phenyl)-ethyl]acetamid (88), 4-Brom-2,5-difluor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}benzensulfonamid (89), 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(methylsulfonyl)benzamid (90) und pharmakologisch akzeptable Salze derselben. Vorzugsweise sind die Verbindungen ausgewählt aus Verbindungen (19), (56), (57), (59), (60), (64), (68) und (69) und pharmakologisch akzeptablen Salzen derselben.

[0065] Das Verfahren zur Herstellung der in (2) definierten Verbindung mit der Struktur (I) gemäss Ausführungsform (3) der Erfindung erfolgt mittels einer Suzuki-Reaktion, umfassend die Umsetzung der Verbindungen (II) und (III) in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder eines vergleichbaren Pd-Katalysators. Die Kopplung kann dabei gemäss der nachfolgend skizzierten Methoden A, B oder C erfolgen.

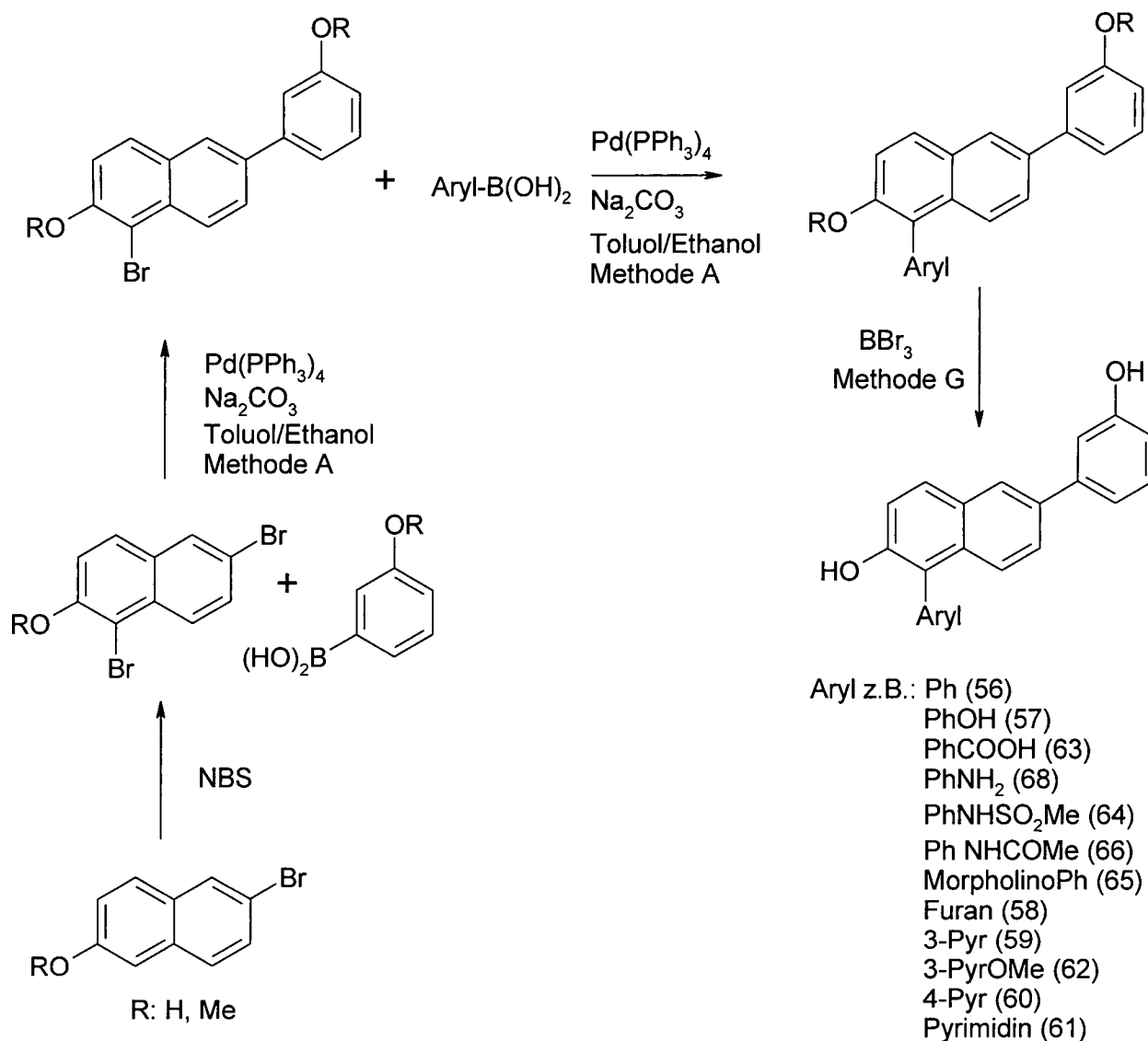
[0066] Bei der Methode A wird zu einem sauerstofffreien Gemisch aus Halogenderivat (1 eq) in Toluol/Ethanol 2/1 oder DME und 2%igen Natriumcarbonatlösung (2 eq) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0.1 eq) und Borsäure (1 eq) unter Stickstoffatmosphäre dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für bis zu 24 h bei 80°C refluxiert.

[0067] Bei der Methode B wird das Halogenderivat (0,2 mmol), Borsäure (0,4 mmol), K_2CO_3 (0,6 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in 5 ml DME/Wasser/Ethanol 7/3/2 suspendiert und einer Mikrowelleneinstrahlung für 300 s bei 150°C unterzogen.

[0068] Bei der Methode C wird Bromderivat (1 eq), Borsäure (1,3 eq) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 eq) in 1,5 ml DMF in einem geeigneten Reaktionsgefäß mit Magnetrührer suspendiert, NaHCO_3 (3 eq) in 1,5 ml Wasser wird zugegeben und die Mischung wird 15 min bei 140°C und 100 W Mikrowellenstrahlung ausgesetzt.

[0069] Die vorstehend angegebenen Mengen- Zeit- und Temperaturangaben stellen bevorzugte Werte dar, die selbstverständlich von dem Fachmann ohne signifikante Einbußen der Ausbeuten variiert werden können.

[0070] Die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen mittels Methode A wird in dem nachfolgenden Schema näher erläutert.



[0071] Für die Verwendung gemäss Ausführungsform (1) bzw. die Arzneimittel oder Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Ausführungsform (3) der Erfindung werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in eine geeignete Applikationsform gebracht. Es bestehen hierbei keine Einschränkungen, da die Verbindungen dem Patienten in jeder dem Fachmann geläufigen Applikationsform verabreicht werden können, wobei jedoch die orale Applikation die bevorzugte Applikationsform ist. Die Menge verabreichten Wirkstoff, d. h. die eingesetzte Dosis, richtet sich dabei nach der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit, der Applikations- und Therapieform, dem Alter und der konstitutionellen Beschaffenheit des Patienten und wird von dem behandelnden Arzt individuell im Rahmen seines allgemeinen Fachwissens an die gegebene Situation angepasst.

[0072] Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, die jedoch die Erfindung nicht einschränken.

Beispiele

Allgemeine Angaben und Methoden

[0073] Chemische Bezeichnungen: Die chemischen Bezeichnungen der Verbindungen entsprechen der IUPAC Nomenklatur.

[0074] Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Alugram® SilG/UV₂₅₄ Platten verwendet, dabei handelt es sich um 0,2 mm dicke mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator versetzte Platten der Firma Macherey-Nagel. Zur präparativen DC wurden mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator versetzte Glasplatten (SilG25/UV₂₅₄) der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Schichtdicke be-

trug 0,25 mm.

[0075] Säulenchromatographie (SC): Als Füllmaterial für die mit Druck durchgeführte Säulenchromatographie diente Kieselgel 35/40–63/70 μm der Firma Merck und für die ohne Druck durchgeführte Säulenchromatographie diente Kieselgel 60, 0,05/0,063/0,07–0,2 mm.

[0076] Reaktionen in der Mikrowelle: Bei der zur Synthese verwendeten Mikrowelle handelte es sich um eine Emrys Optimizer Workstation.

[0077] Infrarotspektroskopie (IR): Die IR-Spektren der Reinsubstanzen wurden mit einem Bruker „Vektor 33“ aufgenommen und die Wellenzahl ν in $1/\text{cm}$ angegeben.

[0078] Kernresonanzspektroskopie (NMR): Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AM 500 bei 300 K aufgenommen, wobei ^1H -NMR-Spektren bei 500 MHz und ^{13}C -NMR-Spektren bei 125 MHz vermessen wurden. Die Messungen wurden in Tetradeuteromethanol (CD_3OD), Deuteriochloroform (CDCl_3) oder deuteriertem DMSO durchgeführt und deren im Spektrum auftauchenden Peaks gleichzeitig als Referenzen benutzt (CDCl_3 : $\delta = 7,24$ ppm im ^1H -NMR und $\delta = 77$ ppm im ^{13}C -NMR, CD_3OD : $\delta = 3,35$ ppm im ^1H -NMR und $\delta = 49,3$ ppm im ^{13}C -NMR). Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz). Es wurden die üblichen Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Duplett, dd = Duplett vom Duplett, ddd = Duplett vom Duplett vom Duplett, t = Triplett, m = Multipllett, bs = breites Singulett.

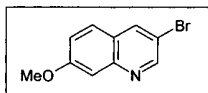
[0079] Massenspektroskopie (LC/MS-MS): Die Massenspektrometer wurden an einem TSQ-Quantum (Thermo Finnigen) vorgenommen. (ESI = Elektrosprayionisation).

[0080] Chemikalien: Chemikalien zur Synthese wurden von den Firmen Aldrich, Acros und Fluka ohne weitere Aufreinigung verwendet.

[0081] Abkürzungen: CD_3OD = Methanol- d_4 ; CDCl_3 = Chloroform- d ; DMSO = Dimethylsulfoxid; RT = Raumtemperatur; BTMABr₃ = Benzyltrimethylammoniumbromid.

Herstellung von Zwischenstufen und erfindungsgemäßen Verbindungen

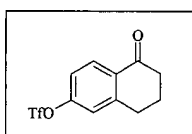
1. 3-Brom-7-methoxychinolin



[0082] Zur Synthese dieser Ausgangsverbindung wurden zunächst 1,80 g (12,3 mmol, 1,1 eq) Bromomalondialdehyd in 30 ml Ethanol gelöst und 1,25 ml m-Anisidin hinzugefügt. Diese Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT und nach Zugabe von Essigsäure (20 ml) bei 100°C 10 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird anschliessend im Vakuum abrotiert und der verbleibende Feststoff zwischen einer Wasser- und Ethylacetatphase geteilt. Die wässrige Phase wird mit einer Ammoniaklösung alkalisiert und nichtlösliche Partikel abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum abrotiert. Gereinigt wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 8/2 als Eluent in einer Ausbeute von 20% (700 mg).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$; MW 237/239; ^1H -NMR (CDCl_3): δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H, OMe); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 159,9, 150,4, 147,1, 135,9, 126,9, 123,4, 119,9, 113,6, 106,3, 54,6; IR: 2961, 1620, 1581, 1491, 1462, 1417, 1261, 1027, 796 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 238-240 (M+H)⁺

2. 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl trifluormethansulfonat

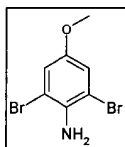


[0083] 2 g 6-Hydroxytetralon (12.3 mmol, 1 eq) werden unter N_2 in 90 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch werden trockenes Pyridin (1,4 ml, 17,26 mmol, 1,4 eq) gefolgt von

Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2,33 ml, 4,17 g, 14,79 mmol, 1,2 eq) dazugegeben. Die Reaktion wird nach 30 min bei 0°C durch Zugabe einer gesättigten Natriumcarbonatlösung gestoppt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum abrotiert. Das erhaltene braune Öl wurde ohne weitere Aufreinigung zur Synthese weiter verwendet (3,7 g, 98% Ausbeute).

C₁₁H₉F₃O₄S; MW 294; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20-7,17 (d, J = 12,0 Hz, 2H); 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 2,19-2,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 196,4, 152,4, 147,1, 132,40, 130,0, 121,4, 119,7, 38,8, 29,7, 22,9; IR: 2937, 2851, 1692, 1605, 1425, 1219, 897 1/cm

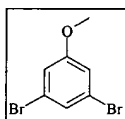
3. 2,6-Dibrom-4-methoxy-anilin



[0084] Zu einer Lösung von p-Anisidin (790 mg, 6,42 mmol, 1 eq) in einer Mischung aus 50 ml Dichlormethan und 20 ml Methanol werden BTMABr₃ (5 g, 12,82 mmol, 2 eq) und 2 g Calciumcarbonat dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt und anschließend das Calciumcarbonat abfiltriert und Wasser dazugegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 50% (890 mg).

C₇H₇Br₂NO; MW 279/281/283; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,06 (s, 2H), 4,18 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 151,1, 135,2, 117,0, 108,1, 55,1; IR: 3402, 3294, 1593, 1552, 1480 1/cm

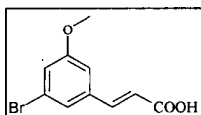
4. 1,3-Dibrom-5-methoxy-benzen



[0085] Zu einer Lösung von 2,6-Dibromo-4-methoxy-phenylamie (3 g, 10,67 mmol, 1 eq) in 10 ml auf 0°C gekühltem Toluol werden 6,6 ml konz. Schwefelsäure und 17,5 ml H₃PO₂ 50% (15 eq) dazugegeben. Der Reaktionsmischung wird Natriumnitrit (1,47 mg, 21,35 mmol, 2 eq) beigelegt und alles 4,5 h bei 0°C gerührt. Nach Neutralisation mit einer Natriumhydroxidlösung erfolgt eine Extraktion mit Diethylether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene einrotiert. Eine Aufreinigung des Rohproduktes war nicht nötig (Ausbeute 96%, 2,7 g).

C₇H₆Br₂O; MW 264/266/268; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,23-7,22 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,75 (s, 3H); ¹³C-NMR: δ 160,8, 126,4, 123,1, 116,5, 55,7; IR: 2925, 1599, 1569, 1464 1/cm

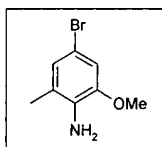
5. (E)-3-(3-Brom-5-methoxyphenyl)acrylsäure



[0086] Zu einer Lösung von 1,3-Dibrom-5-methoxy-benzen (9,18 mmol, 1 eq) in 2 ml Xylol unter Stickstoffatmosphäre werden Acrylsäure (0,63 ml, 9,18 mmol, 1 eq), Pd(OAc)₂ (1 mol%, 20,66 mg), Triphenylphosphin (4 mol%, 69,2 mg) und Triethylamin (19,278 ml, 2,7, 2,1 eq) dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 11 h bei 100°C gerührt. Danach werden 20 ml Wasser und 2 g Natriumcarbonat beigelegt und einige Minuten bei 100°C gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend abgetrennt und angesäuert. Der sich dabei bildende Niederschlag wurde getrocknet und mittels Säulenchromatographie (Eluent Hexan/Ethylacetat 1/1) gereinigt, das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 32% (751 mg) liefernd.

C₁₀H₉Br₃O; MW 256/258; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,61 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,53 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 169,8, 162,3, 144,5, 138,9, 124,2, 121,4, 120,0, 113,4, 56,2;

6. 4-Brom-2-methoxy-6-methylanilin



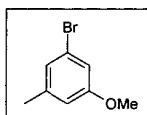
[0087] 2-Methoxy-6-methylanilin 100 mg (0,73 mmol, 1 eq) werden in einer Mischung aus 10 ml Dichlormethan und 4 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 284,7 mg (0,73 mmol, 1 eq) BTMBr_3 und 292 mg (292 mmol) Calciumcarbonat wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

[0088] Anschließend wird das Calciumcarbonat abfiltriert und es werden 10 ml Wasser beigefügt. Hydrophile und lipophile Phase werden getrennt und die Wasserphase wird vier Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abrotiert. Eine Reinigung des Produktes war nicht nötig (quantitative Ausbeute, 157 mg).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}$; MW 215/217; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,83-6,82 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 147,5, 133,4, 125,1, 123,8, 111,5, 109,0, 55,8, 17,0; IR: 3463, 3373, 2973, 1594, 1486, 1409 $1/\text{cm}$;

MS (ESI): 216–218 (M+H)⁺

7. 1-Brom-3-methoxy-5-methylbenzen

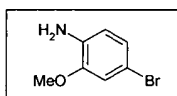


[0089] Die Reaktion wird in einem Wasser/Eis-Bad durchgeführt. Man löst 500 mg (2,31 mmol, 1 eq) 4-Brom-2-methoxy-6-methylanilin in einem Gemisch aus 7 ml Essigsäure und 3 ml Wasser, fügt 0,8 ml konzentrierte Salzsäure (37%) dazu, sowie 207 mg (3,00 mmol, 1,5 eq) in 1 ml Wasser gelöstes Natriumnitrit hinzu. Die Mischung wird 30 min gerührt und anschließend zu 8 ml eisgekühlter 50 Gew.-% unterphosphoriger Säure gegeben. Die Reaktion wird 8 Stunden bei 0°C gerührt und über Nacht bei RT stehen gelassen.

[0090] Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt (Ausbeute 90%, 418 mg).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$; MW 200/202; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,83 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 160,2, 141,0, 124,5, 122,4, 114,1, 113,9, 55,4, 21,2; IR: 2925, 1599, 1569, 1464 $1/\text{cm}$

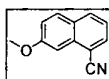
8. 4-Brom-2-methoxyanilin



[0091] o-Anisidin (0,18 ml, 20 mg, 1,63 mmol, 1 eq) wird in einer Mischung aus 10 ml Dichlormethan und 4 ml Methanol gelöst. Anschließend werden TBMABr_3 (761 mg, 1,95 mmol, 1,2 eq) und Calciumcarbonat (650 mg, 6,50 mmol, 4 eq) dazugegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Calciumcarbonat wird abfiltriert und Wasser dazugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Hexan 7/3 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 75%, 247 mg.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$; MW 202; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,89 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 148,0, 134,9, 123,7, 115,9, 113,8, 109,9, 56,7; IR: 3470, 3375 (amine), 1616, 1503, 1409 (phenyl) $1/\text{cm}$

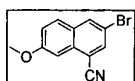
9. 7-Methoxy-1-naphthonitril



[0092] 7-Methoxy-1-tetralon (8,16 g, 46 mmol, 1 eq) und ZnI_2 (0,365 g, 1 mmol, 0,025 eq) wurden in 25 ml Toluol gelöst und auf 45°C erhitzt. Trimethylsilylcyano (TMSCN) (5,0 g, 50 mmol, 1,1 eq) wird über einen Zeitraum von 20 min hinzugefügt und alles 3 h refluxiert. Nach Abkühlen der Mischung auf ca. 35°C wird Pyridin (5,5 ml, 69 mmol, 1,5 eq) und $POCl_3$ (6,4 ml, 69 mmol, 1,5 eq) dazugegeben und für weitere 6 h unter Reflux gekocht. Danach wird in einem Zeitraum von 15 min 80 ml einer auf 3°C gekühlten 3N-NaOH hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit 48 ml Toluol extrahiert und die organische Phase zweimal mit 40 ml 1N-NaOH, einmal mit 40 ml Wasser, dreimal mit 40 ml 3N-HCl, einmal mit 40 ml Wasser, einmal mit 40 ml einer gesättigten $NaHCO_3$ -Lösung und einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird nach Zugabe von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) (8,41 g, 37 mmol, 0,8 eq) über 20 min für 2 h unter Reflux gekocht. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit 32 ml 1N-NaOH und einmal mit 32 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknen des Niederschlages lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 78%, 6,6 g.

$C_{12}H_9NO$; MW 183; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 8/2): 0,7; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,9 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2 Hz, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); IR: 3003, 2943, 2839, 2218, 1505, 1259, 1243, 1025 $1/cm$

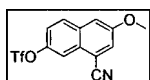
10. 3-Brom-7-methoxy-1-naphthonitril



[0093] 7-methoxy-1-naphthonitrile (6,6 g, 36 mmol, 1 eq) wird in 66 ml Essigsäure gelöst und auf 45°C erhitzt. Über einen Zeitraum von 15 min wird Brom (34 g, 10,9 ml, 213 mmol, 5,9 eq) langsam dazugegeben, so dass die Temperatur 55°C nicht überschreitet, und das Gemisch 3 h unter Reflux gekocht. Nach Abkühlen wird eine $NaHSO_3$ -Lösung (17,16 g in 40 ml Wasser) dazugegeben, so dass die Temperatur 40°C nicht überschreitet. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in 60 ml Essigsäure gelöst. Zinnchloridhydrat (13,7 g, 72 mmol, 2 eq) wird dazugegeben und 28 ml konz. HCl über einen Zeitraum von 90 min bei 100°C dazugetropfelt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, der resultierende Niederschlag abfiltriert und jeweils zweimal mit 11 ml 1%iger HCl und Wasser gewaschen (Ausbeute 70%, 6,6 g).

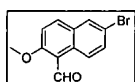
$C_{12}H_8BrNO$; MW: 261/263; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 8/2): 0,8; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); IR: 3355, 2835, 2221 $1/cm$

11. 8-Cyano-6-methoxynaphthalin-2-yl trifluormethansulfonat



[0094] Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift in J. Med. Chem., 2005, 48, 3953-3979, hergestellt.

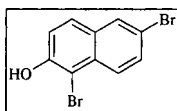
12. 6-Brom-2-methoxy-1-naphthaldehyd



[0095] 9,7 ml $TiCl_4$ (2,1 eq) und 4,2 ml Dichlormethylmethylether (1,1 eq) werden in 20 ml Dichlormethan bei 0°C gelöst. Dazu wird eine Lösung aus 10 g 2-Brom-6-methoxynaphthalin (1 eq) getropft, so dass die Temperatur 5°C nicht überschreitet. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend 300 ml 1%ige HCl dazugegeben. Organische und wässrige Phase werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene einrotiert, was das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute liefert (11 g).

$C_{12}H_9BrO_2$; MW 264/266; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 10,80 (s, 1H), 9,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,2 Hz, J = 9,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 191,6, 163,8, 136,3, 132,8, 130,0, 129,7, 126,8, 118,5, 116,6, 113,7, 56,6; IR: 2973, 2887, 2807, 1661 $1/cm$

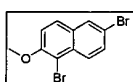
13. 1,6-Dibrom-2-naphthol



[0096] 6-Brom-2-naphthol (500 mg, 2,242 mmol, 1 eq) und NBS (558,7 mg, 3,319 mmol, 1,4 eq) werden in Aceton 4,4 ml und HCl 1 N 22 μ l 15 min bei RT gerührt. Ethylacetat wird dazugegeben und diese organische Phase mit 1 N HCl dreimal gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einrotieren im Vakuum wird das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten (677 mg).

$C_{10}H_6Br_2O$; MW 300/302/304; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 177,5, 151,0, 131,0, 130,6, 130,1, 128,4, 128,3, 127,2, 118,0, 106,1; IR: 3443, 1688, 1617, 1586, 1382, 1209, 1183, 1130 $1/cm$

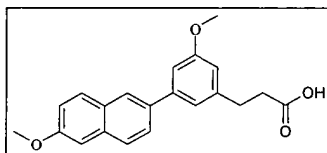
14. 1,6-Dibrom-2-methoxynaphthalin



[0097] 6-Brom-2-methoxynaphthalin (5,9 g, 24,81 mmol, 1 eq) und NBS (4,41, 24,81 mmol, 1 eq) wird in THF 50 ml 2 h unter Reflux gekocht. Nach Waschen mit 1 N HCl wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Die Verbindung wird in quantitativer Ausbeute erhalten (7,8 g).

$C_{11}H_8Br_2O$; MW 314/316/318; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 182,9, 157,9, 135,6, 134,8, 134,5, 133,7, 132,0, 131,9, 118,4, 60,9; IR: 2964, 1708, 1587, 1490, 1344, 1272, 1070 $1/cm$

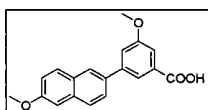
15. 3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-propionsäure



[0098] Eine Suspension von (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]acrylsäure (100 mg, 0,30 mmol, 1 eq) und $Pd(OH)_2$ 2,82 mg in Ethanol 1 ml und THF 0,4 ml wird 23 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und im Vakuum einrotiert, was die Verbindung in quantitativer Ausbeute liefert (100 mg).

$C_{21}H_{20}O_4$; MW 336; 1H -NMR (DMSO): δ 8,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO): δ 163,1, 157,4, 150,3, 143,0, 135,1, 129,7, 128,7, 126,7, 119,2, 55,2, 55,1, 34,3, 30,4; IR: 2956, 1702, 1594, 1198, 1152 $1/cm$

16. 3-Methoxy-5-(6-methoxynaphthalin-2-yl)benzoessäure

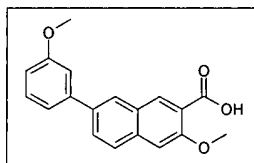


[0099] Zu einer Mischung aus 2-Methoxy-6-(3-methoxy-5-methylphenyl)naphthalin (1,3 g, 4,7 mmol, 1 eq) in 3,3 ml Pyridin und 10 ml Wasser wird bei 75°C Kaliumpermanganat (3,2 eq) in kleinen Portionen dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 42 h bei 75°C gerührt und anschließend noch heiß filtriert. Die gewünschte Verbindung konnte durch Ansäuern der wässrigen Phase und Trocknen des sich bildenden Niederschlages in einer Ausbeute von 50%, 724 mg erhalten werden.

$C_{19}H_{16}O_4$; MW 308; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,88 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6$ Hz,

J = 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); IR: 2936, 1690, 1591, 1489, 1459 1/cm;

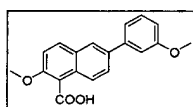
17. 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-naphthoesäure



[0100] Lithiumhydroxid (477 mg, 11,37 mmol, 3,5 eq) wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-naphthylsäuremethylester (1,05 g, 3,25 mmol, 1 eq) in einer Mischung aus THF/Wasser 1/1 (40 ml) gegeben und die Reaktionsmischung 1,5 h unter Reflux gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum einrotiert und zu dem Rückstand HCl 2 N dazugegeben. Diese Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Bei dem zurückbleibenden Feststoff handelt es sich um das gewünschte Produkt (quantitative Ausbeute, 1 g).

C₂₀H₁₈NO₄; MW 322; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 165,2, 160,2, 154,4, 136,6, 135,8, 130,0, 129,3, 127,2, 127,1, 119,7, 118,3, 113,1, 113,0, 107,0, 56,8, 55,4; IR: 3262, 2942, 2837, 1733, 1600, 1490, 1200 1/cm,

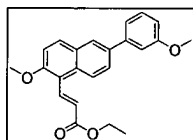
18. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure



[0101] 200 mg der Verbindung 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthaldehyd (0,68 mmol, 1 eq) werden in einer Mischung aus 8 ml Wasser und 17 ml Aceton gelöst. Zu der gekühlten Reaktionsmischung werden Amidosulfonsäure (H₂NSO₃H) (1,51 mmol, 2,21 eq) und Natriumhypochlorit (0,78 mmol, 1,14 eq) dazugegeben. Nach 30 min Rühren wird das Aceton im Vakuum einrotiert und Dichlormethan hinzugefügt. Organische und wässrige Phase werden getrennt und die organische Phase dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das gewünschte Produkt wurde nach Trocknen und Einrotieren der organischen Phase als gelber Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten (209 mg).

C₁₉H₁₆O₄, MW 308; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,94 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,8 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); IR: 3061, 2993, 2938, 1729, 1672, 1597, 1576, 1493, 1282, 1256, 1210, 1073 1/cm

19. (E)-3-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)acrylsäureethylester

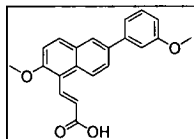


[0102] NaH (55–65%) (9,9 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq) wird unter Stickstoffatmosphäre in 5 ml trockenem DME suspendiert. Phosphonoacetat (46,0 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq) wird dazugegeben und nach 15 min Rühren wird 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthaldehyd (50 mg, 0,17 mmol, 1 eq) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt, Wasser wird dann dazugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der resultierende Feststoff ist das gewünschte Produkt (quantitative Ausbeute, 61,5 mg).

C₂₃H₂₂O₄, MW 362; R_f-Wert (Hexan/Ethylacetat 2/1): 0,5; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,36 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,22-7,22 (m, 1H), 6,91 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,4 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 167,9, 160,1, 156,8, 142,1, 137,5, 136,3, 132,0, 131,8, 129,9, 129,2, 127,0,

126,3, 123,9, 123,4, 119,7, 116,6, 113,1, 112,9, 112,7, 60,4, 56,2, 55,3, 14,4; IR: 2937, 2839, 1712, 1705, 1273, 1170 1/cm

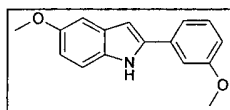
20. (E)-3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)acrylsäure



[0103] Lithiumhydroxid (407,7 mg, 9,94 mmol, 6 eq) wird zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus (E)-3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalen-1-yl)acrylsäureethylester (600 mg, 1,66 mmol, 1 eq) in einer Mischung aus THF/Wasser 3/1 (20 ml) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter Reflux gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum einrotiert und zu dem Rückstand HCl 2N dazugegeben. Diese Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Bei dem zurückbleibenden Feststoff handelt es sich um das gewünschte Produkt (quantitative Ausbeute, 554 mg).

$C_{21}H_{18}O_4$; MW 334; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 1/1): 0,5; 1H -NMR (d-Aceton und 3 Tropfen CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); IR: 3382, 2946, 2837, 1678 1/cm

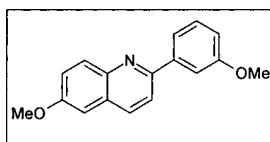
21. 5-Methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1H-indol



[0104] Zu einem kochenden Gemisch aus p-Anisidin (2,46 g, 20 mmol, 6,66 eq) und N,N-Dimethylanilin (3,5 ml) wird in Ethylacetat (12 ml) gelöstes 2-Bromo-4-methoxyacetophenon (0,7 g, 3 mmol, 1 eq) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung bei 180°C für 2 h gerührt. Zu der abgekühlten Mischung wird Ethylacetat und 2 M HCl dazugegeben. Die wässrige Phase wird mehrere Male mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockene einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (Eluent Dichlormethan/Hexan 7/3) liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 15% (760 mg).

$C_{16}H_{15}NO_2$; MW 253; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,22 (bs, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (dt, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,1, 154,5, 138,5, 133,9, 132,0, 130,1, 129,6, 117,6, 113,0, 112,7, 110,9, 102,3, 100,1, 55,9, 55,4; IR: 3364 (NH), 2998, 2835, 1610, 1581, 1483 1/cm; MS (ESI): 254 (M+H)⁺

22. 6-Methoxy-2-(3-methoxyphenyl)chinolin



Zweischrittreaktion:

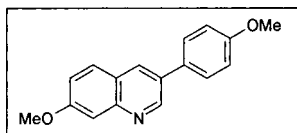
[0105] Grignard: Zu 231 mg (9,63 mmol, 6 eq) gereinigtem Magnesium in 10 ml trockenem Ether gibt man 2 Kristalle Iod dazu sowie die 1,5 g (8,02 mmol, 5 eq) in 10 ml trockenem Ether gelöstes Bromanisol. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 30°C unter Reflux und Stickstoffatmosphäre gekocht.

[0106] Kupplung: 281 mg (1,60 mmol, 1 eq) 6-Methoxychinolin-N-oxid gelöst in 80 ml Toluol werden zu dem Grignardgemisch gegeben und 2 h bei 90°C erhitzt. Nach Abkühlen des Rundkolbens wird die Reaktionsmischung auf Eis gegeben und nach dessen Schmelzen so lange 2 N Salzsäure und Wasser dazugegeben, bis sich der entstandene Niederschlag gelöst hat. Die Wasserphase wird mit Ether gewaschen und mit KOH alkalisiert. Nach einer Extraktion mit Chloroform werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsul-

fat getrocknet, filtriert und im Vakuum abrotiert. Eine Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 95/5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 47% (199 mg).

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,57 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,1, 157,7, 154,8, 144,3, 141,3, 135,5, 131,1, 129,8, 128,3, 122,4, 119,8, 119,4, 115,0, 112,5, 105,0, 55,5, 55,4; IR: 2964, 2839, 1621, 1600, 1583, 1559, 1478, 1455, 1430 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H)⁺

23. 7-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)chinolin



[0107] Zu einer Lösung aus 2-(4-methoxyphenyl)malondialdehyd (797 mg, 4,48 mmol, 1 eq) in 20 ml Ethanol wird m-Anisidin (551 mg, 4,48 mmol, 1 eq) und 10 ml konz. HCl hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 3 Tage bei 80°C gerührt und nach Abkühlen auf RT durch Zugabe einer 10%igen Natriumcarbonatlösung gestoppt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum abrotiert. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat als Eluent in einer Ausbeute von 19% (221 mg) erhalten.

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,5, 159,6, 145,9, 148,7, 132,3, 131,6, 130,5, 128,9, 128,3, 123,3, 120,1, 114,6, 107,2, 55,5, 55,4; IR: 2928, 1613, 1514, 1491, 1461, 1237, 1025 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H)⁺

Kupplungsreaktionen:

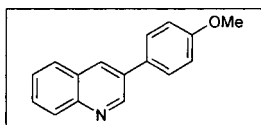
Suzuki-Reaktion

[0108] Methode A: Zu einem sauerstofffreien Gemisch aus Halogenderivat (1 eq) in Toluol/Ethanol 2/1 oder DME und 2%igen Natriumcarbonatlösung (2 eq) wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0.1 eq) und Borsäure (1 eq) unter Stickstoffatmosphäre dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über bis zu 24 h bei 80°C unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung der Reaktion werden hydrophile und lipophile Phase voneinander getrennt und die hydrophile Phase mit Dichlormethan oder Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit einer 2%igen Salzsäurelösung gewaschen, um die noch eventuell vorhandene Borsäure zu entfernen, sowie mit 2%iger Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Nach weiterem Waschen mit Wasser und anschließender Trocknung mittels Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Reinigung des erwünschten Produkts erfolgte meistens mittels Säulenchromatographie.

[0109] Methode B: In einem trockenen Reaktionsgefäß werden das Halogenderivat (0,2 mmol), Borsäure (0,4 mmol), K_2CO_3 (0,6 mmol) und $Pd(OAc)_2$ in 5 ml DME/Wasser/Ethanol 7/3/2 suspendiert und einer Mikrowelleneinstrahlung für 300 s bei 150°C unterzogen. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert und im Vakuum einrotiert. Die Aufreinigung erfolgt mittels preparativer HPLC (Waters Fraktion Lynx Autopurification System, Varian Inertsil C18-Säule 50 × 21 mm, Partikelgröße 3 μm , Gradient mit isokratischer Endperiode, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, Ameisensäure (0,01%) 0–100%).

[0110] Methode C: Bromderivat (1 eq), Borsäure (1,3 eq) und $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 eq) werden in 1.5 ml DMF in einem 10 ml Reaktionsgefäß mit Magnetrührer suspendiert. Dazu werden $NaHCO_3$ (3 eq) in 1,5 ml Wasser gegeben und die Mischung 15 min bei 140 °C und 100 W Mikrowellenstrahlung ausgesetzt. Danach wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser aufgenommen und die entstehende wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie mit Kieselgel als stationärer Phase.

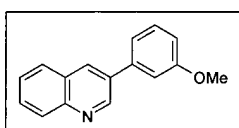
24. 3-(4-Methoxyphenyl)chinolin



[0111] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-Bromchinolin (500 mg, 2,40 mmol, 1 eq) mit 4-Methoxyphenylborsäure (365 mg, 2,40 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 18 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 9/1 liefert das gewünschte Produkt als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 89% (504 mg).

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 7,50 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 159,8, 149,9, 147,1, 132,4, 130,3, 129,2, 129,1, 128,5, 127,9, 127,0, 114,7, 55,4; IR: 3062; 2930; 2833; 1602; 1517; 1460; 1254 $1/cm$; MS (ESI): 236 (M+H) $^+$,

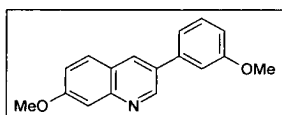
25. 3-(3-Methoxyphenyl)chinolin



[0112] Die Verbindung wird mittels Reaktion von 3-Bromchinolin (200 mg, 0,96 mmol, 1,06 eq) und 3-Methoxyphenylborsäure (138 mg, 0,91 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 19 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 3/1 liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 70% (147 mg).

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,51$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 1,6$, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,2, 149,9, 147,5, 139,4, 133,7, 133,3, 130,2, 129,4, 129,3, 128,0, 127,0, 119,9, 113,4, 113,3, 55,4; IR: 1600, 1581, 1492, 1465, 1276, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 236 (M+H) $^+$

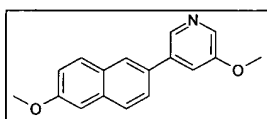
26. 7-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)chinolin



[0113] Die Verbindung wird in einer Reaktion von 3-bromo-7-methoxyquinoline (255 mg, 1,07 mmol, 1,06 eq) und 3-Methoxyphenylborsäure (154 mg, 1,01 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 4,5 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 9/1 liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 76% (215 mg).

$C_{17}H_{15}NO_2$, MW 265; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,8, 160,2, 150,0, 149,15, 139,6, 133,1, 131,8, 130,2, 129,0, 123,2, 120,3, 119,7, 113,1, 107,2, 55,6, 55,4; IR: 1621, 1600, 1581, 1497, 1456, 1435, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 266 (M+H) $^+$

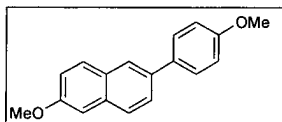
27. 3-Methoxy-5-(6-methoxynaphthalin-2-yl)pyridin



[0114] Die Verbindung wird durch Reaktion von 6-Methoxynaphthalinborsäure (258 mg, 1,28 mmol, 1,2 eq) mit 3-Brom-5-methoxypyridin (200 mg, 1,06 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 24 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 2/1 liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 84% (237 mg).

$C_{17}H_{15}NO_2$; MW 265; 1H -NMR (d-Aceton): δ 8,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H); ^{13}C -NMR (d-Aceton): 159,2, 157,0, 141,1, 137,9, 137,2, 135,4, 133,6, 130,6, 130,1, 128,5, 126,8, 126,4, 120,2, 118,9, 106,5, 56,0, 55,7; IR: 3359, 1586, 1444, 1268 $1/cm$

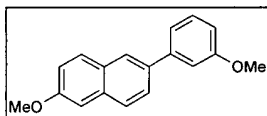
28. 2-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl)naphthalin



[0115] Die Verbindung wird durch Reaktion von 2-Brom-6-Methoxynaphthalin (500 mg; 2,11 mmol, 1 eq) mit 4-methoxyphenylborsäure (313 mg, 2,12 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 5 h dargestellt. Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 56% (311 mg) aus Hexan ausgefällt.

$C_{18}H_{15}O_2$; MW 264; 1H -NMR (CDCl₃): δ 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,7 (dd, $J = 5,6$, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 159,1, 157,6, 136,1, 133,8, 133,4, 129,6, 129,3, 128,2, 127,2, 125,9, 124,9, 119,0, 114,3, 105,6, 55,4, 55,3; IR: 2924, 2854, 1628, 1598, 1500, 1244 $1/cm$; MS (APCI): 265 (M+H)⁺

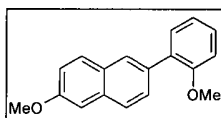
29. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin



[0116] Die Verbindung wird durch Reaktion von 2-Brom-6-Methoxynaphthalin (500 mg, 2,11 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (321 mg, 2,11 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 22 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch Hexan/Ethylacetat 9/1 liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 81% (451 mg).

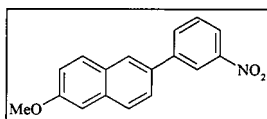
$C_{18}H_{16}O_2$; MW 264; 1H -NMR (CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 128,65, 127,50, 127,15, 121,20, 120,65, 114,40, 113,95, 56,80; IR: 2963; 2838; 1594; 1493; 1455; 1389; 1254 $1/cm$; MS (ESI): 265 (M+H)⁺

30. 2-Methoxy-6-(2-methoxyphenyl)naphthalin



[0117] Die Verbindung wird durch Reaktion von 2-Brom-6-Methoxynaphthalin (300 mg, 1,26 mmol, 1 eq) mit 2-Methoxyphenylborsäure (192 mg, 1,26 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 18 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte nicht, das Rohprodukt wurde zu weiteren Synthesen verwendet.

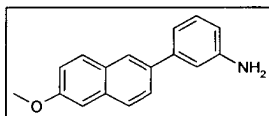
31. 2-Methoxy-6-(3-nitrophenyl)-naphthalin



[0118] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-Bromnitrobenzol (1 g, 4,95 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxynaphthalinborsäure (1 g, 4,95 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 20 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 40%, 557 mg.

$C_{18}H_{17}NO_3$; MW 295; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,54 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,18 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 158,3, 148,8, 142,9, 134,4, 133,7, 133,0, 129,8, 129,7, 129,0, 127,8, 126,1, 125,3, 121,9, 121,7, 119,7, 105,6, 55,4; IR: 1602, 1528, 1351 $1/cm$

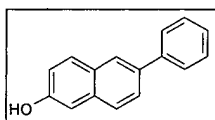
32. 3-(6-Methoxynaphthalin-2-yl)-phenylamin



[0119] Zu einer Lösung von 2-Methoxy-6-(3-nitrophenyl)-naphthalin (200 mg, 0,71 mmol, 1 eq) in 100 ml trockenem THF wird Pd/C gegeben und das Gemisch über Nacht bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration über Celit und Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie wird das Produkt in einer Ausbeute von 20% (36 mg) erhalten.

$C_{17}H_{15}NO$; MW 249; 1H -NMR ($CD_3OD + 3$ Tropfen $CDCl_3$): δ 8,06 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CD_3OD + 3$ Tropfen $CDCl_3$): δ 159,9, 145,2, 136,0, 132,1, 131,9, 130,9, 130,8, 130,5, 128,9, 127,0, 126,9, 126,2, 122,4, 122,0, 120,6, 106,6, 55,8; IR: 2923, 2854, 1461, 1377 $1/cm$

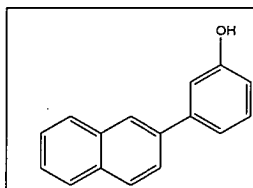
33. 6-Phenyl-naphthalen-2-ol (2)



[0120] Die Verbindung wird durch Reaktion von 6-Bromo-2-naphthol (500 mg, 2,24 mmol, 1 eq) mit Phenylborsäure (1 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 20 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 87%, 429 mg.

$C_{16}H_{12}O$; MW 220; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,00 (bs, 1H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,71 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,3$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 155,3, 141,2, 135,5, 134,3, 129,4, 128,4, 126,5, 126,4, 125,2, 125,0, 118,3, 108,3; IR: 3335 $1/cm$

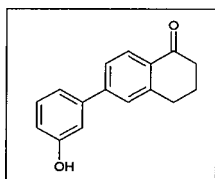
34. 3-Naphthalin-2-yl-phenol (3)



[0121] Die Verbindung wird durch Reaktion von 2-Bromnaphthalin (303 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 3-hydroxyphenylborsäure (242 mg, 1,76 mmol, 1,2 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 18 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 47%, 152 mg.

$C_{16}H_{12}O$; MW 220; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,06 (m, 1H); 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,88 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,76 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,52-7,49 (m, 2H); 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,25-7,23 (m, 1H); 7,20 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H); 6,85 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,0, 143,8, 139,9, 135,2, 134,2, 131,0, 129,4, 129,2, 128,6, 127,3, 126,9, 126,5, 126,4, 119,6, 115,4, 115,1; IR: 3380, 3055, 1599, 1184 $1/cm$; MS (ESI): 221 (M+H)⁺

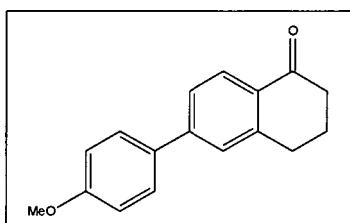
35. 6-(3-Hydroxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on



[0122] Die Verbindung wird durch Reaktion von 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl trifluormethansulfonat (1,78 g, 6.04 mmol, 1 eq) mit 3-hydroxyphenylborsäure (1 g, 7.25 mmol, 1.2 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 4 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 29%, 900 mg.

$C_{16}H_{14}O_2$; MW 238; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,04-8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (m, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,31-7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,10-7,09 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,09-3,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,71-2,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); 2,20-2,18 (m, $J = 6,3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 200,7, 159,20, 147,9, 147,1, 142,7, 132,6, 131,2, 128,6, 128,4, 126,5, 119,6, 116,5, 115,1, 40,2, 30,9, 24,7; IR: 3410, 3059, 2940, 2557, 1714, 1600, 1259, 1209 $1/cm$; MS (ESI): 239 (M+H)⁺

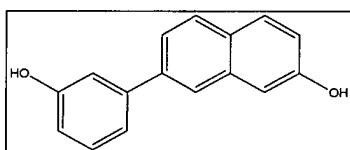
36. 6-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on



[0123] Die Verbindung wird durch Reaktion von 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl trifluormethanesulfonat (1,61 g, 5,48 mmol, 1 eq) mit 4-Hydroxyphenylborsäure (1 g, 6.58 mmol, 1.2 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 4 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Hexan 7/3 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 72%, 1.2 g.

$C_{17}H_{16}O_2$; MW 252; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,19 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 198,1, 159,9, 145,6, 144,9, 132,7, 131,0, 128,4, 127,8, 126,6, 125,0, 114,4, 55,4, 39,2, 30,0, 23,3; IR: 2938, 1717, 1599, 1210 $1/cm$

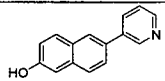
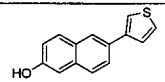
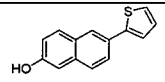
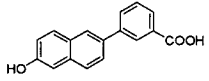
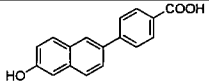
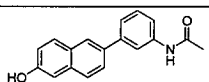
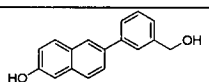
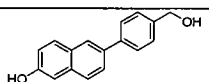
37. 7-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthol



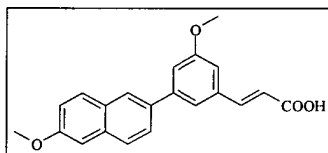
[0124] Die Verbindung wird durch Reaktion von 2-Hydroxy-7-triflatnaphthalin (292 mg, 1 mmol, 1 eq) mit 3-Hydroxyphenylborsäure (166 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq), entsprechend der Methode A, innerhalb von 5 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 26%, 61 mg.

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (m, 1H); IR: 3354, 2933, 1643, 1604, 1514, 1493, 1454, 1441, 1212 $1/cm$; MS (ESI): 234 (M-2H),

[0125] Die Verbindungen 4–11 wurden entsprechend der Methode B dargestellt.

Verbindung	Struktur	MW	Area ELSD (%)	MS Retentionzeit
4		221	100	4,95
5		226	100	6,03
6		226	100	6,11
7		264	100	4,54
8		264	100	4,46
9		277	100	5,05
10		250	100	5,00
11		250	100	5,12

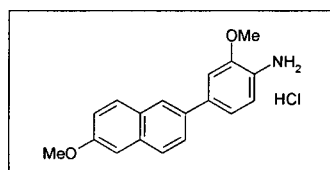
38. (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-acrylsäure



[0126] Die Verbindung wird durch Reaktion von (E)-3-(3-Brom-5-methoxy-phenyl)-acrylsäure (751 mg, 2,92 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxynaphthalinborsäure (1 eq), entsprechend der Methode A, in 26 h dargestellt. Ansäuern der wässrigen Phase mit konz. HCl lieferte die gewünschte Verbindung als Niederschlag in einer Ausbeute von 64%, 624 mg.

$C_{21}H_{18}O_4$; MW 334; 1H -NMR (DMSO): δ 8,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); ^{13}C -NMR (DMSO): δ 172,1, 168,0, 160,2, 159,9, 157,6, 142,2, 136,5, 134,4, 129,8, 128,7, 127,3, 125,5, 125,4, 121,8, 119,2, 119,0, 114,7, 111,7, 105,7, 55,4, 55,2; IR: 3622, 2958, 2923, 2871, 1732, 1433, 1261, 1232 $1/cm$

39. 2-Methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)anilin Hydrochlorid

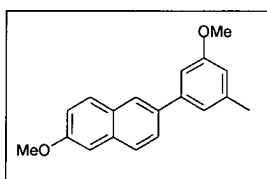


[0127] Die Verbindung wird durch Reaktion von 4-Brom-2-methoxyanilin (400 mg, 1,98 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxynaphthalinborsäure (600 mg, 2,97 mmol, 1,5 eq), entsprechend der Methode A, in 2,5 h dargestellt. Ansäuern der organischen Phase mit einer Lösung von HCl 2 M in Diethylether lieferte die gewünschte Verbindung als Niederschlag in einer Ausbeute von 50%, 312 mg.

$C_{18}H_{17}NO_2 \cdot HCl$; MW 315; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H),

7,55 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 154,6, 136,0, 131,0, 128,9, 127,1, 126,7, 125,3, 120,9, 120,6, 119,6, 112,1, 106,7, 57,2, 56,0; IR: 2844, 1627, 1602, 1512, 1435 $1/\text{cm}$

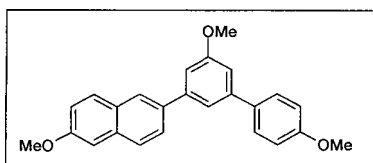
40. 2-Methoxy-6-(3-methoxy-5-methylphenyl)naphthalin



[0128] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-3-methoxy-5-methylbenzen (200 mg, 1,00 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxynaphthalinborsäure (201 mg, 1,00 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, in 22 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 60%, 167 mg.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$; MW 278; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 160.1, 157.7, 142.5, 139.8, 136.4, 133.9, 129.7, 129.1, 127.1, 126.1, 125.6, 120.7, 119.1, 113.4, 110.0, 105.6, 55.3, 21.7; IR: 2994, 2939, 2834, 1590, 1453 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 279 (M+H) $^+$

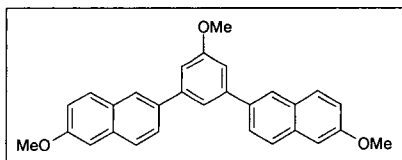
41. 2-(4',5-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-6-methoxynaphthalin



[0129] Die Verbindung wird in zwei Schritten gewonnen. Im ersten Schritt reagieren 1,3-Dibrom-5-methoxybenzen (290 mg, 1.09 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxynaphthalinborsäure (331 mg, 1.64 mmol, 1.5 eq) entsprechend der Methode A 18 h lang. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan als Eluent lieferte die Zwischenstufe (Ausbeute 32%), die einer weiteren Suzuki-reaktion unterzogen wird. Die Zwischenstufe (182 mg, 0.53 mmol, 1 eq) wird einer Reaktion mit 4-Methoxybenzenborsäure (121 mg, 0.79 mmol, 1.5 eq) weitere 18 h, entsprechend Methode A, unterzogen. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan als Eluent liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 42%, 78 mg.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_3$; MW 370; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82-7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,50 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 160,4, 157,9, 143,1, 142,8, 136,4, 134,0, 129,8, 128,4, 127,3, 126,1, 125,8, 119,2, 118,7, 114,3, 111,3, 105,6, 55,5, 55,4; IR: 2959, 1588, 1490, 1243 $1/\text{cm}$,

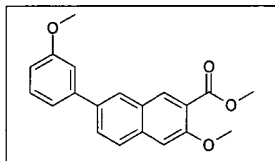
42. 2-Methoxy-6-[3-methoxy-5-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]naphthalin



[0130] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1,3-Dibrom-5-methoxybenzen (250 mg, 0,93 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxy-2-naphthalinborsäure (472 mg, 2,34 mmol, 2,5 eq), entsprechend der Methode A, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Dichlormethan 8/2 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 49%, 192 mg.

$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_3$; MW 420; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 7,45 (s, 2H), 7,10 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,52 (d, J = 2,5 Hz, 2H); 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ 161,8, 159,0, 143,9, 136,9, 135,2, 130,7, 130,2, 128,3, 126,8, 126,6, 120,0, 119,2, 112,3, 106,5, 55,9, 55,7; IR: 2930, 1588, 1268, 1199 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 421 (M+H) $^+$

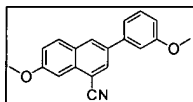
43. 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-naphthylsäuremethylester



[0131] Die Verbindung wird durch Reaktion von 7-Brom-3-methoxy-2-naphthylsäuremethylester (2,2 g, 7,45 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (1,37 g, 8,95 mmol, 1,5 eq), entsprechend der Methode A, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gradienten Hexan/Dichlormethan 1/1 bis 3/7 und Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 66%, 1,58 g.

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 166,7, 160,1, 155,9, 142,2, 137,1, 135,4, 133,1, 129,9, 128,1, 127,7, 127,0, 126,5, 122,2, 119,7, 113,0, 112,8, 106,6, 56,0, 55,4, 52,3; IR: 2950, 2836, 1729, 1599, 1490, 1463 $1/cm$

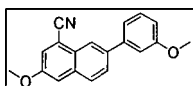
44. 7-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-1-naphthonitril



[0132] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-Brom-7-methoxy-1-naphthonitril (1,4 g, 1,76 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (320 mg, 2,11 mmol, 1,2 eq), entsprechend der Methode A, in 24 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 53%, 300 mg.

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 322; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 7/3): 0,5; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,88 (ddd, $J = 0,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); IR: 2950, 2836, 1729, 1599, 1490, 1463 $1/cm$,

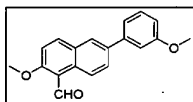
45. 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-1-naphthonitril



[0133] Die Verbindung wird durch Reaktion von 8-Cyano-6-methoxynaphthalin-2-yl trifluoromethansulfonat (466 mg, 1,4 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (260 mg, 1,7 mmol, 1,2 eq), entsprechend der Methode A, über Nacht dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 25%, 113 mg.

$C_{20}H_{18}NO_4$, MW 322; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 7/3): 0,5; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,24 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); IR: 2362, 2225 $1/cm$

46. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthaldehyd

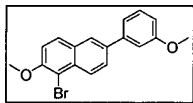


[0134] Die Verbindung wird durch Reaktion von 6-Brom-2-methoxy-1-naphthaldehyd (2 g, 7,55 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (1,3 g, 8,30 mmol, 1,1 eq), entsprechend der Methode A, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 1/1 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 86%, 1,9 g.

$C_{19}H_{16}O_3$, MW 292; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 10,89 (s, 1H), 9,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,91 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (s,

3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 163,9, 160,1, 142,0, 137,8, 137,2, 130,8, 130,0, 129,9, 129,4, 125,9, 125,5, 119,7, 113,0, 112,8, 56,6, 55,4; IR: 2946, 2882, 2844, 2806, 1662 $1/\text{cm}$

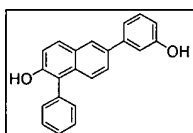
47. 1-Brom-2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin



[0135] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1,6-Dibrom-2-methoxynaphthalin (5,75 g, 18,20 mmol, 1 eq) mit 3-Methoxyphenylborsäure (2,77 g, 18,20 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 81 %, 5.1 g.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$; MW 343; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,88 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 160,1, 153,9, 142,0, 136,9, 132,5, 130,0, 129,9, 129,2, 127,4, 126,7, 125,8, 119,8, 114,0, 113,1, 112,8, 57,1, 55,4; IR: 2939, 1596, 1493, 1268, 1221, 1063, 1034 $1/\text{cm}$

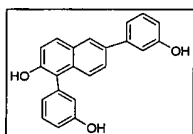
48. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-naphthol (56)



[0136] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxy-phenyl)-2-naphthol (50 mg, 0,16 mmol, 1 eq) mit Phenylborsäure (19,4 mg, 0,16 mmol, 1 eq), entsprechend der Methode A, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 30%, 15 mg.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2$; MW 312; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 161,4, 155,2, 146,3, 140,3, 139,2, 137,1, 134,8, 133,4, 132,8, 131,9, 130,7, 129,1, 129,0, 128,7, 125,7, 122,0, 121,9, 117,5, 117,3; IR: 3421, 1597, 1494, 1271, 1170 $1/\text{cm}$

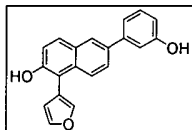
49. 1,6-Bis(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (57)



[0137] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1,6-Dibromnaphthalin-2-ol (200 mg, 0,66 mmol, 1 eq) mit 3-Hydroxybenzenborsäure (182,8 mg, 1,32 mmol, 2 eq), entsprechend Methode A, in 21 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 99/1 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 5%, 11 mg.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3$; MW 328; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 98/2): 0,2; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + 3$ Tropfen CD_3OD): δ 7,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,92 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,78 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + 3$ Tropfen CD_3OD): 157,5, 156,9, 150,3, 142,6, 135,9, 135,8, 132,5, 130,5, 129,8, 129,5, 125,7, 125,2, 122,4, 121,0, 118,9, 117,9, 117,8, 115,3, 114,0; IR: 3355, 1702, 1581, 1494, 1447, 1203, 1154 $1/\text{cm}$; MS (ESI): 327 (M-H)

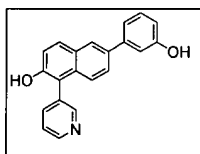
50. 1-(Furan-3-yl)-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (58)



[0138] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (80 mg, 0,25 mmol, 1 eq) mit 3-Furanborsäure (28,4 mg, 0,25 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 21 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 98/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 46%, 35 mg.

$C_{20}H_{14}O_3$; MW 302; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,8; 1H -NMR (CD_3OD + 3 Tropfen $CDCl_3$): δ 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,81 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 0,9 Hz, J = 1,9 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD + 3 Tropfen $CDCl_3$): δ 161,3, 156,1, 146,6, 146,3, 145,8, 139,4, 137,2, 133,5, 133,0, 132,8, 129,4, 128,7, 122,5, 122,1, 121,9, 117,7, 117,5, 116,9, 116,1; IR: 3340, 1601, 1493 $1/cm$; MS (ESI): 301 (M-H)⁻

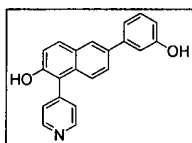
51. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)naphthalin-2-ol (59)



[0139] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit 3-Pyridinborsäure (39 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 21 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 59%, 59 mg.

$C_{21}H_{15}NO_2$; MW 313; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,5; 1H -NMR (CD_3OD): δ 9,03 (m, 1H), 8,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 5,7 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,83 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,1, 154,1, 151,0, 144,8, 143,2, 140,8, 133,3, 133,1, 131,0, 130,3, 128,4, 128,2, 127,2, 124,1, 119,3, 119,1, 115,4, 114,8; IR: 3091, 1581, 1493, 1276, 1209, 1180 $1/cm$; MS (ESI): 314 (M+H)⁺

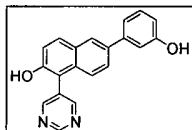
52. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyridin-4-yl)naphthalin-2-ol (60)



[0140] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit 4-Pyridinborsäure (39 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 1 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 44%, 44 mg.

$C_{21}H_{18}ClNO_2$; MW 313; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,1; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,95 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,2 Hz, J = 7,9 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,0, 153,0, 149,9, 148,1, 143,5, 137,1, 133,8, 133,1, 133,0, 131,6, 130,9, 130,0, 129,9, 128,4, 127,2, 126,8, 125,2, 119,4, 119,3, 115,2, 114,8; IR: 3080, 1631, 1596, 1580, 1359, 1276, 1201, 1179 $1/cm$; MS (ESI): 314 (M+H)⁺

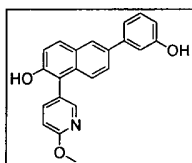
53. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyrimidin-5-yl)naphthalin-2-ol (61)



[0141] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (150 mg, 0,48 mmol, 1 eq) mit 3-Pyrimidinborsäure (59,0 mg, 0,48 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 15 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 99/1 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 9%, 14 mg.

$C_{20}H_{14}N_2O_2$; MW 314; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): δ 9,29 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,87 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,4, 156,5, 154,5, 144,0, 142,1 130,3, 126,7, 126,6, 126,4, 119,7, 119,4, 119,3, 116,1, 114,9, 114,8; IR: 3202, 2922, 1728, 1596, 1580, 1274 $1/cm$; MS (ESI): 313 (M-H) $^-$

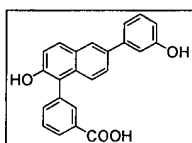
54. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(6-methoxypyridin-3-yl)naphthalin-2-ol (62)



[0142] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit 6-Methoxypyridin-3-ylborsäure (48,6 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 3 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 84%, 92 mg.

$C_{22}H_{17}NO_3$, MW 343; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 1/1): 0,6; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 0,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,81 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 164,8, 158,9, 153,6, 149,5, 143,7, 143,5, 136,8, 134,7, 130,9, 130,3, 126,9, 126,8, 125,5, 119,4, 118,9, 115,1, 114,8, 111,2, 54,2; IR: 3357, 2917, 2849, 1586, 1493 $1/cm$; MS (ESI): 344 (M+H) $^+$

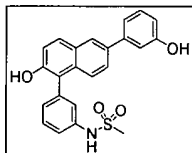
55. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)benzoesäure (63)



[0143] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit 3-Carboxybenzenborsäure (52,7 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, über Nacht dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 3/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 15%, 17 mg.

$C_{23}H_{16}O_4$; MW 356; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,2; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,14-8,12 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66-7,65 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,80 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 158,9, 143,7, 138,3, 137,0, 136,8, 134,3, 133,6, 130,8, 130,7, 129,5, 126,8, 126,7, 125,8, 119,5, 119,3, 115,0, 114,8; IR: 2967, 1676, 1595, 1282 $1/cm$; MS (ESI): 355 (M-H) $^-$

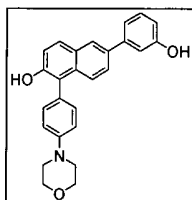
56. N-(3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)phenyl)methansulfonamid (64)



[0144] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit N-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methansulfonamid (94,3 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 2 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 3/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 64%, 83 mg.

$C_{23}H_{19}NO_4S$; MW 405; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 1/1): 0,3; 1H -NMR ($CD_3OD + 3$ Tropfen $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 3,07 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CD_3OD + 3$ Tropfen $CDCl_3$): 161,4, 155,3, 146,3, 142,1, 141,7, 139,3, 136,8, 133,4, 133,1, 133,0, 132,8, 131,2, 129,3, 129,2, 128,6, 127,0, 124,9, 123,0, 122,0, 121,9, 117,6, 117,4, 64,1; IR: 3406, 1704, 1600, 1585, 1323, 1268 $1/cm$; MS (ESI): 404 (M-H) $^-$

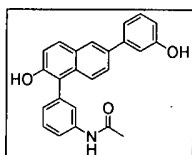
57. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(4-morpholinphenyl)naphthalin-2-ol (65)



[0145] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (150 mg, 0,48 mmol, 1 eq) mit 4-Morpholinphenylborsäure (98,6 mg, 0,48 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 21 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 99/1 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 7%, 13 mg.

$C_{26}H_{13}NO_3$; MW 397; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 3H), 6,80 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,94-3,92 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H); IR: 3367, 2924, 1731, 1598, 1448, 1237 $1/cm$; MS (ESI): 398 (M+H) $^+$

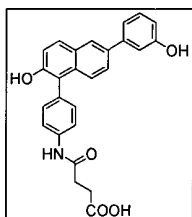
58. N-(3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)phenyl)acetamid (66)



[0146] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (150 mg, 0,48 mmol, 1 eq) mit N-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetamide (124,3 mg, 0,48 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 2 h dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 77%, 136 mg.

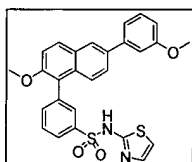
$C_{24}H_{19}NO_3$; MW 369; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,2; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,80 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 175,5, 174,3, 161,4, 155,2, 146,3, 142,5, 141,0, 139,2, 137,0, 133,4, 132,9, 132,8, 132,3, 130,7, 129,1, 128,7, 126,7, 125,2, 122,8, 122,0, 121,9, 117,5, 117,3, 17,0; IR: 3329, 1706, 1665, 1600, 1585, 1489, 1241 $1/cm$; MS (ESI): 370 (M+H) $^+$

59. 4-(4-(2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)phenylamino)-4-oxobutansäure (67)



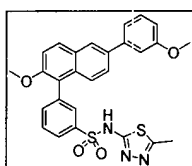
[0147] Die Verbindung wird durch Reaktion von 1-Brom-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) mit 4-Oxo-4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylamino)butansäure (101,3 mg, 0,32 mmol, 1 eq), entsprechend Methode A, in 10 min dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 90/10 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 12%, 16 mg. $C_{26}H_{21}NO_5$; MW 427; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,5; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,80 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,81-2,75 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 171,3, 142,4, 132,0, 131,3, 129,4, 128,9, 125,1, 124,7, 121,2, 119,8, 118,1, 117,9, 113,3, 30,8, 28,5; IR: 3322, 2923, 1711, 1665, 1595, 1521, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 445 ($M+H_2O$)⁺

60. 3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzolsulfonamid



[0148] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-Brom-N-(thiazol-2-yl)benzolsulfonamid (88,8 mg, 0,28 mmol, 1 eq) mit 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-ylborsäure (100 mg, 0,36 mmol, 1,3 eq), entsprechend der Methode C, dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 liefert die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 14%, 19 mg. $C_{24}H_{18}N_2O_4S_2$; MW 474; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,6; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); IR: 3054, 1535, 1255, 1148, 1130 $1/cm$

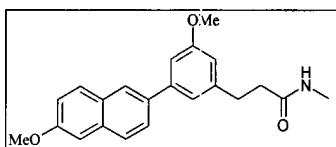
61. 3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzolsulfonamid



[0149] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-Brom-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzolsulfonamid (92,4 mg, 0,28 mmol, 1 eq) mit 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-ylborsäure (100 mg, 0,36 mmol, 1,3 eq), entsprechend der Methode C, dargestellt. Das Rohprodukt wurde nicht charakterisiert, sondern direkt einer Etherspaltung unterzogen.

Bildung von Amiden

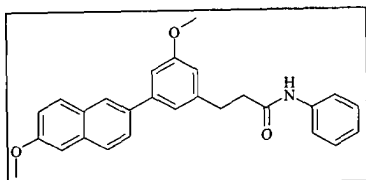
62. 3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-methyl-propionsäureamid



[0150] Eine Suspension aus (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-methyl-acrylsäureamid (100 mg, 0,30 mmol, 1 eq) und Pd(OH)₂ 2,82 mg in Ethanol 1 ml und THF 0,4 ml wird 19 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Filtration und Einrotieren der Reaktionsmischung liefert das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute.

C₂₂H₂₃NO₃; MW 349; ¹H-NMR (DMSO): δ 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,44-2,41 (m, 2H); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 160,4, 157,9, 142,8, 142,6, 129,3, 128,4, 126,9, 125,4, 125,0, 124,7, 119,3, 118,7, 112,3, 110,2, 106,6, 105,2, 54,4, 38,8, 37,4, 29,5; IR: 3326, 2935, 1561 1/cm

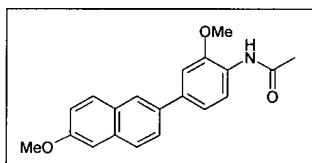
63. 3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-propionsäureamid



[0151] Eine Suspension aus (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-acrylsäureamid (70 mg, 0,17 mmol, 1 eq) und Pd(OH)₂ 2,5 mg in Ethanol 1 ml und THF 0,4 ml wird 20 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Filtration und Einrotieren der Reaktionsmischung liefert das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute (70 mg).

C₂₇H₂₅NO₃; MW 411; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 136,1, 129,0, 126,0, 125,7, 125,6, 119,9, 119,2, 105,6, 55,4, 55,3, 38,9, 37,5; IR: 3313, 2958, 1593 1/cm

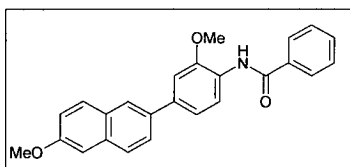
64. N-[2-methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid



[0152] Zu einer Lösung von 2-Methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)anilin (140 mg, 0,50 mmol, 1 eq) in 20 ml trockenem Dichlormethan werden Acetylchlorid (64 µl, 71 mg, 0,91 mmol, 1,8 eq) und Spuren von DMAP (Dimethylaminopyridin) dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 18 h Rühren bei RT durch Zugabe einer 2%igen Natriumcarbonatlösung gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gradienten aus Dichlormethan/Methanol 10/0 bis 9,8/0,2 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 66%, 108 mg.

C₂₀H₁₉NO₃; MW 321; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 3,1 Hz, J = 8,5 Hz, 3H), 7,67 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 168,1, 157,7, 148,0, 136,8, 136,1, 133,7, 129,6, 129,2, 127,3, 126,9, 125,9, 125,2, 120,0, 119,9, 119,2, 108,8, 106,0, 55,8, 55,4, 24,9; IR: 3419, 2936, 2840, 1682, 1605, 1528, 1501 1/cm

65. N-[2-Methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]benzamid

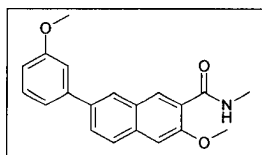


[0153] Zu einer Lösung von 2-Methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)anilin (82 mg, 0,29 mmol, 1 eq) in 10 ml trockenem Dichlormethan werden Benzoylchlorid (0,1 ml, 123 mg, 0,88 mmol, 3 eq) und Spuren von DMAP dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 18 h Rühren bei RT durch Zugabe einer 2%igen Natriumcarbo-

natlösung gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gradienten aus Hexan/Ethylacetat 9/1 bis 1/1 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 90% (101 mg).

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,71 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,36 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 165,2, 157,8, 148,5, 137,1, 136,1, 135,3, 133,8, 131,8, 129,7, 129,2, 128,8, 127,3, 127,1, 127,0, 125,9, 125,3, 120,1, 120,0, 119,2, 108,9, 105,6, 56,0, 55,4; IR: 3430, 2939, 2839, 1672, 1605, 1528, 1502 $1/cm$

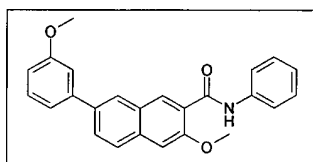
66. 3-methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-2-naphthamid



[0154] 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-naphthoesäure (323 mg, 1,05 mmol, 1 eq), EDCI (1 eq) und Hydroxybenzotriazol (1 eq) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser auf 0°C gekühlten Lösung wird Methylamin (1 eq) und Triethylamin (1 eq) in 40 ml trockenem Dichlormethan dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h unter Reflux gekocht und nach Abkühlen durch Zugabe von 20 ml HCl 0,1 M gestoppt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat- und -chloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 74%, 250 mg.

$C_{20}H_{18}NO_4$; MW 321; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,80 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,92-6,90 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (s, 1,5 H), 3,05 (s, 1,5 H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 165,8, 160,1, 155,0, 142,2, 137,2, 134,9, 134,1, 129,9, 128,5, 127,9, 127,0, 126,7, 122,8, 119,8, 112,9, 112,8, 106,3, 56,0, 55,4, 26,8; IR: 3402, 2944, 2837, 1652, 1599, 1542, 1488, 1203 $1/cm$; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

67. 3-methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-N-phenyl-2-naphthamid



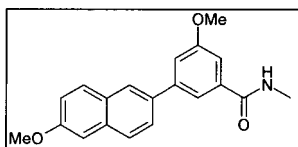
[0155] 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-2-naphthoesäure (323 mg, 1,05 mmol, 1 eq), EDCI (1 eq) und Hydroxybenzotriazol (1 eq) werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser auf 0°C gekühlten Lösung wird Anilin (1 eq) und Triethylamin (1 eq) in 40 ml trockenem Dichlormethan dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h unter Reflux gekocht und nach Abkühlen durch Zugabe von 20 ml HCl 0,1 M gestoppt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat- und -chloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 8/2 und 6/4 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 70%, 282 mg.

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 163,0, 160,1, 154,6, 142,2, 138,4, 137,5, 135,1, 134,7, 130,7, 130,0, 129,1, 128,7, 128,3, 127,1, 126,8, 124,3, 123,1, 120,6, 119,8, 113,0, 112,9, 106,7, 56,3, 55,4; IR: 3352, 2940, 2836, 1670, 1597, 1544, 1290, 1199 $1/cm$; MS (ESI): 384 (M+H)⁺

Methode D: Amidbildung

[0156] Eine Lösung der entsprechenden Säure (1 eq) und Amin (1 eq) in 20 ml Dichlormethan wird tropfweise zu einer auf 0°C gekühlten Mischung aus EDCI (1 eq) und Hydroxybenzotriazol (1 eq) in 150 ml Dichlormethan dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1–4 Tage bei RT gerührt. Nach Einrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt in Ethylacetat gelöst und mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel als stationäre Phase.

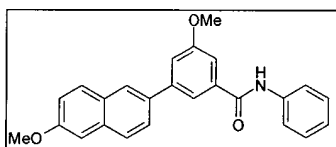
68. 3-Methoxy-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-N-methyl-benzamid



[0157] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-benzoesäure (500 mg, 1,62 mmol, 1 eq) mit Methylaminlösung 33% (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 1/1 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 28%, 148 mg.

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,96 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 158,0, 143,1, 136,7, 135,3, 129,0, 127,4, 125,8, 119,4, 117,8, 116,3, 110,7, 105,6, 55,6, 26,9; IR: 3296, 2996, 2934, 1641, 1595, 1551, 1261 $1/cm$

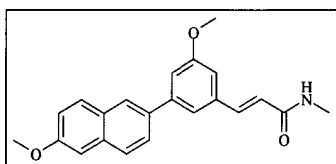
69. 3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-N-phenyl-benzamid



[0158] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-benzoesäure (500 mg, 1,62 mmol, 1 eq) mit Anilin (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Dichlormethan 1/1 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 11%, 68 mg.

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 4H), 7,18-7,13 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 160,4, 158,0, 137,9, 137,0, 134,1, 129,8, 129,1, 127,5, 125,9, 125,7, 124,6, 120,2, 119,4, 117,9, 116,7, 110,9, 105,6, 55,7; IR: 3276, 2996, 2934, 1643, 1593, 1536, 1440, 1256 $1/cm$

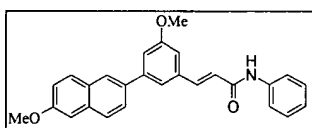
70. (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-methyl-acrylamid



[0159] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-acrylsäure (300 mg, 0,89 mmol, 1 eq) mit Methylamin 33% (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 2/1 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 53%, 200 mg.

$C_{22}H_{21}NO_3$; MW 347; 1H -NMR (DMSO): δ 8,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,84 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); IR: 3279, 2931, 1734, 1656, 1579, 1260, 1219, 1199 $1/cm$

71. (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-acrylamid

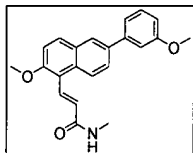


[0160] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von (E)-3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-phenyl]-acrylsäure (300 mg, 0,89 mmol, 1 eq) mit Anilin (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine

säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 2/1 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 62%, 227 mg.

$C_{27}H_{23}NO_3$; MW 409; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 171,2, 167,7, 160,3, 157,9, 143,2, 142,3, 136,4, 135,5, 134,0, 130,9, 129,7, 129,1, 127,3, 125,8, 125,7, 119,6, 119,3, 114,7, 111,6, 105,6, 55,4; IR: 3257, 2934, 1725, 1659, 1588 $1/cm$

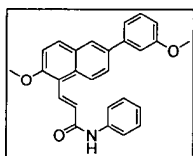
72. (E)-3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-methylacrylamid



[0161] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von (E)-3-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalen-1-yl)acrylsäure (200 mg, 0,60 mmol, 1 eq) mit Methylamin 33% (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig. Die gewünschte Verbindung wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.

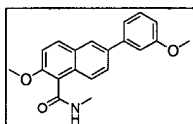
$C_{21}H_{22}NO_3$; MW 347; R_f -Wert (Ethylacetat): 0,6; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,25 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,90 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 163,7, 160,1, 142,2, 136,3, 133,8, 131,1, 130,0, 129,3, 126,7, 126,2, 126,0, 124,2, 119,7, 117,4, 113,4, 112,9, 112,7, 56,3, 55,4, 26,5; IR: 3278, 2927, 2853, 1643, 1577 $1/cm$

73. (E)-3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalen-1-yl)-N-phenylacrylamid



[0162] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von (E)-3-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalen-1-yl)acrylsäure (200 mg, 0,60 mmol, 1 eq) mit Anilin (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt.

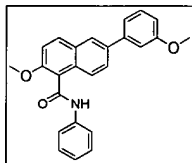
74. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-1-naphthamid



[0163] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (300 mg, 0,97 mmol, 1 eq) mit Methylamin 33 (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig. Die gewünschte Verbindung wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (311 mg).

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; R_f -Wert (Ethylacetat): 0,6; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,00 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (ddd, $J = 0,6$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (s, 3H); IR: 2992, 2939, 1637, 1595, 1528 $1/cm$

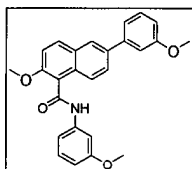
75. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-phenyl-1-naphthamid



[0164] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (300 mg, 0,97 mmol, 1 eq) mit Anilin (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 2/1 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 85%, 316 mg.

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383, R_f -Wert (Ethylacetat): 0,9; 1H -NMR ($CDCl_3$): 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,8$, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,40 (q, $J = 8,2$ Hz, 3H), 7,35 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); IR: 3324, 2944, 2844, 1650, 1597, 1532, 1491, 1438, 1250 $1/cm$,

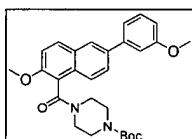
76. 2-Methoxy-N,6-bis(3-methoxyphenyl)-1-naphthamid



[0165] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (300 mg, 0,97 mmol, 1 eq) mit m-Anisol (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 2/1 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 29%, 116 mg.

$C_{26}H_{23}NO_4$; MW 413, R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 1/1): 0,5; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,8$, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (dd, $J = 0,9$, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,93 (ddd, $J = 0,6$, $J = 2,4$, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,1$, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); IR: 2941, 2842, 1651, 1595, 1537, 1490 $1/cm$

77. tert-Butyl 4-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoyl)piperazin-1-carboxylat

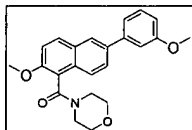


[0166] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (300 mg, 0,97 mmol, 1 eq) mit Boc-Piperazin (1 eq), entsprechend der Methode D. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt.

Methode E: Amidbildung

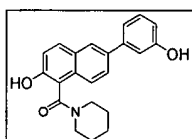
[0167] 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure oder 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthoesäure (1 eq) werden mit Thionylchlorid (10 eq) unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid einrotiert. Der Rückstand wird in trockenem THF oder DME gelöst und zu dem entsprechenden auf $0^\circ C$ in trockenem THF oder Dichlormethan suspendierten Amin gegeben und 1 h bei $0^\circ C$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird noch über Nacht bei RT gerührt. Nach Einrotieren des Lösungsmittels wird eine säulenchromatographische Aufreinigung vorgenommen.

78. (2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalen-1-yl)(morpholino)methanon



[0168] 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (200 mg, 0,65 mmol, 1 eq) wird mit 5 ml Thionylchlorid unter Stickstoffatmosphäre 30 min unter Reflux gekocht, entsprechend der Methode E. Der Rückstand wird in trockenem THF gelöst und zu 1 ml auf 0°C gekühltem Morpholin gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Reflux gekocht. Nach Einrotieren des Lösungsmittels wird eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent gemacht. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt.

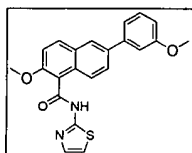
79. (2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalen-1-yl)(piperidin-1-yl)methanon (51)



[0169] 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthoesäure (160 mg, 0,57 mmol, 1 eq) wird mit 140 µl Thionylchlorid bei 0°C 1 h gerührt. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid einrotiert. Der Rückstand wird in 5 ml trockenem DME gelöst und zu einer auf 0°C gekühlten Mischung von Piperidin in 5 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Einrotieren des Lösungsmittels gefolgt von einer säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 8%, 16 mg.

$C_{22}H_{21}NO_3$; MW 347; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 93/7): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,82 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 3H), 1,75-1,36 (m, 3H);

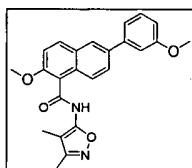
80. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-(thiazo-2-yl)-1-naphthamid



[0170] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (450 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 2-Aminothiazol (90 mg, 0,87 mmol, 0,6 eq), entsprechend der Methode E. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt

$C_{22}H_{18}O_3N_2S$, MW 390

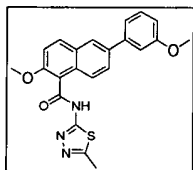
81. N-(3,4-Dimethylisoxazol-5-yl)-2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthamid



[0171] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (450 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 2-Amino-3,4-dimethylisoxazol (0,6 eq), entsprechend der Methode E. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 55%, 323 mg.

$C_{24}H_{22}O_4N_2$, MW 402, Schmelzpunkt: 124,5°C, 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 10,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 2,1 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); MS (ESI): 403 (M+H)⁺

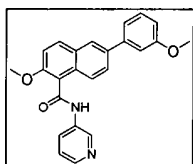
82. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphthamid



[0172] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (450 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol (0,6 eq), entsprechend der Methode E. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt.

$C_{22}H_{19}O_3N_3S$, MW 405

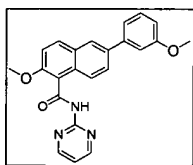
83. 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-(pyridine-3-yl)-1-naphthamid



[0173] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (450 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 2-Aminopyridin (0,6 eq), entsprechend der Methode E. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 48%, 269 mg.

$C_{24}H_{20}O_3N_2$, MW 384, Schmelzpunkt: 154,5°C; 1H NMR (Acetone- d_6): δ 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 4,72 (bs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); MS (ESI): 385 (M+H)⁺

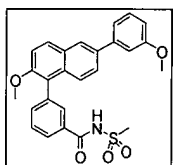
84. 2-Methoxy-6-(methoxyphenyl)-N-(pyrimidin-2-yl)-1-naphthamid



[0174] Die Verbindung wurde dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoesäure (450 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit 2-Aminopyrimidin (0,6 eq), entsprechend der Methode E. Eine Charakterisierung der Verbindung wurde nicht vorgenommen. Das Rohprodukt wurde direkt zur Etherspaltung eingesetzt.

$C_{23}H_{19}O_3N_3$; MW 385

85. 3-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(methylsulfonyl)benzamid



[0175] 1-(3-Iodophenyl)-2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin (150 mg, 0,32 mmol, 1 eq), $Mo(CO)_6$ (85 mg, 0,32 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (7,2 mg, 0,03 mmol, 0,01 eq), DBU (145 μ l, 0,96 mmol, 3 eq), Methylsulfonamid (91,7 mg, 0,96 mmol, 3 eq) und 1,4-dioxane 1 ml werden in ein Reaktionsgefäß gegeben. Die Reaktion wird

in der Mikrowelle 15 min bei 110°C durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird nach Abkühlen in Dichlormethan gelöst und eine säulenchromatographische Aufreinigung vorgenommen mit Dichlormethan und 2% Methanol als Eluent. Die Verbindung wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.

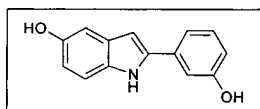
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + 3$ Tropfen CDCl_3): δ 8,05 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,96 (bs, 1H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + 3$ Tropfen CDCl_3): δ 160,4, 154,2, 142,7, 136,5, 131,3, 130,4, 130,2, 129,6, 126,5, 126,1, 125,6, 120,0, 114,3, 113,2, 112,9, 56,8, 55,5, 41,4; IR (neat): 3328, 3254, 2935, 1693 1/cm

Etherspaltung:

[0176] Methode F: Die entsprechende Methoxyverbindung (1 eq) wird in 15 ml Toluol gelöst und Aluminiumchlorid (5 eq) dazugegeben. Das Gemisch wird für 2 Stunden unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre gekocht und nach dem Abkühlen mit 2% Na_2CO_3 versetzt. Hydrophile und lipophile Phasen werden getrennt und die Wasserphase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt die Reinigung mittels Säulenchromatographie.

[0177] Methode G: Eine Lösung der entsprechenden Methoxyverbindung in Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre wird auf -78°C gekühlt. Bortribromidlösung (1 M in Dichlormethan) wird langsam dazugetropft und die Mischung bei -78°C für 1 h und bei RT über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser erfolgt eine Extraktion mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert.

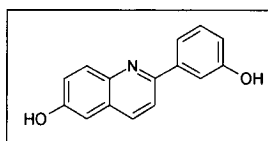
86. 2-(3-Hydroxyphenyl)-1H-indol-5-ol (1)



[0178] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 5-Methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1H-indol (89 mg, 0,35 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (2,1 ml, 2,1 mmol, 6 eq), entsprechend der Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 4/6 liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 76%, 60 mg.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2$; MW 225; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,24-7,19 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,72 (dt, $J = 2,4$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 159,2, 152,0, 140,4, 136,0, 134,1, 131,5, 131,1, 117,8, 115,5, 113,2, 113,0, 112,8, 105,5, 99,4; IR: 3432 (indole), 3289 (OH), 1596, 1486, 1453, 1198 1/cm; MS (ESI): 226 (M+H)⁺

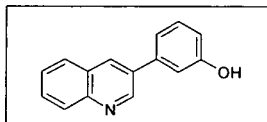
87. 2-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-6-ol (12)



[0179] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 6-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)chinolin (77 mg, 0,29 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (15 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 7/3 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 10%, 7 mg.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, MW 237; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,20 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,52 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,75 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 8,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 155,3, 154,9, 153,0, 141,3, 138,2, 133,6, 127,6, 127,5, 125,9, 120,2, 117,5, 116,5, 114,1, 111,7, 102,7; IR: 3182, 1625, 1589, 1487 1/cm; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

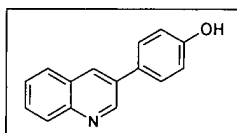
88. 3-(Quinolin-3-yl)phenol (13)



[0180] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-(3-methoxyphenyl)quinoline (101 mg, 0,43 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (341 mg, 2,57 mmol, 6 eq), entsprechend der Methode F. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 95/5 (1 mm dick beschichtete DC-Platten) liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 85%, 81 mg.

$C_{15}H_{11}NO$; MW 221; 1H -NMR ($CDCl_3$ + 3 Tropfen CD_3OD): δ 9,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,49 (bs, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$ + 3 Tropfen CD_3OD): δ 157,7, 149,4, 146,6, 138,8, 134,0, 133,8, 130,4, 129,7, 128,3, 128,2, 128,1, 127,2, 118,7, 115,5, 114,3; IR: 3057, 1590, 1494, 1447, 1303, 1250 $1/cm$; MS (ESI): 222 ($M+H$)⁺

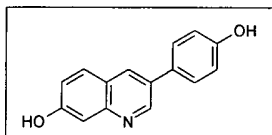
89. 4-(Chinolin-3-yl)phenol (14)



[0181] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-(4-Methoxyphenyl)chinolin mit Aluminiumtrichlorid (564 mg, 4,23 mmol, 5 eq), entsprechend der Methode F. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 99/1 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 82%, 156 mg.

$C_{15}H_{11}NO$; MW 221; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H); 7,63 (t, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 149,6, 133,8, 133,7, 132,5, 132,4, 129,2, 128,7, 128,6, 127,9, 116,1; IR: 2946, 1608, 1518, 1494, 1449, 1271 $1/cm$; MS (ESI): 222 ($M+H$)⁺

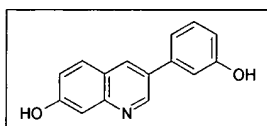
90. 3-(4-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (15)



[0182] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 7-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)chinolin (96 mg, 0,37 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (392 mg, 2,95 mmol, 6 eq), entsprechend der Methode F. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 96/4 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 63%, 55 mg.

$C_{15}H_{11}NO_2$; MW 237; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 158,8, 157,3, 148,6, 147,5, 132,8, 131,3, 129,1, 128,7, 127,8, 122,9, 119,7, 115,7, 108,3; IR: 3277, 1613, 1580, 1518, 1260 $1/cm$; MS (ESI): 238 ($M+H$)⁺

91. 3-(3-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (16)

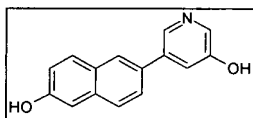


[0183] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 7-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)chinolin (108 mg, 0,40 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (433 mg, 3,26 mmol, 8 eq), entsprechend der Methode F. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 76%, 73 mg.

$C_{15}H_{11}NO_2$; MW 237; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz,

1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 160,7, 159,3, 150,1, 149,6, 140,3, 135,1, 132,7, 131,3, 130,8, 124,2, 121,2, 119,3, 116,0, 114,8, 109,8; IR: 3057, 1599, 1586, 1499, 1454, 1266 1/cm; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

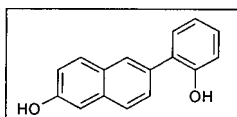
92. 5-(6-Hydroxynaphthalin-2-yl)pyridin-3-ol (17)



[0184] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-5-(6-methoxynaphthalin-2-yl)pyridin (200 mg, 0,75 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (803 mg, 6,04 mmol, 8 eq), entsprechend der Methode F. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 7%, 13 mg.

C₁₅H₁₁NO₂; MW 237; ¹H-NMR (d-Aceton): δ 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H); IR: 3359, 1586, 1444, 1268 1/cm; MS (ESI): 238 (M+H)⁺

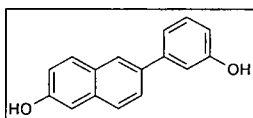
93. 6-(2-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (18)



[0185] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(2-methoxyphenyl)naphthalin (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (8,5 ml, 8,5 mmol, 15 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 7%, 9 mg.

C₁₆H₁₂O₂; MW 236; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,9 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,9 Hz, J = 7,9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 156,3, 155,5, 135,3, 134,9, 131,3, 130,7, 130,1, 129,3, 128,7, 126,6, 121,0, 119,3, 117,0, 109,7; IR: 3490, 3368, 1611, 1496, 1446 1/cm; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

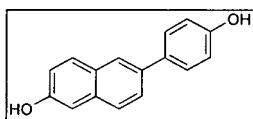
94. 6-(3-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (19)



[0186] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin (51 mg, 0,19 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (0,6 ml, 0,60 mmol, 3 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 98/2 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 52%, 23 mg.

C₁₆H₁₂O₂; MW 236; ¹H-NMR (CDCl₃ + 3 Tropfen CD₃OD): δ 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 7,8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃ + 3 Tropfen CD₃OD): δ 142,8, 135,7, 129,9, 126,7, 125,9, 125,6, 118,9; IR: 3198, 1606, 1592, 1573, 1498, 1449, 1366, 1284, 1149, 1083 1/cm; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

95. 6-(4-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (20)

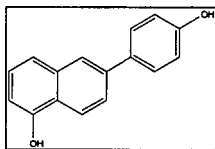


[0187] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl)naphthalin (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (3,4 ml, 3,4 mmol, 3 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulen-

chromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 98%, 132 mg.

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR: (CD_3OD): δ 7,91 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H); ^{13}C -NMR: (CD_3OD): δ 130,6, 130,0, 129,1, 129,0, 127,7, 127,6, 126,9, 126,5, 125,8, 125,4, 119,5, 119,4, 116,7, 116,6, 109,7; IR: 3358, 2930, 1604, 1512, 1248, 1178, 836 $1/cm$; MS (ESI): 235 (M-H)⁻

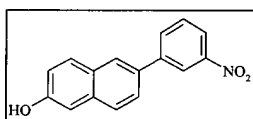
96. 6-(4-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (21)



[0188] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 6-(4-methoxyphenyl)-1-naphthol (57 mg, 0,23 mol, 1 eq) mit Bortribromid (2,3 ml, 2,28 mmol, 10 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan 2% Methanol als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 30%, 16 mg.

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 156,8, 153,1, 138,5, 135,3, 132,4, 128,1, 127,9, 126,2, 123,8, 123,7, 123,4, 122,3, 118,9, 118,2, 115,5, 115,3, 107,3; IR: 3354, 2925, 1598, 1519, 1234 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

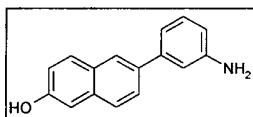
97. 6-(3-Nitrophenyl)-naphthalin-2-ol (22)



[0189] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 6-Methoxy-6-(3-nitro-phenyl)-naphthalin (200 mg, 0,72 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (5,6 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 47%, 90 mg.

$C_{16}H_{11}NO_3$; MW 265; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,20 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,11 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 157,1, 150,0, 144,1, 136,0, 134,0, 133,8, 130,9, 129,7, 128,1, 126,8, 125,8, 122,3, 122,1, 119,9, 109,5; IR: 3466, 1526, 1362 $1/cm$; MS (ESI): 264 (M-H)⁻

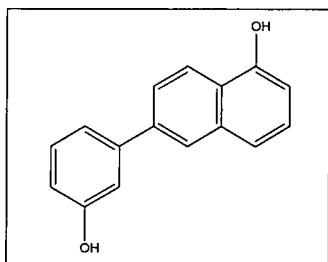
98. 6-(3-Aminophenyl)-naphthalen-2-ol (23)



[0190] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-(6-Methoxy-naphthalene-2-yl)-phenylamine (87,9 mg, 0,35 mmol, 1 eq) mit Bortribromid (5 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 14%, 12 mg.

$C_{16}H_{13}NO$; MW 235; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,96 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,08 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,75 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 156,5, 143,5, 130,7, 130,5, 127,6, 126,7, 126,2, 119,6, 118,1, 115,4, 115,2, 109,7; IR: 3369, 2926 $1/cm$; MS (ESI): 236 (M+H)⁺

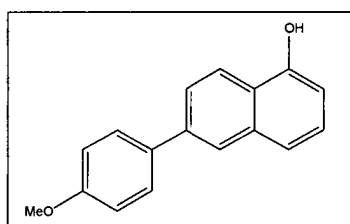
99. 6-(3-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (24)



[0191] 6-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (503 mg, 2,11 mmol, 1 eq), Pd/C (505 mg) werden in p-Cymen (15 ml) suspendiert. Die Reaktionsmischung wird für 6 h refluxiert, abgekühlt, über Celit filtriert und mit 1 M NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1M HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Ethylacetat 9/1 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 16%, 83 mg.

$C_{16}H_{12}O_2$; MW 236; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,67 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,21 (m, 2H); 6,84-6,81 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,0, 154,5, 144,0, 140,0, 136,6, 130,9, 127,7, 126,2, 125,6, 125,0, 123,8, 120,4, 119,6, 115,3, 115,1, 109,1; IR: 3365, 2953, 2921, 2853, 1599, 1577, 1458, 1277 $1/cm$; MS (ESI): 237 (M+H)⁺

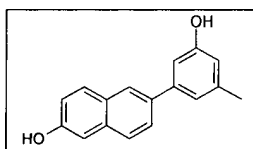
100. 6-(4-Methoxyphenyl)-1-naphthol (25)



[0192] 6-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (510 mg, 2,02 mmol, 1 eq), Pd/C (528 mg) werden in p-Cymen (7 ml) suspendiert. Die Reaktionsmischung wird für 24 h refluxiert, abgekühlt, über Celite filtriert und mit 1 M NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Hexan 5/5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 14%, 69 mg.

$C_{17}H_{14}O_2$; MW 250; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,72-7,69 (m, 3H); 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,05 (m, 2H); 6,80 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 0,95$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); ^{13}C -NMR (Aceton- d_6): δ 160,4, 139,1, 136,4, 134,1, 129,1, 127,6, 125,2, 124,7, 123,7, 120,3, 115,2, 108,8, 55,6; IR: 3388, 3034, 2959, 2931, 2837, 1581, 1510, 1282, 1236, 1183, 1030 $1/cm$; MS (ESI): 251 (M+H)⁺

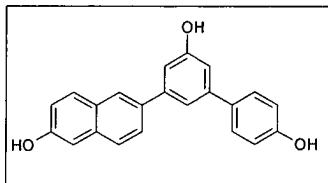
101. 6-(3-Hydroxy-5-methylphenyl)-2-naphthol (26)



[0193] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxy-5-methylphenyl)naphthalin (26 mg, 0,10 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (1 ml, 1 mmol, 10 eq), entsprechend Methode G. Nach der Aufarbeitung wurde die analytisch saubere Verbindung erhalten (quantitative Ausbeute, 25 mg).

$C_{17}H_{14}O_2$; MW 250; 1H -NMR ($CDCl_3 + 3$ Tropfen CD_3OD): δ 7,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,58-6,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3 + 3$ Tropfen CD_3OD): δ 156,8, 154,6, 142,5, 139,7, 135,7, 129,7, 128,5, 126,5, 125,8, 125,4, 119,6, 118,4, 114,6, 111,1, 108,8, 61,2; IR: 3253, 2959, 1594, 1493, 1214, 1154 $1/cm$; MS (ESI): 249 (M-H)⁻

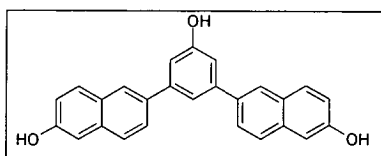
102. 5-(6-Hydroxy-2-naphthyl)-1,1'-biphenyl-3,4'-diol (27)



[0194] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-(4',5-Dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-6-methoxy-naphthalin (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (1,35 ml, 1,35 mmol, 12 eq), entsprechend Methode G. Das gewünschte Produkt wurde als Niederschlag nach Zugabe von Wasser in einer Ausbeute von 92%, 34 mg erhalten.

$C_{22}H_{16}O_3$; MW 328; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72-7,73 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd; $J = 1,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 7,00 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,2, 158,3, 156,7, 144,4, 137,1; 135,8, 134,0, 130,9, 130,1, 129,2, 127,8, 126,8, 126,5, 119,7, 117,9, 116,6, 113,2, 113,1, 109,8; IR: 3313, 2975, 1599, 1178, 830 $1/cm$; MS (APCI): 329 (M+H)⁺

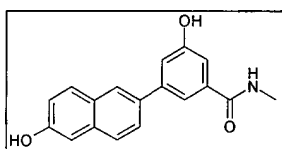
103. 6-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-2-naphthol (28)



[0195] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-[3-methoxy-5-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]naphthalin (100 mg, 0,24 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (3,6 ml, 3,6 mmol, 15 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Ethylacetat 9/1 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 99%, 90 mg.

$C_{26}H_{18}O_3$; MW: 378; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,06 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15-7,18 (m, 6H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (s, 4H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,4, 156,7, 144,6, 136,7, 135,8, 130,9, 130,1, 127,8, 126,8, 126,5, 119,8, 118,4, 113,6, 109,8; IR: 3390, 1596, 1180 $1/cm$; MS (ES): 379 (M+H)⁺

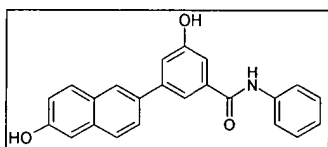
104. 3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalen-2-yl)-N-methyl-benzamid (29)



[0196] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-N-methyl-benzamid (110 mg, 0,34 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (5 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig. Das gewünschte Produkt wurde bereits nach Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute erhalten (99,6 mg).

$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,03 (bs, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 173,0, 170,9, 159,3, 156,9, 144,4, 137,5, 136,0, 130,9, 130,0, 127,9, 126,6, 126,4, 119,8, 117,9, 117,8, 113,8, 109,7, 26,9; IR: 3392, 3156, 2927, 1632, 1587, 1551, 1292, 1192 $1/cm$; MS (ESI): 292 (M-H)⁻

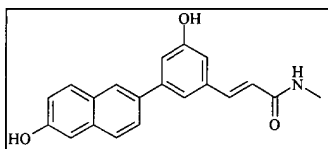
105. 3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalen-2-yl)-N-phenyl-benzamid (30)



[0197] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-N-phenyl-benzamid (300 mg, 0,78 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (5 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Hexan/Dichlormethan 1/99 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 11%, 32 mg.

$C_{23}H_{17}NO_3$; MW 355; 1H -NMR (Aceton- d_6): δ 8,10 (bs, 1H), 7,89-7,87 (s, 1H), 9,48 (m, 3H), 7,82 (bs, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H); ^{13}C -NMR (Aceton- d_6): δ 170,9, 159,0, 156,6, 143,6, 135,5, 135,4, 130,8, 129,5, 127,7, 126,5, 126,3, 124,5, 120,9, 119,8, 117,9, 117,6, 114,1, 109,6; IR: 3275, 1653, 1591, 1530, 1497, 1441, 1331 $1/cm$; MS (ESI): 356 (M+H)⁺

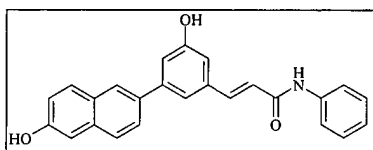
106. (E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-methyl-acrylamid (31)



[0198] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von (E)-3-[3-methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-methyl-acrylamid (200 mg, 0,58 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (5 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 90/10 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 13%, 25 mg.

$C_{20}H_{17}NO_3$; MW 319; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,00 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,90 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 169,3, 159,9, 141,7, 136,3, 135,9, 133,6, 132,4, 130,9, 130,0, 129,9, 127,8, 126,5, 121,9, 119,8, 119,3, 116,5, 113,7, 109,7, 24,0; IR: 3296, 1580, 1289, 1212, 1184 $1/cm$; MS (ESI): 320 (M+H)⁺

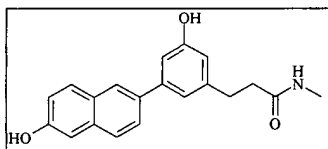
107. (E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-acrylamid (32)



[0199] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von (E)-3-[3-methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-acrylamid (126 mg, 0,31 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (5 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 98/2 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 14%, 17 mg.

$C_{25}H_{19}NO_3$; MW 381; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 4H), 7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 183,1, 135,9, 130,9, 129,9, 127,9, 126,5, 121,2, 119,8, 119,5, 116,7, 109,7; IR: 3478, 1594, 1440 $1/cm$; MS (ESI): 382 (M+H)⁺

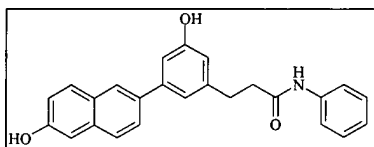
108. 3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-methyl-propionamid (33)



[0200] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-methyl-propionamid (47,8 mg, 0,16 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (213,3 mg, 1,60 mmol, 10 eq), entsprechend Methode F. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 98/2 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 35 %, 16 mg.

$C_{20}H_{19}NO_3$; MW 321; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,96 (bs, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 175,9, 159,0, 156,6, 144,2, 144,1, 136,9, 130,8, 127,7, 126,7, 126,3, 119,7, 119,5, 115,0, 112,8, 109,7, 99,9, 38,9, 33,1, 26,3; IR: 3416, 1721, 1618, 1593 $1/cm$; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

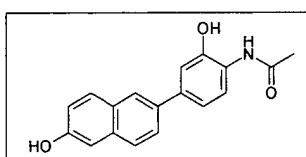
109. 3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-propionamid (34)



[0201] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-[3-Methoxy-5-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-phenyl]-N-phenyl-propionamid (55 mg, 0,13 mmol, 1 eq) mit Aluminiumtrichlorid (291,3 mg, 2,19 mmol, 12 eq), entsprechend Methode F. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 1/1 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 23%, 17 mg.

$C_{25}H_{21}NO_3$; MW 383; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,91 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 4H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H); IR: 3351, 1728, 1596, 1444, 1244 $1/cm$;

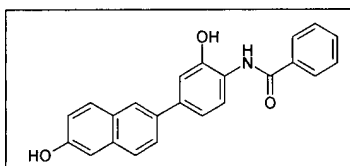
110. N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (35)



[0202] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von N-[2-methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (54 mg, 0,17 mol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,52 ml, 2,52 mmol, 15 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 95/5 lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45%, 22 mg.

$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H); IR: 3267 (hydroxy), 1630, 1604, 1524, 1505 $1/cm$; MS (ESI): 294 (M+H) $^+$

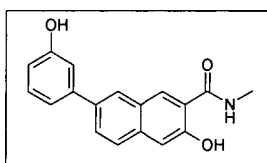
111. N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]benzamid (36)



[0203] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von N-[2-methoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)phenyl]benzamid (49 mg, 0,13 mol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,25 ml, 2,25 mmol, 15 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute.

$C_{22}H_{17}NO_3$; MW 355; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,00-7,96 (m, 4H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 168,7, 157,0, 150,5, 140,7, 136,6, 136,1, 136,0, 133,4, 131,1, 130,4, 130,1, 128,8, 128,1, 126,7, 126,6, 126,4, 124,5, 120,1, 119,7, 115,6, 110,1; IR: 3384, 3076, 1675, 1599, 1524, 1495 $1/cm$; MS (ESI): 356 (M+H) $^+$

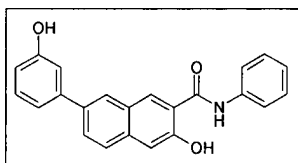
112. 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-2-naphthamid (37)



[0204] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-Methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-2-naphthamid (93 mg, 0,29 mol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (5,5 ml, 5,5 mmol, 19 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung war nicht nötig. Das gewünschte Produkt wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.

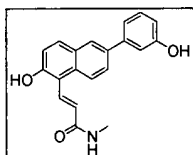
$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,9$, 1H), 3,02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 159,2, 156,9, 137,4, 131,2, 131,1, 129,1, 127,6, 127,5, 120,4, 119,4, 115,4, 114,9, 112,0; IR: 3327, 2927, 1647, 1599, 1578, 1465 $1/cm$; MS (ESI): 294 (M+H)⁺

113. 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-2-naphthamid (38)



[0205] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 3-methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-N-phenyl-2-naphthamide (86 mg, 0,22 mol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (4,45 ml, 4,45 mmol, 20 eq), entsprechend Methode G. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ethylacetat 6/4 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 50%, 39 mg. $C_{23}H_{17}NO_3$; MW 355; 1H -NMR (DMSO): δ 11,54 (bs, 1H), 10,14 (bs, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 4H), 7,42 (dd, $J = 0,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,88-6,86 (m, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO): δ 168,3, 158,4, 156,9, 142,4, 138,5, 136,8, 136,6, 130,4, 130,3, 129,2, 128,5, 127,7, 127,0, 126,6, 125,1, 121,6, 119,2, 118,5, 114,8, 114,1, 111,7; IR: 3371, 3136, 2957, 1694, 1623, 1567, 1499, 1445 $1/cm$; MS (ESI): 355 (M+H)⁺

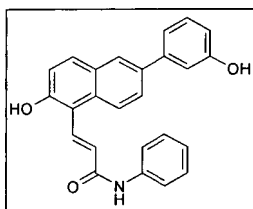
114. (E)-3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalen-1-yl)-N-methylacrylamid (39)



[0206] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von (E)-3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-methylacrylamid (127 mg, 0,37 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,9 ml, 2,31 mmol, 8 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 60%, 71 mg.

$C_{20}H_{17}NO_3$; MW 319; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,5; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 170,8, 158,9, 156,7, 143,5, 137,0, 134,6, 134,0, 132,4, 131,0, 130,3, 127,4, 127,3, 126,0, 124,3, 119,5, 119,4, 115,3, 114,9, 26,7; IR: 3064, 1730, 1643, 1581, 1465 $1/cm$; MS (ESI): 320 (M+H)⁺

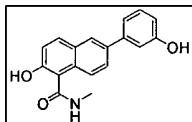
115. (E)-3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-phenylacrylamid (40)



[0207] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von (E)-3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-phenylacrylamid (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (0,98 mmol, 8 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 13%, 6 mg.

$C_{25}H_{19}NO_3$; MW 381; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,6; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,47 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,83 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); IR: 3353, 1710, 1646, 1575, 1498, 1441 $1/cm$; MS (ESI): 382 (M+H)⁺

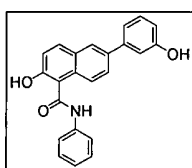
116. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-1-naphthamid (41)



[0208] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-1-naphthamid (250 mg, 0,78 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (3,89 mmol, 5 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 98/2 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 95%, 217 mg.

$C_{18}H_{15}NO_3$; MW 293; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (q, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,82 (ddd, $J = 0,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,06 (s, 3H); IR: 3281, 1608, 1580, 1492 $1/cm$; MS (ESI): 292 (M-H)⁻

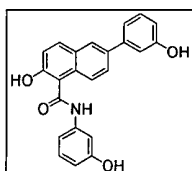
117. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-1-naphthamid (42)



[0209] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-phenyl-1-naphthamid (217 mg, 0,57 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (3,39 mmol, 6 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 23%, 47 mg.

$C_{23}H_{17}NO_3$; MW 355; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): δ 7,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (ddd, $J = 0,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H); IR: 3271, 1628, 1596, 1494 $1/cm$; MS (ESI): 356 (M+H)⁺

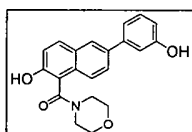
118. 2-Hydroxy-N,6-bis(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (43)



[0210] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-methoxy-N,6-bis(3-methoxyphenyl)-1-naphthamide (150 mg, 0,36 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,9 ml, 2,9 mmol, 8 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 93/7 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 75%, 100 mg.

$C_{23}H_{17}NO_4$; MW 371; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 93/7): 0,4; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,78 (m, 1H), 6,61 (m, 1H); IR: 3278, 1602, 1493 $1/cm$; MS (ESI): 372 (M+H)⁺

119. (2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)(morpholino)methanon (44)

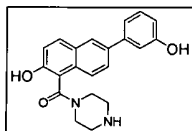


[0211] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl(morpholino)methanon (195 mg, 0,52 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,6 ml, 2,58 mmol, 5 eq), entsprechend Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als

Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 93%, 169 mg.

$C_{21}H_{19}NO_4$; MW 349; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,04 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 2H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H); IR: 3216, 2923, 1595, 1575, 1273 $1/cm$; MS (ESI): 348 (M-H) $^-$

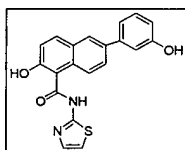
120. (2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)piperazin-1-yl)methanon (45)



[0212] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von tert-butyl 4-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-1-naphthoyl)piperazine-1-carboxylate (200 mg, 0,42 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,5 ml, 2,52 mmol, 6 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig. Eine Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 60%, 88 mg.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$, MW 348; R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 85/15): 0,04; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,05 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,6$, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 187,0, 175,3, 170,0, 152,8, 148,8, 137,9, 132,8, 131,0, 128,2, 124,7, 119,4, 119,0, 114,9; IR: 3219, 1712, 1600, 1492, 1440 $1/cm$; MS (ESI): 349 (M+H) $^+$

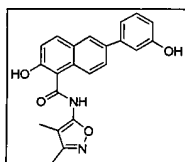
121. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)-1-naphthamid (46)



[0213] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)-1-naphthamid (117 mg, 0,30 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (7 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt.

$C_{20}H_{14}O_3N_2S$, MW 362, 1H -NMR (Aceton- d_6): δ 10,79 (bs, 1H), 8,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,98 (bs, 1H), 6,80 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H); IR: 3420, 3310, 3024, 2849, 1558, 1471 $1/cm$; MS (ESI): 361 (M-H) $^-$

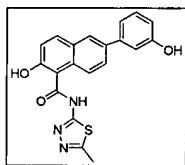
122. N-(3,4-Dimethylisoxazol-5-yl)-2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (47)



[0214] Zu einer Lösung der entsprechenden Methoxyverbindung (130 mg, 0,32 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (15 ml) wird BF_3 -thioetherat (2,52 ml, 24 mmol, 75 eq) dazugegeben und 24 h bei RT gerührt. Danach wird das Lösungsmittel evaporiert und die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt (50 ml) und mit Ethylacetat (5 \times 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 90%, 108 mg. $C_{22}H_{18}O_4N_2$, MW 374, Schmelzpunkt: 108°C; 1H -NMR (Aceton- d_6): δ 9,90 (bs, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,48 (s, 1H),

8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,89 (dd, J = 2,1 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); IR: 3410 (OH), 3244 (NH), 1668, 1581 (C=O), 1494 (phenyl) cm^{-1} ; MS (ESI): 373 (M-H)⁻

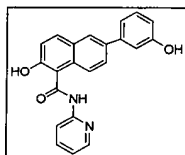
123. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphthamid (48)



[0215] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion der entsprechenden Methoxyverbindung (117 mg, 0,30 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (7 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 20%, 23 mg.

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$, MW 377, Schmelzpunkt, 265,6°C; $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 12,30 (bs, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 2,22 (s, 3H); IR: 3430, 3210, 2910, 2800, 1652, 1545, 1491 cm^{-1} ; MS (ESI): 378 (M+H)⁺

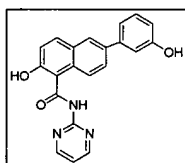
124. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-naphthamid (49)



[0216] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion der entsprechenden Methoxyverbindung (117 mg, 0,30 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (7 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 36%, 38 mg.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$, MW 356, Schmelzpunkt: 140°C; $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 9,79 (bs, 1H), 8,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,8 Hz, 6,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 6,86 (m, 1H); IR: 3400, 3260, 2925, 2364, 1647, 1576, 1465, 1434 cm^{-1} ; MS (ESI): 357 (M+H)⁺

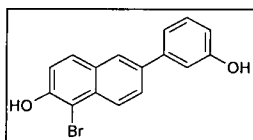
125. 2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyrimidin-2-yl)-1-naphthamid (50)



[0217] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion der entsprechenden Methoxyverbindung (117 mg, 0,30 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (7 eq), entsprechend der Methode G. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 56%, 60 mg.

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$, MW 357, Schmelzpunkt: 156°C; $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 9,90 (bs, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8 Hz, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,11 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H); IR: 3415, 3200, 1696, 1578, 1495, 1435 cm^{-1} ; MS (ESI): 358 (M+H)⁺

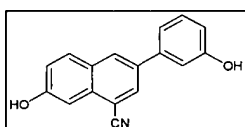
126. 1-Brom-6-(3-hydroxy-phenyl)-naphthalin-2-ol (52)



[0218] Die Verbindung wird dargestellt durch Reaktion von 1-Brom-2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin (500 mg, 1,46 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (7,3 ml, 7,3 mmol, 5 eq), entsprechend Methode G. Aufreinigung des Rohproduktes war nicht nötig. Das gewünschte Produkt wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (460 mg).

$C_{16}H_{11}BrO_2$; MW 314/316; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 0,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,83 (ddd, $J = 1,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD): 156,1, 145,8, 140,2, 136,3, 133,5, 132,8, 130,4, 129,5, 129,2, 121,9, 117,8, 117,4, 112,4; IR: 3222, 1595, 1583, 1448, 1207, 1187 $1/cm$; MS (ESI): 313/315 (M-H) $^-$

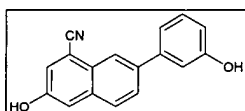
127. 7-Hydroxy-3-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthonitril (53)



[0219] 7-methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-1-naphthonitril (110 mg, 0,39 mmol, 1 eq) und Pyridiniumhydrochlorid (4,76 mmol, 12,2 eq) werden 3 h unter Reflux gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird mit HCl 1 N angesäuert, der resultierende Niederschlag filtriert und in einer kleinen Menge Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der entstehende Rückstand ist das gewünschte Produkt (Ausbeute 62%, 63 mg).

$C_{17}H_{11}NO_2$; MW 261; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 7/3): 0,31; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,30 (bs, 1H), 8,18 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H); IR: 3274, 2239, 1599, 1588 $1/cm$; MS (ESI): 260 (M-H) $^-$

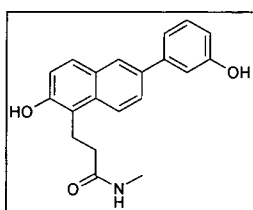
128. 3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthonitril (54)



[0220] 3-methoxy-7-(3-methoxyphenyl)-1-naphthonitril (100 mg, 0,35 mmol, 1 eq) und Pyridiniumhydrochlorid (492 mg, 4,3 mmol, 12,2 eq) werden 3 h unter Reflux gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird mit HCl 1 N angesäuert, der resultierende Niederschlag filtriert und in einer kleinen Menge Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der entstehende Rückstand ist das gewünschte Produkt (Ausbeute 64%, 58 mg).

$C_{17}H_{11}NO_2$; MW 261; R_f -Wert (Hexan/Ethylacetat 7/3): 0,21; 1H -NMR (CD_3OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (m, 1H); IR: 3413, 3293, 3204, 2362, 2240, 791, 781, 702 $1/cm$; MS (ESI): 260 (M-H) $^-$

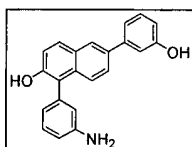
129. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalen-1-yl)-N-methylpropanamid (55)



[0221] (E)-3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-methylacrylamid wird mit Pd(OH)₂ in Ethanol/THF 2/1 1,5 ml unter Wasserstoffatmosphäre bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum einrotiert. Das gewünschte Produkt wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.

C₂₀H₁₉NO₃; MW 321; R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,6; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 2H); IR: 3272, 2951, 1611, 1494, 1278 1/cm; MS (ESI): 322 (M+H)⁺

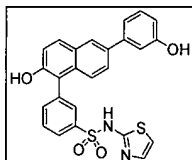
130. 1-(3-Aminophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (68)



[0222] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)benzenamin (1 g, 2,82 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (14,1 ml, 14,1 mmol, 5 eq), entsprechend der Methode G dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig, das gewünschte Produkt wurde nach Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute erhalten (922 mg).

C₂₂H₁₇NO₂; MW 327; R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 95/5): 0,5; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 2H), 6,75-6,73 (m, 1H); ¹³C-NMR (CD₃OD): 158,9, 152,4, 148,9, 143,9, 136,6, 134,6, 130,8, 130,2, 130,0, 126,5, 126,4, 126,3, 123,5, 122,1, 119,5, 119,4, 119,3, 115,7, 115,0, 114,8; IR: 3387, 3282 1/cm; MS (ESI): 326 (M-H)⁻

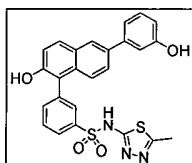
131. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzonsulfonamid (69)



[0223] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-(2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzonsulfonamid (75,3 mg, 0,15 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (14,1 ml, 14,1 mmol, 5 eq), entsprechend der Methode G dargestellt. Eine Aufreinigung mittels preparativer Dünnschichtchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 92,5/7,5 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 27%, 19 mg.

C₂₅H₁₈N₂O₄S₂; MW 474; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 7,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 6,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H); IR fehlt; MS (ESI): 473 (M-H)⁻

132. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzonsulfonamid (70)

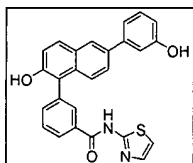


[0224] Die Verbindung wird durch Reaktion von 3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzonsulfonamid (0,28 mmol, 1 eq) mit Bortribromidlösung (2,8 ml, 2,8 mmol, 10 eq), entsprechend der Methode G dargestellt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 47%, 64 mg.

C₂₅H₁₉N₃O₄S₂; MW 489; ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H),

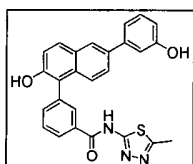
7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,81 (d, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H); IR: 3317, 1541, 1274 1/cm; MS (ESI): 490 (M+H)⁺

133. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)benzamid (71)



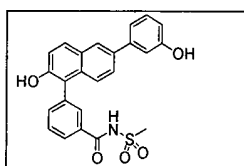
[0225] Zu 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)benzoesäure (79 mg, 0,22 mmol, 1 eq), welches unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml trockenem DME gelöst wird, wird Thionylchlorid 100 µl dazugegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach Einrotieren des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wird der Rückstand in trockenem DME gelöst und zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 2-Aminothiazol (22,2 mg, 0,22 mmol, 1 eq) in trockenem Dichlormethan getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 13%, 13 mg. C₂₆H₁₈N₂O₃S; MW 438; R_f-Wert (Hexan/Ethylacetat 1/1): 0,7; ¹H-NMR (CD₃OD + 3 Tropfen CDCl₃): δ 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,18 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H); IR: 3260, 1651, 1599, 1543, 1291 1/cm;

134. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid (72)



[0226] Zu 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)benzoesäure (220 mg, 0,62 mmol, 1 eq), welches unter Stickstoffatmosphäre in 5 ml trockenem DME gelöst wird, wird Thionylchlorid 600 µl dazugegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach Einrotieren des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wird der Rückstand in trockenem THF gelöst und zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (42,6 mg, 0,74 mmol, 1,2 eq) in trockenem Dichlormethan getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel einrotiert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit Dichlormethan/Methanol 95/5 als Eluent lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 47%, 132 mg. C₂₆H₁₉N₃O₃S; MW 453; R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 90/10): 0,7; ¹H-NMR (CDCl₃ + 3 Tropfen CD₃OD): δ 8,07-8,05 (m, 1H), 7,97-7,96 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,77 (ddd, J = 0,9 Hz, J = 2,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); IR: 3406, 1541, 1247 1/cm;

135. 3-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(methylsulfonyl)benzamid (90)

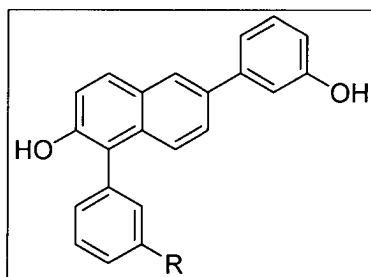


[0227] Die Verbindung wurde dargestellt durch zweistündiges Refluxieren von 3-(2-Methoxy-6-(3-methoxyphenyl)naphthalin-1-yl)-N-(methylsulfonyl)benzamid (80 mg, 0,17 mmol, 1 eq) mit Pyridiniumhydrochlorid (302 mg, 15 eq). Nach Abkühlen wurden 2 ml 1 N HCl dazugegeben und die Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer

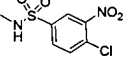
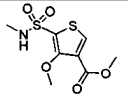
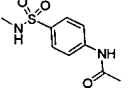
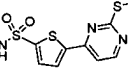
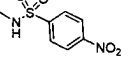
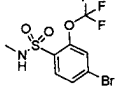
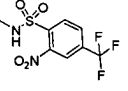
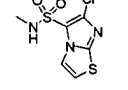
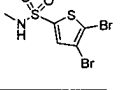
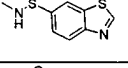
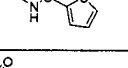
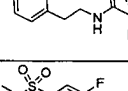
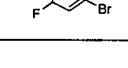
Aufreinigung mit 10% Methanol in Dichlormethan wurde die gewünschte Verbindung in 42% Ausbeute, 31 mg erhalten.

$C_{24}H_{19}NO_5S$, MW 433, 1H -NMR ($CD_3OD + 3$ Tropfen $CDCl_3$): δ 8,04-8,03 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 3,8$, $J = 8,8$, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 1,93 (s, 3H); IR: 3265, 1705, 1382, 1275 $1/cm$; MS (ESI): 432 (M-H)⁻

[0228] Die Verbindungen 73–89 wurden alle entsprechend der Methode H dargestellt. Sulfonylchlorid (1,2 eq) in 2 ml THF gelöst wird zu einer Lösung aus 1-(3-Aminophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)naphthalin-2-ol (25 mg, 0.05 mmol, 1 eq) und 55 mg polymer gebundenes Morpholin in 2 ml THF gegeben. Die Reaktionsmischungen werden 15 h bei RT gerührt. Danach wird zu allen Ansätzen eine Spatelspitze polymergebundenes DMAP dazugegeben und eine weitere Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsansätze zur Darstellung von Verbindung 75, 77, 81 wurden nach dieser Nacht wie folgt aufgearbeitet: Um überschüssiges Säurechlorid abzufangen, wurde eine Spatelspitze polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)-amin und zum Abfangen des überschüssigen Amins wurde eine Spatelspitze polymergebundenes Isocyanat eingesetzt. Nach Filtration und Eindampfen wurden diese Ansätze mittels preparativer HPLC aufgereinigt (Waters Fraktion Lynx Autopurification System, Varian Inertsil C18-Säule 50×21 mm, Partikelgröße 3 μm , Gradient mit isokratischer Endperiode, Lösungsmittel: Acetonitril, Wasser, Ameisensäure (0,01%) 0–100%). Die verbleibenden 12 Ansätze wurden über Nacht bei 60°C gerührt und danach in gleicher Weise wie die 5 Ansätze aufgearbeitet. Die Aufreinigung erfolgte in diesen Fällen über eine Combiflash-Anlage mit einem Gradienten Hexan/Ethylacetat 2/1 bis 1/1 als Eluent.



Verbindung	R	MW	Fläche ELSD (%)	MS Retenti- onszeit	Ausbeute [%]
73		518	100	5,88	31
74		507	100	6,14	35
75		512	99.54	5,94	76
76		492	90.12	5,78	84

77		546	100	6,12	83
78		561	100	5,90	19
79		524	99.2	5,43	32
80		597	100	6,15	22
81		512	98.93	5,95	84
82		629	100	6,50	66
83		580	97.93	6,25	18
84		547	93.1	5,78	24
85		628	95.93	6,42	21
86		524	100	5,68	42
87		473	100	5,81	45
88		606	100	5,92	43
89		581	99.73	6,23	32

Biologische Daten

1. 17 β -HSD1 Testassay:

[0229] Aus Sf9-Insektenzellen gewonnenes rekombinantes Protein (0,1 μ g/ml) wird mit 20 mM KH_2PO_4 pH 7,4, 30 nM ^3H -Estron und 1 mM NADPH für 30 min bei RT in Gegenwart des potentiellen Inhibitors in einer Konzentration von 1 μ M oder 100 nM inkubiert. Die Stocklösungen der Verbindungen werden in DMSO (Dimethylsulfoxid) hergestellt, so dass die Endkonzentration an DMSO in der Probe 1% beträgt. Nach der vorgeschriebenen Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von Trichloressigsäure (10% Endkonzentration) gestoppt. Die Proben werden in Microtiterplatten bei 400 rpm für 10 min zentrifugiert und die Überstände auf eine reverse Phase HPLC, ausgestattet mit einer Waters Symmetrie C18 Säule und Waters Sentry Guard Säule, gegeben. Der isokratische HPLC-Lauf wird bei RT mit einer Flussrate von 1 ml/min und Acetonitril/Wasser 48:52 als Eluent durchgeführt. Die Radioaktivität wurde mittels Packard Flow Scintillation Analyzer gemessen. Die Gesamtradioaktivität von Estron und Estradiol wurde mittels folgender Formel berechnet:

cpm Estradiol in Probe mit Inhibitor

$$\% \text{ Umsetzung} = 100 * \frac{(\text{cpm Estron in Probe mit Inhibitor}) + (\text{cpm Estradiol in Probe mit Inhibitor})}{\text{cpm Estradiol in Probe ohne Inhibitor}}$$

cpm Estradiol in Probe ohne Inhibitor

$$(\text{cpm Estron in Probe ohne Inhibitor}) + (\text{cpm Estradiol in Probe ohne Inhibitor})$$

[0230] Die prozentuale Hemmung wurde daraus wie folgt berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \% \text{ Umsetzung}$$

(cpm = counts per minute)

2. 17 β -HSD2 Testassay:

[0231] Aus Sf9-Insektenzellen gewonnenes rekombinantes Protein (0,1 μ g/ml) wird mit 20 mM KH₂PO₄ pH 7,4, 30 nM ³H-Estradiol und 1 mM NAD⁺ für 30 min bei RT in Gegenwart des potentiellen Inhibitors in einer Konzentration von 1 μ M oder 100 nM inkubiert. Die Stocklösungen der Verbindungen werden in DMSO hergestellt, so dass die Endkonzentration an DMSO in der Proben 1% beträgt. Nach der vorgeschriebenen Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von Trichloressigsäure (10% Endkonzentration) gestoppt. Die Proben werden in Microtiterplatten bei 400 rpm für 10 min zentrifugiert und die Überstände auf eine reverse Phase HPLC, ausgestattet mit einer Waters Symmetrie C18 Säule und Waters Sentry Guard Säule, gegeben. Der isokratische HPLC-Lauf wird bei RT mit einer Flussrate von 1 ml/min und Acetonitril/Wasser 48:52 als Eluent durchgeführt. Die Radioaktivität wurde mittels Packard Flow Scintillation Analyzer gemessen. Die prozentuale Hemmung wurde mittels der oben angegebenen Formeln berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle zusammengefasst.

Tab. 1: 17 β -HSD Testassay

Verbindung	HSD1 100 nM	HSD 1 μ M	HSD2 100 nM	HSD2 1 μ M
1	k.H.	k.H.	n.b	n.b
14	k.H.	k.H.	n.b	n.b
13	k.H.	k.H.	n.b	n.b
15	k.H.	k.H.	n.b	n.b
16	24,0	56,9	n.b	n.b
12	24,0	56,9	n.b	n.b
17	30,3	57,7	n.b	n.b
3	26	61	n.b	n.b
2	k.H.	k.H.	n.b	n.b
18	k.H.	k.H.	n.b	n.b
19	91,4	94,0	12,4	16,6
20	k.H.	k.H.	n.b	n.b
21	k.H.	k.H.	n.b	n.b
22	k.H.	k.H.	n.b	n.b
24	k.H.	k.H.	n.b	n.b
25	k.H.	k.H.	n.b	n.b
22	k.H.	k.H.	n.b	n.b
23	k.H.	k.H.	n.b	n.b
7	36,3	75,8	n.b	n.b
9	k.H.	18,5	n.b	n.b
10	k.H.	k.H.	n.b	n.b

11	k.H.	12,9	n.b	n.b
8	k.H.	k.H.	n.b	n.b
5	k.H.	k.H.	n.b	n.b
6	k.H.	k.H.	n.b	n.b
4	k.H.	31,6	n.b	n.b
26	14,3	41,7	n.b	n.b
27	k.H.	k.H.	n.b	n.b
28	k.H.	k.H.	n.b	n.b
29	k.H.	k.H.	n.b	n.b
30	k.H.	k.H.	n.b	n.b
31	k.H.	k.H.	n.b	n.b
32	k.H.	19,6	n.b	n.b
33	k.H.	k.H.	n.b	n.b
34	k.H.	13,6	n.b	n.b
35	k.H.	k.H.	n.b	n.b
36	k.H.	k.H.	n.b	n.b
37	k.H.	18	n.b	n.b
38	17	62	n.b	n.b
39	19,2	57,6	33,9	73,2
40	k.H.	60,4	28,1	76,9
55	k.H.	80,0	k.H.	35,8
41	21,8	76,3	k.H.	21,6
42	40,0	80,2	k.H.	16,3
43	20,5	69,9	k.H.	k.H.
44	27,8	62,4	n.b	n.b
51	28,8	73,4	n.b	n.b
45	k.H.	44,5	n.b	n.b
46	k.H.	53	n.b	n.b
47	43	70	n.b	n.b
48	n.b	68	n.b	24
49	37	84	n.b	n.b
50	k.H.	40	n.b	n.b
53	32,3	74,4	18	67
54	83,0	94,0	n.b	n.b
52	82,9	88,4	19	69
59	87,4	92,3	66,1	90,3
60	74,4	85,9	12,2	48,5
58	83,0	89,1	60,6	92,3
61	k.H.	22,1	15,5	51,7
56	76,2	89,4	22,1	77,2
57	82,9	92,6	k.H.	40,1
63	44,7	80,0	k.H.	34,2
68	74,1	87,3	k.H.	39,1
65	31,9	64,9	12,4	31,9
67	k.H.	62,3	24,2	68,0

62	85,9	89,2	24,3	67,2
66	35,1	81,5	24,1	63,6
64	88,1	90,8	31,1	71,3
71	66,4	74,7	n.b	n.b
72	62,2	74,0	n.b	n.b
90	16,5	77,3	n.b	n.b
69	87,0	96,3	24	71
70	82,2	n.b	n.b	n.b
89	68,0	78,2	n.b	n.b
88	76,8	82,4	n.b	n.b
73	71,2	80,5	n.b	n.b
74	46,4	78,0	n.b	n.b
75	72,8	78,9	n.b	n.b
76	62,1	79,7	n.b	n.b
77	73,2	79,9	n.b	n.b
78	63,7	79,2	n.b	n.b
79	73,8	80,2	n.b	n.b
80	64,7	79,4	n.b	n.b
81	71,5	82,9	n.b	n.b
82	40,5	78,4	n.b	n.b
83	49,8	78,1	n.b	n.b
84	66,3	79,3	n.b	n.b
85	54,5	77,7	n.b	n.b
86	71,6	80,9	n.b	n.b
87	71,7	80,6	n.b	n.b

k.H. = keine Hemmung (Hemmung unter 10%)

n.b. = nicht bestimmt

3. Estrogen-Rezeptor-Bindungsassay:

[0232] Die prozentuale Bindung der Verbindungen an den Estrogenrezeptor α und β wurden entsprechend der von Zimmermann et al. (Zimmermann, J. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 94:57-66 (2005)) beschriebenen Methode bestimmt. Es wurden geringfügige Änderungen vorgenommen, u. z. Bindungsinubation wurde 2 h bei RT unter Schütteln vorgenommen und nach Zugabe von Hydroxyl-Apaptit (HAP) für 15 min auf Eis inkubiert und alle 5 min gevortext. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Estrogen-Rezeptor-Bindungsassay

Verbindung	RBA ER α [%]	RBA ER β [%]
19	0,23	0,80
52	0,081	0,10
56	0,055	0,044
57	0,0013	0,020
58	0,022	0,024
60	0,0068	0,003
64	0,012	0,007
69	0,015	0,010
Estron	2,1	1,6
Estradiol	100	100

RBA: Relative Bindungsaffinität (Estradiol: 100%)

4. Bestimmung der IC₅₀ Werte:

[0233] Die Bestimmung der IC₅₀ Werte wurde mit aus humaner Plazenta isoliertem Enzym durchgeführt (Luu-The, V. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 55:581-587 (1995); Sam, K. M. et al., Drug Des. Discov., 15:157-180 (1997)). Die durch Aufarbeitung erhaltene mikrosomale Fraktion enthält das Enzym 17 β -HSD2, während in der cytosolischen Fraktion das für den Test benötigte 17 β -HSD1 zu finden ist. Zu diesem partiell gereinigten 17 β -HSD1 wird 20 mM KH₂PO₄ pH 7,4, 10 nM [³H] Estron/490 nM Estron, 500 μ M NADH und die zu testende Verbindung in verschiedenen Konzentrationen dazugegeben. Diese Lösung wird unter Schütteln 30 min bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mM HgCl₂ gestoppt. Nach Zugabe von 1 ml Diethylether und 10 min Schütteln werden die Proben für 5 min bei 6000 rpm zentrifugiert. Die Etherphase wird überführt und abgedampft. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und das darin enthaltene Estron/Estradiol-Gemisch mittels HPLC aufgetrennt und die Radioaktivität mittels Szintillationsmessung bestimmt. Mit Hilfe der so erhaltenen Werte ist es möglich, die Menge an transformiertem Estron und die prozentuale Hemmung zu berechnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Bestimmung der IC₅₀ Werte

Verbindung	17β-HSD1 IC ₅₀ (nM)	17β-HSD2 IC ₅₀ (nM)	Selektivität IC ₅₀ (HSD2)/IC ₅₀ (HSD1)
19	70	5641	80
42	500	4190	8
52	39	583	15
54	840	500	0,6
56	23	540	24
57	20	959	48
58	40	527	13
59	20	1160	58
60	90	2937	33
62	50	458	9
63	140	n.b	n.b
64	10	403	40
66	114	n.b	n.b
68	50	1760	44
69	7	601	87
70	30	195	6,5
71	60	n.b	n.b

n.b. = nicht bestimmt

5. CaCo-2 Assay:

[0234] Caco-2-Zellkultur- und Transportexperimente wurden gemäß Yee (Yee, S., Pharm. Res., 14:763-766 (1997)) durchgeführt, allerdings wurden geringfügige Modifikationen vorgenommen. Die Kultivierungszeiten wurden von 21 auf 10 Tage reduziert durch Erhöhung der Aussaatdichte von $6,3 \cdot 10^4$ auf $1,65 \cdot 10^5$ Zellen pro Napf. Vier Referenzverbindungen (Atenolol, Testosteron, Ketoprofen und Erythromycin) wurden in jedem Assay zur Validierung der Transporteigenschaften der Caco-2-Zellen herangezogen. Die Anfangskonzentration der Verbindungen im Donorkompartiment war $50 \mu\text{M}$ (in Puffer mit 1% Ethanol oder DMSO). Nach 60, 120 und 180 min wurden Proben von der Akzeptorseite entnommen und nach 0 und 180 min von der Donorseite. Zu Glykoprotein-P-(P-gp)-Studien wurden bidirektionale Experimente durchgeführt. Es wurde die absorptive und sekretorische Permeabilität ($P_{\text{app(a-b)}}$ und $P_{\text{app(b-a)}}$) bestimmt. Hierzu wurde Erythromycin als Substrat verwendet und Verapamil als Inhibitor von P-gp. Jedes Experiment wurde dreimal durchgeführt. Die Integrität des Monolagers wurde mittels TEER (transepithelialer elektrischer Widerstand) und für jeden Assay die Permeabilität mittels Lucifer Gelb bestimmt. Alle Proben der Caco-2-Transport-Experimente wurden mittels LC/MS/MS nach Verdünnung mit Puffer (1:1 mit 2% Essigsäure) analysiert. Der apparente Permeabilitätskoeffizient (P_{app}) wurde mittels der nachfolgend aufgeführten Formel (1) berechnet, wobei dQ/dt die Wiederfindungsrate der Masse im Akzeptorkompartiment widerspiegelt, A die Oberfläche der Transwellmembran und c_0 die Anfangskonzentration im Donorkompartiment. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

$$P_{\text{app}} = \frac{dQ}{dt \cdot A \cdot c_0} \quad (1)$$

Tab. 4: CaCo-2 Assay

Verbindung	basolaterale Endkonzentration [$\mu\text{M} \pm \text{SD}$]	P_{app} -Werte [$\times 10^6 \text{ cm/s}$]	mass balance [% $\pm \text{SD}$]	Permeabilität
19	$6,5 \pm 0,2$	8,9	$37,5 \pm 3,0$	mittel
42	$1,1 \pm 0,1$	1,5	$7,6 \pm 0,5$	mittel
54	$3,7 \pm 0,3$	4,4	$30,5 \pm 3,1$	mittel
59	$11,0 \pm 0,5$	13,8	$29,9 \pm 2,4$	hoch
68	$13,9 \pm 0,8$	16,4	$52,7 \pm 3,6$	hoch
70	$0,9 \pm 0,08$	1,5	$23,0 \pm 2,3$	mittel

6. Test auf metabolische Stabilität

[0235] LC-MS: Als Startlösung für die durchgeführte LC-MS wurde eine 1 mg/ml Lösung in Acetonitril verwendet, die mit einer Mischung aus Acetonitril und 10 mM Ammoniumacetat/0.1% Ameisensäure (1:1, V:V) bis zu einer Endkonzentration von 10 $\mu\text{g/ml}$ verdünnt wurde. Full scan Massenspektren wurden im positiven Modus aufgenommen. Charakteristische Fragmente wurden unter Verwendung folgender Parameter aufgenommen: 350°C Temperatur der Ionenquelle, 3,8 kV Kapillarspannung, 0,8 mbar Argon.

[0236] Metabolische Stabilität: Die Stocklösungen (10 mM in ACN) werden verdünnt, so dass Arbeitskonzentrationen in 20% ACN erhalten wurden, die um das 10fache höher sind als die Inkubationskonzentrationen der Verbindungen. Der Assay wurde mit Lebermicrosomen von Ratten durchgeführt.

[0237] Die Inkubationslösung (180 μl) besteht aus 90 μl einer mikrosomalen Suspension aus 0,33 mg/ml Protein in Phosphatpuffer 100 mM pH 7,4 mit 90 μl NADP-regenerierendem System (NADP: 1 mM, Glucose-6-phosphat 5 mM, Glucose-6-phosphat dehydrogenase: 5 U/ml, MgCl_2 5 mM).

[0238] Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 μl der zu testenden Verbindung in 20% ACN zu der bei 37°C preinkubierten Mikrosomen/Puffer Mischung gestartet. 200 μl Probenlösung werden nach 0, 15, 30 und 60 Minuten entnommen und einer ACN Präzipitation unterzogen. Die Isolierung der Verbindungen erfolgt durch Zugabe von 200 μl ACN, welches den internen Standard (1 μM) enthält zu 200 μl Probenlösung und Kalibrierungsstandard. Nach 10 s Schütteln und Zentrifugation bei 4000 g wird ein Aliquot des Überstandes der LC-MS/MS zugeführt. Es werden zwei Kontrollen mitlaufen gelassen, und zwar eine Positivkontrolle mit 7-Ethoxycoumarin als Referenz zur Kontrolle der Mikrosomenenzymaktivität und eine Negativkontrolle, bei der Mikrosomen benutzt werden, die für 25 Minuten erhitzt wurden ohne regenerierendes System, um sicher zu stellen, dass der Substanzverlust tatsächlich auf Metabolisierung zurückgeht.

[0239] Die Menge an Verbindung einer Probe wird ausgedrückt als prozentualer Anteil der verbleibenden Verbindung im Vergleich zum Zeitpunkt $t = 0$ (100%). Der prozentuale Anteil wird gegen die Zeit aufgetragen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Test auf metabolische Stabilität:

Verbindung	Slope (-k)	Korrelation (R ²)	Linearityrange (min)	Halbwertszeit (min)	Intrinsische clearance (µl/min/mg protein)
59	-0,051	0,991	0-30	13,6	339,5
19	-0,055	0,996	0-30	12,6	366,9
62	-0,014	0,985	0-30	49,8	92,8
70	-0,002	0,923	0-30	449,8	10,3
Diazepam	-0,017	0,994	0-30	40,77	113,3
Diphenhydramin	-0,102	0,999	0-30	6,80	679,6

7. Hemmung von P450 Enzymen

[0240]

Tab. 6: Endkonzentrationen im P450 screening Assay

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP C19	CYP2D6	CYP3A4
Substrate	CEC 5 µM	EFC 2,5 µM	MFC 75 µM	CEC 25 µM	AMMC 1,5 µM	BFC 50 µM
Gebildete Metabolite	CHC	HFC	HFC	CHC	AHMC	HFC
NADP ⁺	1,3 mM	1,3 mM	1,3 mM	1,3 mM	8,2 µM	1,3 mM
Glucose-6-Phosphate	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
MgCl ₂ ·6H ₂ O	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase	0,4 U/ml	0,4 U/ml	0,4 U/ml	0,4 U/ml	0,4 U/ml	0,4 U/ml
PO ₄ ³⁻ , pH 7.4	100 mM	100 mM	25 mM	50 mM	100 mM	200 mM
Enzym	2,5 pmol/ml	5 pmol/ml	5 pmol/ml	2,5 pmol/ml	7,5 pmol/ml	15 pmol/ml
Positivkontrolle	Furafyllin	Tranilcypromin	Sulfaphenazol	Tranilcypromin	Quinidin	Ketoconazol
(highest conc.)	100 µM	125 µM	10 µM	100 µM	0,5 µM	5 µM
Testkonz. Verbindungen	2 µM 20 µM	5 µM 50 µM	0,3 µM 3 µM	2 µM 20 µM	0,02 µM 0,2 µM	0,05 µM 0,5 µM

Abkürzungen: CEC 3-Cyano-7-ethoxycoumarin, MFC 7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin, AMMC 3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin, BFC 7-benzyloxy-trifluoromethyl coumarin, CHC 3-Cyano-7-hydroxycoumarin, HFC 7-Hydroxytrifluoromethyl coumarin, EFC 7-Ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin und AHMC 3-[2-(N,N-diethyl-amino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin.

[0241] P450 Inhibitionsassay: Der Assay wird in 96-well Platten durchgeführt. Die zu testenden Verbindungen

werden in Acetonitril in einer Konz. von 50 mM gelöst, wobei die Löslichkeit der Verbindungen durch Zugabe von 3% (v/v) 1 N HCl bei Bedarf erhöht werden kann. Für die Bestimmung der IC₅₀-Werte wird die 50 mM Stocklösung im ersten Napf um das 50fache verdünnt, gefolgt von einer 1:3 Verdünnung von Napf 1 bis Napf 8. Für CYP1A2 wird eine 1 mM Stocklösung verwendet. Es wird ein Cofaktor-Mix verwendet, bestehend aus einem NADP⁺-regenerierendem System und einem Cofaktor-Acetonitril-Mix. Die Endkonzentration an Acetonitril beträgt 1%.

[0242] Nach 10 min Preinkubation bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe der vorgewärmten Enzym/Substrat-Mischung gestartet. Die Inkubation der 200 µl/Napf erfolgt bei 37°C für 15 min. Die Reaktion wird durch Zugabe von 75 µl/Napf Stopplösung, bestehend aus 60% Acetonitril und 40% 0.1 M Tris, pH 9 gestoppt.

[0243] Fluoreszenzmessung: Die fluoreszierenden Metaboliten wurden mittels Wallac Victor bestimmt. Anregungs- und Emissionswellenlänge sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tab. 7: Anregungs- und Emissionswellenlängen

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP C19	CYP2D6	CYP3A4
Metabolite	CHC	HFC	HFC	CHC	AHMC	HFC
Anregungs- wellenlänge	405 nm	409 nm	405 nm	405 nm	380 nm	405 nm
Emissions- wellenlänge	460 nm	530 nm	535 nm	460 nm	460 nm	535 nm

[0244] IC₅₀ Berechnung: Die Berechnung des IC₅₀ Werts erfolgte nach der nachfolgenden Formel (2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

$$IC_{50} = \frac{(50\% - Low\%Inhibition)}{(High\%Inhibition - Low\%Inhibition)} \times (HighConc. - LowConc.) + LowConc. \quad (2)$$

Tab. 8: IC₅₀-Werte [µM] der Testverbindungen und Kontrollinhibitoren für die CYP Enzyme

IC ₅₀ (Mittelwert ± SD) [µM]						
Isoenzym	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
59	0,014 ± 0,00	5,34 ± 0,391	0,15 ± 0,03	0,88 ± 0,03	22,90 ± 1,85	0,221 ± 0,002
19	3,99 ± 0,25	13,4 ± 0,45	1,05 ± 0,02	7,54 ± 0,51	32,56 ± 0,72	1,58 ± 0,04
62	10,45 ± 0,29	10,4 ± 0,14	1,25 ± 0,07	0,680 ± 0,056	40,00 ± 0,08	1,07 ± 0,05
54	0,259 ± 0,010	Eigenfl, 405 nm	0,224 ± 0,002	1,21 ± 0,19	Eigenfl, 405 nm	2,05 ± 0,18
70	37,50 ± 0,786	13,60 ± 1,08	0,03 ± 0,00	8,83 ± 0,49	39,35 ± 0,14	2,25 ± 0,12
Positivkont- rolle	Furafyllin	Tranlycypro- min	Sulfaphena- zol	Tranlycypro- min	Quinidin	Ketoconazol
IC ₅₀	3,04	6,96	0,250	3,04	0,011	0,054
[µM]	± 0,08	± 0,025	± 0,027	± 0,17	± 0,001	± 0,001

8. In vivo Pharmakokinetik (Ratte)

[0245] Einzelapplikation: Nach peroraler Gabe der Verbindungen 68 bzw. 59 an adulte männliche Wistar-Ratten (n jeweils 5; Vehikel: Labrasol/Wasser 1/1) wurden die Plasma-Profile mittels LC-MS/MS ermittelt. Die erhaltenen Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Einzelapplikation an männliche Wistar-Ratten

Parameter	Verbindung	
	68	59
Dose (mg/kg)	50	50
$C_{\max \text{ obs}}$ (ng/kg)	44,1	15,7
C_z (ng/kg)	13,5	18,0
$t_{\max \text{ obs}}$ (h)	2,0	2,0
t_z (h)	8,0	8,0
$t_{1/2z}$ (h)	1,59	1,54
AUC_{0-tz} (ng·h/ml)	336,7	203,4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	336,7	203,4

$C_{\max \text{ obs}}$ höchste gemessene Konzentration
 C_z letzte analytisch quantifizierbare Konzentration
 $t_{\max \text{ obs}}$ Zeit bis zum Erreichen der höchsten gemessenen Konzentration
 t_z Zeit bis zur Entnahme der letzten Probe mit analytisch quantifizierbarer Konzentration
 $t_{1/2z}$ Halbwertszeit (bestimmt aus der Steigung des abfallenden Teils der Konzentrations-Zeit-Kurve)
 AUC_{0-tz} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zur Zeit t_z
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, extrapoliert bis ∞

[0246] Cassette-dosing-Verfahren: Die Verbindungen 19, 56, 57, 64 und 68 (als Referenz) wurden als im Cassette-dosing-Verfahren adulten männlichen Wistar-Ratten ($n = 4$) peroral verabreicht (Vehikel: Labrasol/Wasser 1/1). Die Plasma-Profile wurden mittels LC-MS/MS ermittelt. Die erhaltenen Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Cassette-dosing mit männlichen Wistar-Ratten

Parameter	Verbindung				
	68	19	56	57	64
Dose (mg/kg)	10	10	10	10	10
$C_{\max \text{ obs}}$ (ng/kg)	43,2	2226,5	860,5	843,7	110,0
C_z (ng/kg)	0,38	159,06	114,57	557,27	66,58
$t_{\max \text{ obs}}$ (h)	2,0	6,0	4,0	6,0	2,0
t_z (h)	24,0	24,0	24,0	10,0	10,0
$T_{1/2z}$ (h)	2,4	4,4	5,9	0,9	1,1
AUC_{0-tz} (ng·h/ml)	539,0	29693,8	11701,5	10680,6	1331,6
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	540,3	30698,0	12669,3	10680,6	1331,6

Legende siehe Tab. 9.

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

- WO 2006/003012 [0029]
- US 2006/652461 [0029]
- WO 2005/047303 [0029]
- US 2005/0228038 [0033]
- US 2005/038053 [0036]
- WO 2004/110459 [0036]
- WO 2005/014551 [0037]
- WO 2003/051805 [0037, 0038, 0041]
- WO 2006/045096 [0038]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

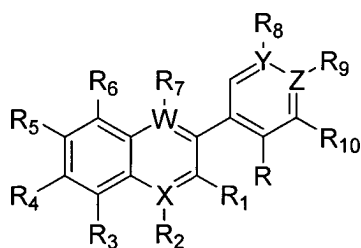
- Deroo, B. J. et al., J. Clin. Invest., 116:561-570 (2006) [0002]
- Fernandez, S. V. et al., Int. J. Cancer, 118:1862-1868 (2006) [0002]
- Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001) [0003]
- Gangloff, A. et al., Biochem. J., 356:269-276 (2001) [0003]
- Labrie, C. et al., Endocrinology, 123:1412-1417 (1988) [0003]
- Labrie, F. et al., Ann. Endocrinol. (Paris), 56:23-29 (1995) [0003]
- Labrie, F. et al., Horm. Res., 54:218-229 (2000) [0003]
- Bulun, S. E. et al. [0004]
- J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001) [0004]
- Miyoshi, Y. et al., Int. J. Cancer, 94:685-689 (2001) [0004]
- Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001) [0005]
- Miyoshi, Y. et al., Int. J. Cancer, 94:685-689 (2001) [0005]
- Gunnarsson, C. et al., Cancer Res., 61:8448-8451 (2001) [0005]
- Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155 (2003) [0005]
- Vihko, P. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 83:119-122 (2002) [0005]
- Vihko, P. et al., Mol. Cell. Endocrinol., 215:83-88 (2004) [0005]
- Santner, S. J. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 59:29-33 (1984) [0006]
- Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155 (2003) [0007]
- Urdl, W., J. Reproduktionsmed. Endokrinol., 3:24-30 (2006) [0007]
- Leyendecker, G. et al., Hum. Reprod., 17:2725-2736 (2002) [0007]
- Meyer, R., Zentralbl. Gynäkol., 43:745-750 (1919) [0008]
- Nap, A. W. et al., Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 18:233-244 (2004) [0008]
- Halme, J. et al., Obstet. Gynecol., 64:151-154 (1984) [0009]
- Sampson, J., Boston Med. Surg. J., 186:445-473 (1922) [0009]
- Sampson, J., Am. J. Obstet. Gynecol., 14:422-469 (1927) [0009]
- Bulun, S. E. et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 79:19-25 (2001) [0010]
- Kitawaki, J., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 83:149-155 (2003) [0010]
- Karger, O. et al., Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 83:699-706 (2004) [0010]
- Zeitoun, K. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 83:4474-4480 (1998) [0010]
- Urdl, W., J. Reproduktionsmed. Endokrinol., 3:24-30 (2006) [0012]
- Fagotti, A. et al., Hum. Reprod. 19:393-397 (2004) [0012]
- Hayes, E. C. et al., Obstet. Gynecol. Surv., 57:768-780 (2002) [0012]
- Dogne, J. M. et al., Curr. Pharm. Des., 12:971-975 (2006) [0012]
- Rice, V.; Ann. NY Acad. Sci., 955:343-359 (2001) [0012]
- Soysal, S. et al., Hum. Reprod., 19:160-167 (2004) [0012]
- Nicholls, P. J., Pharm. J., 259:459-470 (1997) [0014]
- Coulson, C., Steroid biosynthesis and action, 2nd edition, 95-122 (1994) [0014]
- Lower, E. et al., Breast Cancer Res. Treat., 58:205-211 (1999) [0014]
- Paepke, S. et al., Onkologie, 26 Suppl., 7:4-10 (2003) [0016]
- Holzgrabe, U., Pharm. Unserer Zeit, 33:357-359 (2004) [0017]

- Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004) [\[0017\]](#)
- Sexton, M. J. et al., *Prim Care Update Ob Gyns*, 8:25-30 (2001) [\[0017\]](#)
- Goss, P. E. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5717-5723 (2004) [\[0017\]](#)
- Nunez, N. P. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5375-5380 (2004) [\[0017\]](#)
- Goss, P. E. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5717-5723 (2004) [\[0018\]](#)
- Goss, P. E. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5717-5723 (2004) [\[0018\]](#)
- Nunez, N. P. et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5375-5380 (2004) [\[0018\]](#)
- Geisler, J. et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 57:53-61 (2006) [\[0018\]](#)
- Howell, A. et al., *Lancet*, 365:60-62 (2005) [\[0018\]](#)
- Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004) [\[0019\]](#)
- Abul-Hajj, Y. J. et al., *Steroids*, 33:205-222 (1979) [\[0019\]](#)
- Lipton, A. et al., *Cancer*, 59:779-782 (1987) [\[0019\]](#)
- Perel, E. et al., *J. Steroid. Biochem.*, 29:393-399 (1988) [\[0019\]](#)
- Santner, S. J. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59:29-33 (1984) [\[0019\]](#)
- Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004) [\[0019\]](#)
- Ciobanu, L. C. et al., *Cancer Res.*, 63:6442-6446 (2003) [\[0020\]](#)
- Hanson, S. R. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43:5736-5763 (2004) [\[0020\]](#)
- Hanson, S. R. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43:5736-5763 (2004) [\[0020\]](#)
- Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003) [\[0021\]](#)
- Allan, G. M. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:204-207 (2006) [\[0021\]](#)
- Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997) [\[0021\]](#)
- Sawicki, M. W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 96:840-845 (1999) [\[0021\]](#)
- Vihko, P. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 171:71-76 (2001) [\[0021\]](#)
- Miettinen, M. et al., *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 5:259-270 (2000) [\[0021\]](#)
- Payne, A. H. et al., *Endocr. Rev.*, 25:947-970 (2004) [\[0022\]](#)
- Peltoketo, H. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 23:1-11 (1999) [\[0022\]](#)
- Suzuki, T. et al., *Endocr. Relat. Cancer*, 12:701-720 (2005) [\[0022\]](#)
- Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997) [\[0022\]](#)
- Mindnich, R. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 218:7-20 (2004) [\[0023\]](#)
- Lukacik, P. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:61-71 (2006) [\[0023\]](#)
- Suzuki, T. et al., *Endocr. Relat. Cancer*, 12:701-720 (2005) [\[0023\]](#)
- Luu-The, V., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 76:143-151 (2001) [\[0023\]](#)
- Ghosh, D. et al., *Structure*, 3:503-513 (1995) [\[0023\]](#)
- Kissinger, C. R. et al., *J. Mol. Biol.*, 342:943-952 (2004) [\[0023\]](#)
- Zhou, M. et al., *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.*, 58:1048-1050 (2002) [\[0023\]](#)
- Geissler, W. M. et al., *Nat. Genet.*, 7:34-39 (1994) [\[0023\]](#)
- 17 β -HSD4 (van Grunsven, E. G. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 95:2128-2133 (1998) [\[0023\]](#))
- 17 β -HSD8 (Maxwell, M. M. et al., *J. Biol. Chem.*, 270:25213-25219 (1995) [\[0023\]](#))
- 17 β -HSD10 (Kissinger, C. R. et al., *J. Mol. Biol.*, 342:943-952 (2004) [\[0023\]](#))
- He, X. Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 274:15014-15019 (1999) [\[0023\]](#)
- He, X. Y. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 229:111-117 (2005) [\[0023\]](#)
- He, X. Y. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 87:191-198 (2003) [\[0023\]](#)
- Yan, S. D. et al., *Nature*, 389:689-695 (1997) [\[0023\]](#)
- Gangloff, A. et al., *Biochem. J.*, 356:269-276 (2001) [\[0024\]](#)
- Jornvall, H. et al., *Biochemistry*, 34:6003-6013 (1995) [\[0024\]](#)
- Langer, L. J. et al., *J. Biol. Chem.*, 233:583-588 (1958) [\[0024\]](#)
- Alho-Richmond, S. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:208-213 (2006) [\[0024\]](#)
- Luu-The, V., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 76:143-151 (2001) [\[0025\]](#)
- Labrie, F. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 25:1-16 (2000) [\[0025\]](#)
- Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997) [\[0025\]](#)
- Penning, T. M., *Endocr. Rev.*, 18:281-305 (1997) [\[0025\]](#)
- Jarabak, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 237:345-357 (1962) [\[0025\]](#)
- Labrie, F., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 78:C113-118 (1991) [\[0025\]](#)
- Poirier, D., *Curr. Med. Chem.*, 10:453-477 (2003) [\[0025\]](#)
- Poulin, R. et al., *Cancer Res.*, 46:4933-4937 (1986) [\[0025\]](#)
- Betz, G., *J. Biol. Chem.*, 246:2063-2068 (1971) [\[0025\]](#)
- Neugebauer, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, submitted (2005) [\[0025\]](#)
- Labrie, F. et al., *Steroids*, 62:148-158 (1997) [\[0026\]](#)
- Alho-Richmond, S. et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, 248:208-213 (2006) [\[0026\]](#)
- Labrie, F. et al., *Steroids*, 62:148-158 (1997) [\[0026\]](#)

- Nahoum, V. et al., *Faseb. J.*, 17:1334-1336 (2003) [\[0026\]](#)
- Labrie, F. et al., *J. Mol. Endocrinol.*, 25:1-16 (2000) [\[0027\]](#)
- Bulun, S. E. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 79:19-25 (2001) [\[0027\]](#)
- Miyoshi, Y. et al., *Int. J. Cancer*, 94:685-689 (2001) [\[0027\]](#)
- Kitawaki, J., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 83:149-155 (2003) [\[0027\]](#)
- Pasqualini, J. R., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654:123-143 (2004) [\[0027\]](#)
- Vihko, P. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 171:71-76 (2001) [\[0027\]](#)
- Miettinen, M. et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 57:175-182 (1999) [\[0027\]](#)
- Sasano, H. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81:4042-4046 (1996) [\[0027\]](#)
- Yoshimura, N. et al., *Breast Cancer Res.*, 6:R46-55 (2004) [\[0027\]](#)
- Miettinen, M. et al., *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 5:259-270 (2000) [\[0027\]](#)
- Poirier, D., *Curr. Med. Chem.*, 10:453-477 (2003) [\[0029\]](#)
- Allan, G. M. et al., *J. Med. Chem.*, 49:1325-1345 (2006) [\[0029\]](#)
- Deluca, D. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 248:218-224 (2006) [\[0029\]](#)
- Qiu, W. et al., *FASEB J.*, 16:1829-1830 (2002) [\[0030\]](#)
- online: doi 10.1096/fj.02-0026fje [\[0030\]](#)
- Verbindung B (Lawrence, H. R. et al., *J. Med. Chem.*, 48:2759-2762 (2005) [\[0031\]](#)
- Cushman, M. et al., *J. Med. Chem.*, 38:2041-2049 (1995) [\[0031\]](#)
- Leese, M. P. et al., *J. Med. Chem.*, 48:5243-5256 (2005) [\[0031\]](#)
- Makels, S. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 217:310-316 (1998) [\[0033\]](#)
- Makels, S. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 208:51-59 (1995) [\[0033\]](#)
- Brooks, J. D. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 94:461-467 (2005) [\[0033\]](#)
- Nogowski, L., *J. Nutr. Biochem.*, 10:664-669 (1999) [\[0033\]](#)
- Brown, W. M. et al., *Chem. Biol. Interact.*, 143-144, 481-491 (2003) [\[0033\]](#)
- Poirier, D., *Curr. Med. Chem.*, 10:453-477 (2003) [\[0034\]](#)
- Jarabak, J. et al., *Biochemistry*, 8:2203-2212 (1969) [\[0035\]](#)
- Messinger, J. et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 248:192-198 (2006) [\[0036\]](#)
- Cassebaum, H., *Chemische Berichte*, 90:2876-2888 (1957) [\[0037\]](#)
- Mewshaw, R. E. et al., *J. Med. Chem.*, 48:3953-3979 (2005) [\[0037\]](#)
- Shunk, C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 71:3946-3950 (1949) [\[0037\]](#)
- Tao, B. et al., *Tetrahedron Letters*, 43:4955-4957 (2002) [\[0037\]](#)
- Hey, D. et al., *J. Chem. Soc.*, 374-383 (1940) [\[0037\]](#)
- Mewshaw, R. et al., *J. Med. Chem.* 48:3953-3979 (2005) [\[0038\]](#)
- Eichinger, K. et al., *Synthesis*, 8:663-664 (1991) [\[0039\]](#)
- Nasipuri, D. et al., *J. Chem. Soc. [Section] D: Chemical Communications*, 13:660-661 (1971) [\[0039\]](#)
- Cacchi, S. et al., *Tetrahedron*, 52:10225-10240 (1996) [\[0039\]](#)
- Kaslow, C. et al., *J. Org. Chem.*, 23:271-276 (1958) [\[0039\]](#)
- Ma, Z. Z. et al., *Phytochemistry*, 53:1075-1078 (2000) [\[0039\]](#)
- Kamenikova, L., *Folia Pharmaceutica (Prag)*, 4:37-71 (1982) [\[0039\]](#)
- *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 3953-3979 [\[0094\]](#)
- Zimmermann, J. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 94:57-66 (2005) [\[0232\]](#)
- Luu-The, V. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 55:581-587 (1995) [\[0233\]](#)
- Sam, K. M. et al., *Drug Des. Discov.*, 15:157-180 (1997) [\[0233\]](#)
- Yee, S., *Pharm. Res.*, 14:763-766 (1997) [\[0234\]](#)

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindungen mit der Struktur (I)



(I)

worin

W, X, Y und Z unabhängig voneinander -C= oder -N= sind,

R H, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Alkylsulfanyl ist,

R₁ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₂ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls X -N= ist, abwesend ist,

R₃ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R', oder -SOR' ist,

R₄ H oder OH ist,

R₅ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₆ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₇ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls W -N= ist, abwesend ist,

R₈ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls Y -N= ist, abwesend ist,

R₉ H, OH, CN, COOH oder CH₂OH ist, oder, falls Z -N= ist, abwesend ist, und

R₁₀ H, OH, CN, COOH, CH₂OH, NO₂ oder NH₂ ist,

jedoch mit der Massgabe, dass wenigstens einer von R₈ und R₁₀ OH oder COOH ist,

R' Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R'' Alkylen, Arylen oder Heteroarylen ist,

die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste in R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R' und R'' mit 1 bis 5 Resten R''' substituiert sein können und wobei die Reste R''' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, OH, CN, Alkyl, Alkoxy, halogeniertes Alkyl, halogeniertes Alkoxy, Alkylsulfanyl, Arylsulfanyl, Heteroarylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl (wobei diese Aryl- und Heteroarylreste optional bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalkoxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂ und -N(R₁₁)₂ aufweisen können), -Niederalkylen-NHSO₂R''''', -Niederalkylen-SO₂NHR''''', -Niederalkylen-NHCOR''''', -Niederalkylen-CONHR''''', -Niederalkylen-COOR''''', (wobei R'''' optional halogeniertes Niederalkyl, optional halogeniertes Niederalkoxy, Aryl oder Heteroaryl ist), -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂ und -N(R₁₁)₂,

die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylenreste in R, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R' und R'' mit 1 bis 3 Resten substituiert sein können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalkoxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, -COOR₁₁, -CH₂OH, -NO₂ und N(R₁₁)₂, und

R₁₁ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus H und Niederalkyl oder zwei Reste R₁₁ gemeinsam mit dem verknüpfenden N-Atom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, und pharmakologisch akzeptable Salze derselben,

zur Behandlung und Prophylaxe von hormonabhängiger Erkrankungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei in der die Verbindung der Formel (I)

- (i) zumindest zwei der Variablen W, X, Y und Z -C= sind, bevorzugt zumindest drei der Variablen W, X, Y und Z -C= sind; und/oder
- (ii) R₄ H, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Niederalkylsulfanyl ist; und/oder
- (iii) einer der Reste R₃ und R₅ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist (wobei R' und R'' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ebenso wie die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste mit 1 bis 3 Resten R''' substituiert sein können und R''' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat), und der andere der beiden Reste R₃ und R₅, ebenso wie die Reste R₁, R₂, R₆ und R₇ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Halogen, OH, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -COOR', -OOCR', CHNR', -SO₂R' und -SOR' (wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist); und/oder
- (iv) R₈ H, Halogen, OH, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -COOR', -OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist (wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist); und/oder
- (v) R₉ H, CN, COOH oder CH₂OH ist, oder, falls Z -N= ist, abwesend ist; und/oder
- (vi) R₄ OH ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei

- (i) W, X, Y und Z -C= sind oder einer von W und X -N= ist und der andere, ebenso wie Y und Z, -C= ist; und/oder
- (ii) R₃ ausgewählt ist aus H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' und -SOR' ist, vorzugsweise Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' und -SOR' ist (wobei R' und R'' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ebenso wie die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste mit 1 bis 3 Resten R''' substituiert sein können und R''' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat);
- (iii) R₁, R₂, R₅, R₆ und R₇ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Halogen, OH, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', SO₂R' und -SOR' (wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist), vorzugsweise H, F, Cl, CN, Niederalkyl oder Niederalkoxy ist; und/oder
- (iv) R₈ H, Halogen, OH, CN, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylsulfanyl, -NHSO₂R', -SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -SO₂R' oder -SOR' ist (wobei R' Niederalkyl, Phenyl oder Pyridinyl ist), vorzugsweise H, F, Cl, OH, CN, COOH, Niederalkyl oder Niederalkoxy ist; und/oder
- (v) R₁₀ H, OH, CN, COOH oder CH₂OH ist; und/oder,
- (vi) wenigstens einer von R₈ und R₁₀ OH ist.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei

W, X, Y und Z -C= sind oder einer von W und X -N= ist und der andere, ebenso wie Y und Z, -C= ist, R, R₁, R₅, R₇ und R₉ H sind,

R₄ und wenigstens einer von R₈ und R₁₀ OH ist und

R₂, R₃, und R₆ unabhängig voneinander die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben, vorzugsweise

W, X, Y und Z -C= sind,

R, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ und R₉ H sind,

R₄ OH ist,

einer von R₈ und R₁₀ OH ist und der andere H ist und

R₃ Aryl, Heteroaryl, -R''-NHSO₂R', -R''-SO₂NHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -R''-COOR' und -R''-OOCR', wobei R' Aryl oder Heteroaryl und R'' Arylen oder Heteroarylen ist und die Aryl- und Heteroarylenreste einen Substituenten R''' wie in Anspruch 1 definiert tragen können, wobei besonders bevorzugt ist, wenn R'' eine 1,3-Arylen- oder 1,3-Heteroarylenverknüpfung aufweisen oder wenn R₃ Aryl oder Heteroaryl ist, sich der Substituent R''' in meta-Position, relativ zu der Verknüpfung von R₃ mit dem zentralen Bicyclus, befindet.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung mit der Struktur (I) ausgewählt ist aus den folgenden Verbindungen:

3-(2-Naphthyl)-phenol (3),

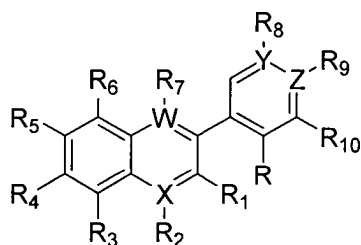
3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)pyridin (4),

3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)benzoesäure (7),
4-(6-Hydroxy-2-naphthyl)benzoesäure (8),
N-[3-(6-Hydroxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (9),
6-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-2-naphthol (10),
6-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]-2-naphthol (11),
2-(3-Hydroxyphenyl)chinolin-6-ol (12),
3-(Chinolin-3-yl)phenol (13),
3-(4-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (15),
3-(3-Hydroxyphenyl)chinolin-7-ol (16),
5-(6-Hydroxynaphthalin-2-yl)pyridin-3-ol (17),
6-(2-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (18),
6-(3-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (19),
6-(4-Hydroxyphenyl)-2-naphthol (20),
6-(4-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (21),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-naphthol (24),
6-(3-Hydroxy-5-methylphenyl)-2-naphthol (26),
5-(6-Hydroxy-2-naphthyl)-1,1'-biphenyl-3,4'-diol (27),
6-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-2-naphthol (28),
3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-N-methyl-benzamid (29),
3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)-N-phenyl-benzamid (30),
(E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-methyl-acrylamid (31),
(E)-3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-phenyl-acrylamid (32),
3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-methyl-propionamid (33),
3-[3-Hydroxy-5-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]-N-phenyl-propionamid (34),
N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]acetamid (35),
N-[2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)phenyl]benzamid (36),
3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-2-naphthamid (37),
3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-2-naphthamid (38),
(E)-3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-methylacrylamid (39),
(E)-3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-phenylacrylamid (40),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-1-naphthamid (41),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-phenyl-1-naphthamid (42),
2-Hydroxy-N,6-bis(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (43),
[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl](morpholino)methanon (44),
[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl](piperazin-1-yl)methanon (45),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)-1-naphthamid (46),
N-(3,4-Dimethylisoxazol-5-yl)-2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthamid (47),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphthamid (48),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-2-yl)-1-naphthamid (49),
2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyrimidin-2-yl)-1-naphthamid (50),
[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl](piperidin-1-yl)methanon (51),
1-Brom-6-(3-hydroxy-phenyl)-2-naphthol (52),
7-Hydroxy-3-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthonitril (53),
3-Hydroxy-7-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthonitril (54),
3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-methylpropanamid (55),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-naphthol (56),
1,6-Bis(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (57),
1-(3-Furyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (58),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)-2-naphthol (59),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(4-pyridyl)-2-naphthol (60),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(pyrimidin-5-yl)-2-naphthol (61),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(6-methoxy-3-pyridyl)-2-naphthol (62),
3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]benzoesäure (63),
N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}methansulfonamid (64),
6-(3-Hydroxyphenyl)-1-(4-morpholinphenyl)-2-naphthol (65),
N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}acetamid (66),
4-[4-(2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylamino)-4-oxobutansäure (67),
1-(3-Aminophenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthol (68),
3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid (69),
3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzensulfonamid (70),

3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamid (71),
 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid (72),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}chinolin-8-sulfonamid (73),
 5-Chlor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (74),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-3-nitrobenzonsulfonamid (75),
 2-Cyano-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}benzonsulfonamid (76),
 4-Chlor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-3-nitrobenzonsulfonamid (77),
 Methyl 5-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylsulfamoyl}-4-methoxythiophen-3-carboxylat (78),
 N-(4-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylsulfamoyl}phenyl)acetamid (79),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-5-[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]thiophen-2-sulfonamid (80),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-4-nitrobenzonsulfonamid (81),
 4-Brom-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-2-(trifluormethoxy)benzonsulfonamid (82),
 2-Nitro-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-4-(trifluormethyl)benzonsulfonamid (83),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-sulfonamid (84),
 4,5-Dibrom-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (85),
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}-1,3-benzothiazol-6-sulfonamid (86)
 N-{3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}thiophen-2-sulfonamid (87),
 2,2,2-Trifluor-N-[2-(4-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenylsulfamoyl}phenyl)ethyl]acetamid (88),
 4-Brom-2,5-difluor-N-{3-[2-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]phenyl}benzonsulfonamid (89),
 3-[2-Hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)-1-naphthyl]-N-(methylsulfonyl)benzamid (90) und pharmakologisch akzeptable Salze derselben,
 vorzugsweise ausgewählt ist aus Verbindungen (19), (56), (57), (59), (60), (64), (68) und (69).

6. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindungen mit der Struktur (I) zur Behandlung und Prophylaxe hormonabhängiger, insbesondere estrogenabhängiger Erkrankungen, bevorzugt zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen eine Modulation des Estradiolspiegel erforderlich ist, besonders bevorzugt zur Behandlung und Prophylaxe von Endometriose, Endometriumkarzinom, Adenomyosis, Brustkrebs und Eierstockkarzinom verwendet werden.

7. Verbindungen mit der Struktur (I)



(I)

worin

W, X, Y und Z unabhängig voneinander -C= oder -N= sind,

R H, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Alkylsulfanyl ist,

R₁ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R₂ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist, oder, falls X -N= ist, abwesend ist,

R₃ H, Halogen, CH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R', oder -SOR' ist,

R₄ H oder OH ist,

R₅ H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, -NHSO₂R', -R''-NHSO₂R', -SO₂NHR', -R''-SO₂NHR', -NHCOR', -CONHR', -R''-NHCOR', -R''-CONHR', -COOR', -OOCR', -R''-COOR', -R''-OOCR', -CHNR', -SO₂R' oder -SOR' ist,

R_6 H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, $-NHSO_2R'$, $-R''-NHSO_2R'$, $-SO_2NHR'$, $-R''-SO_2NHR'$, $-NHCOR'$, $-CONHR'$, $-R''-NHCOR'$, $-R''-CONHR'$, $-COOR'$, $-OOCR'$, $-R''-COOR'$, $-R''-OOCR'$, $-CHNR'$, $-SO_2R'$ oder $-SOR'$ ist,

R_7 H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, $-NHSO_2R'$, $-R''-NHSO_2R'$, $-SO_2NHR'$, $-R''-SO_2NHR'$, $-NHCOR'$, $-CONHR'$, $-R''-NHCOR'$, $-R''-CONHR'$, $-COOR'$, $-OOCR'$, $-R''-COOR'$, $-R''-OOCR'$, $-CHNR'$, $-SO_2R'$ oder $-SOR'$ ist, oder, falls W -N= ist, abwesend ist,

R_8 H, Halogen, OH, CN, COOH, Alkyl, Alkoxy, Alkylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, Arylsulfanyl, $-NHSO_2R'$, $-R''-NHSO_2R'$, $-SO_2NHR'$, $-R''-SO_2NHR'$, $-NHCOR'$, $-CONHR'$, $-R''-NHCOR'$, $-R''-CONHR'$, $-COOR'$, $-OOCR'$, $-R''-COOR'$, $-R''-OOCR'$, $-CHNR'$, $-SO_2R'$ oder $-SOR'$ ist, oder, falls Y -N= ist, abwesend ist,

R_9 H, OH, CN, COOH oder CH_2OH ist, oder, falls Z -N= ist, abwesend ist, und

R_{10} H, OH, CN, COOH, CH_2OH , NO_2 oder NH_2 ist,

jedoch mit der Massgabe, dass wenigstens einer von R_8 und R_{10} OH oder COOH ist,

R' Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

R'' Alkylen, Arylen oder Heteroarylen ist,

die Aryl-, Arylen, Heteroaryl- und Heteroarylenreste in R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R' und R'' mit 1 bis 5 Resten R''' substituiert sein können und wobei die Reste R''' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, OH, CN, Alkyl, Alkoxy, halogeniertes Alkyl, halogeniertes Alkoxy, Alkylsulfanyl, Arylsulfanyl, Heteroarylsulfanyl, Aryl, Heteroaryl (wobei diese Aryl- und Heteroarylreste optional bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalkoxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, $-COOR_{11}$, $-CH_2OH$, $-NO_2$ und $-N(R_{11})_2$ aufweisen können), $-Niederalkylen-NHSO_2R'''$, $-Niederalkylen-SO_2NHR'''$, $-Niederalkylen-NHCOR'''$, $-Niederalkylen-CONHR'''$, $-Niederalkylen-COOR'''$, $-Niederalkylen-OOCR'''$, (wobei R''' optional halogeniertes Niederalkyl, optional halogeniertes Niederalkoxy, Aryl oder Heteroaryl ist), $-COOR_{11}$, $-CH_2OH$, $-NO_2$ und $-N(R_{11})_2$,

die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylenreste in R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R' und R'' mit 1 bis 3 Resten substituiert sein können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogen, OH, CN, Niederalkyl, Niederalkoxy, halogeniertem Niederalkyl, halogeniertem Niederalkoxy, Niederalkylsulfanyl, $-COOR_{11}$, $-CH_2OH$, $-NO_2$ und $N(R_{11})_2$, und

R_{11} unabhängig voneinander ausgewählt ist aus H und Niederalkyl oder zwei Reste R_{11} gemeinsam mit dem verknüpfenden N-Atom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

und pharmakologisch akzeptable Salze derselben, mit der Maßgabe dass

(a) wenn W, X, Y und Z -C= sind, R_4 OH oder H ist, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 und R_9 H sind, dann ist einer von R_8 und R_{10} nicht OH und der andere H, und

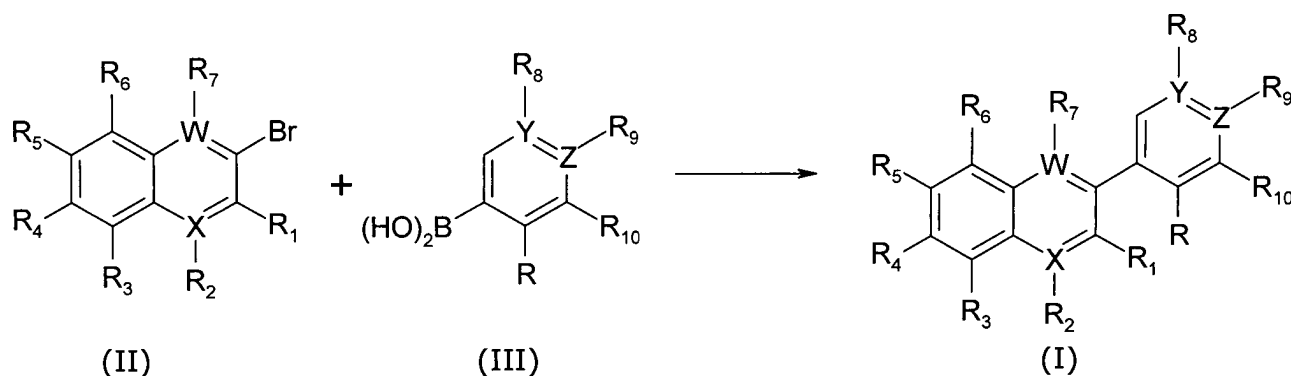
(b) wenn X, Y und Z -C= sind, W -N= ist und R_7 abwesend ist, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 und R_9 H sind, R_4 OH oder H ist, dann ist einer der Reste R_8 und R_{10} nicht OH und der andere H.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei die Verbindung der Formel (I) wie in Ansprüchen 2 bis 5 definiert ist.

9. Arzneimittel oder Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach Ansprüchen 7 oder 8 und optional einen pharmakologisch geeigneten Träger.

10. Arzneimittel oder Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, die zur Behandlung und Prophylaxe hormonabhängiger, insbesondere estrogenabhängiger Erkrankungen, bevorzugt zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen eine Modulation des Estradiolspiegel erforderlich ist, besonders bevorzugt zur Behandlung und Prophylaxe von Endometriose, Endometriumkarzinom, Adenomyosis, Brustkrebs und Eierstockkarzinom geeignet sind.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung mit der Struktur (I) nach Anspruch 7, umfassend die folgende Umsetzung der Verbindungen (II) und (III):



wobei W, X, Y, Z, R und R₁ bis R₁₀ die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben oder geschützte Varianten derselben darstellen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen