SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-028422- -00000-0000
Fecha: 2011-03-08 16:26:38 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-28422

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: NUEVAS BENZAMIDAS, SU PREPARACIÒN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 2 de marzo de 2011

P2011/000031

02-04-2011
No Fue

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-028422- -00000-0000
Fecha: 2011-03-08 16:26:38 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 271

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000031**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH **Dirección:** Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein **Nacionalidad o Domicilio:** Alemania **Lugar de Constitución:** Alemania **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá, Colombia **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olartemoure.com	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [X] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79.782.747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/061024 Fecha Agosto 26, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/026095 Fecha Marzo 11, 2010

(6) **Título (54)** **NUEVAS BENZAMIDAS, SU PREPARACCIÒN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS**

Clasificación Internacional (51) C07D 213/68, C07D 239/34, C07D 239/47, C07D 401/12, C07D 403/04, C07D 403/06, C07D 405/12, C07D/401/06, C07D 403/12, A61P 11/00, A61P 31/505, A62P 31/444, A61P 31/4433, A61P 31/443, A61P 31/4439

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Septiembre 2, 2008	08163525.2

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Marzo de 2011

(10) **ANEXOS**

2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. Nº 11-009.342
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/061024

Holger WAGNER,
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173 55216
Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Elke LANGKOPF,
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173 55216
Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Frank HIMMELSBACH,
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173 55216
Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Rolf GOEGGEL,
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173 55216
Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Birgit JUNG,
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173 55216
Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021616

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 16:06:20

RECIBIDO DE : OLARTEPAISBECH NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418328035	08/03/2011	1.142.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CAUT. PEUTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
			$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
******

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-028422- -00000-0000

Fecha: 2011-03-08 16:26:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

INTRODUCCION ==========

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL. ==========

COMPARECEN: ==========

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACIÓN: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES ESTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. ==== LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==========

MINUTA: ==========

SEÑOR NOTARIO: ==========

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACIÓN DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ==========

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCIÓN, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. ==========

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
LA SUSCRITA NOTARIA TRIENAL Y ORIGINAL CERTIFICA QUE LA PRESENTE COPIA CONCUERDA EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA.
27 ENE 2011
MONICA PUJADA ESCOBEDO
Notaria Trienal del Distrito de San Isidro

Mario Gino Benvenuto Murguia
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

EL **APODERADO** ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS; RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ==========
AGRÉGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =======
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. ==========
FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- ==========
ABOGADO QUE AUTORIZA.- UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-
INSERTO UNO: TRADUCCIÓN OFICIAL ==========
MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA **LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL,** DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==========

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. Nº TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

---

Segunda página del documento original:

UR. Nr. 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona,
han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT Nº 105

Estados Unidos 886 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1655 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4848
maenmm@terra.com.pe

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
POR LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
27 ENE 2011
NOTARIA 20 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha inscripción ha sido transferida por ley al Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28 de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el documento que antecede y actualmente se encuentran debidamente autorizados para firmar a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Alemana
Registro N° 1 N° 06

Estados Unidos 180 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1059 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4518
maerim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE ME FUERA PRESENTADO A LA VISTA
23 FEB 2011

Mario Cino Delgado Murgado
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES**

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La Infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano..... adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.
En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26.....días del mes de...julio.....de 2010.

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Julia Adela Moreno de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL. 2010

Estados Unidos 868 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemm@terra.com.pe

27 JUL 2011

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga *[insertar nombre de poderdante]*, domiciliada en *[insertar domicilio]* constituida de acuerdo a las leyes de *[insertar país de constitución]*, representada por su *[insertar cargo en la cía.]* Sr.(a) *[insertar nombre del representante de la cía.]*, a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en ..... el ..... de ..... de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney *Boehringer Ingelheim International GmbH* with address in *Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany* and incorporated under the laws of *Germany* duly represented by its *Authorized Signatories* Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an Industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

ppa. Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

ppa. Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

27 JUL 2011

Mario Gino Benvenuto Muzzo
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

UR.Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of,

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH.**

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge

Notary public

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

27 JUL 2011

TESTIMONIO

AL DORSO: ==========

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10
Hoppes-Schwarz
Amtsinspektorin

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO
Se legaliza la firma de:
[illegible]
Quien desempeña el cargo de:
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Derechos percibidos: S/.
Frankfurt del Meno, [illegible]

ALFREDO ARECCO SABLICH
Cónsul General del Perú

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº: 092720
Se legaliza la firma que antecede del Sr(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO
[illegible]
Ministerio de Relaciones Exteriores
LIMA - 23 JUL 2010

COPIA CERTIFICADA
27 ENE 2011

TESTIMONIO.

INSERTO. ==========

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." ==========

CONCLUSION: ==========

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. ==========

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. ==========

LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. ==========

FIRMADO: JANNÉ IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.- ==========

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.- ==========

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. ==========

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. ==========

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA

O DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
ma y sellos que anteceden en esta foja
ca al (la) Notario(a) de Lima,
Benvenuto Murguia
Nº 116766 Fecha: 26 JUL 2010
rma del Notario(a) más no el contenido

Juan Gutiérrez Aprili
FISCAL
27 ENE 2011

Av. Juan de Arona Nº 640 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US$10.00
Y derechos consulares US$15.00

JAIRO MOLTES MORENO
Cónsul General

Dirección: Jorge Basadre 1530 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213681-4416922-4213029
Sitio Web: http://www.embajadacolombia.org.pe/html/ - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO DESCRITO EN EL CUYA FIRMA APARECE EN EL LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

27 ENE 2011

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Copia Certificada

Caso P01-2434

CESIÓN DE INVENTORES

Por buena y valiosa consideración, de lo cual se da acuse de recibo y suficiencia, los suscritos (los "Cedentes")

Elke LANGKOPF, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Rolf GOEGGEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Birgit JUNG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Holger WAGNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

inventores de un invento relacionado con:

"BENZAMIDAS NOVEDOSAS, SU PRODUCCIÓN Y USO COMO MEDICAMENTO"

para el cual se radicó una primera solicitud en Europa.

Serial No. EP 08163525.2

Fecha de radicación: 2 de septiembre de 2008

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

por medio del presente documento cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en y para el mismo a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

situada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a la cual se le ha hecho la cesión de todos los derechos y título de dicho invento, para los siguientes territorios:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Suráfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos

antes mencionados sin ninguna clase de restricción.

Hecho y firmado en

(Firmado) Rolf GOEGGEL	Fecha: 23 de julio de 2009
(Firmado) Frank HIMMELSBACH	Fecha: 23 de julio de 2009
(Firmado) Birgit JUNG	Fecha: 23 de julio de 2009
(Firmado) Holger WAGNER	Fecha: 23 de julio de 2009

Se certifica por el presente que la copia anterior corresponde con el original.

Ingelheim am Rhein, el día 1º de diciembre de 2010 /Ge

(Firmado) Notario Público

Hay una apostilla de la República de Alemania certificada en Mainz el 7 de diciembre de 2010, bajo el número 2235/2010, firmada por Marliese Dicke.

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Boehringer Ingelheim International – Cesión Inventores"

Fecha: 31 de enero de 2011.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: tecresa1@yahoo.com

Traducción # 15-910@

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Protocolo I UR 431 / 2009 I UZ 434 / 2009

Notariado 1 Biberbach a.d.Riss*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

Autenticación notarial

Certifico públicamente la firma rendida ante mí

1. De la señora Dr. Birgit Jung,

   Nacida el 23.04.1959

   Domiciliada en 88471 Laupheim, Schlossäcker 9,

   - Conocida en persona –

2. Del señor Dr. Rolf Goeggel

   Nacido el 02.02.1970,

   Domiciliado en 89073 Ulm, Baurengasse 8

   - Identificado con documento de identidad –

3. Del señor Dr. Frank Himmelsbach.

   Nacido el 16.01.1958

   Domiciliado en 88441 Mittelbiberbach, Hornweg 16,

   - Conocido en persona –

Traductora e intérprete
Oficial Alemán
Certificado Nº. 0310

4. Del señor Dr. Holger Wagner,

   Nacido el 30.11.1967,

   Domiciliado en 88400 Biberbach-Mettenberg. Maria-Müller-Gögler-Weg 5.

   - Identificado con documento de identidad –

Biberbach a.d. Riss, 23.07.2009

Firma y sello

Notario

(Gross)

---

§§Orden de costos	Objeto	Valor comercial	Suma
§§45I, 141, 32 O.costos	Autenticación firma	50.000.00 €	33.00 €
§§ 58I, 141, 32 O.costos	Tarifa externa	50.000,00 €	30.00 €
	IVA 19% de	63.00 €	11.97 €
Suma:			74.97 €

Numero factura: 103957

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Interprete
Oficial Alemán
Certificado Nº. 0310

Calculo de costos

Derechos para el otorgamiento de la legalización

Valor: 3.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

i.V.m. § 45 Orden de costos

Derechos: 10,00 €

Mainz, 07.12.10

Firma

Wilhelm

Empleada judicial

SANDRA REISING MORALES
Traductora e intérprete
Oficial Alemán
Sustituido Nº 01

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill – Notario en Ingelheim am Rhein

confirmado

5. en Mainz 6. el 07.12.2010

7. por la presidenta de la audiencia provincial

8. bajo el numero 2235/2010

9. Sello 10. Firma

Presidenta de la audiencia provincial Marliese Dicke

SANDRA REISING MORALES
Traductora e Intérprete
Oficial Alemán
Certificado Nº. 0310

Assignment of Inventors

For good and valuable concideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Elke LANGKOPF, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rolf GOEGGEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Birgit JUNG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Holger WAGNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"NOVEL BENZAMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENT"

for which first applications were filed in **Europe**
Serial No.: **EP 08163525.2**
Filing Date: **Sept. 02, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
residing in
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.
Done and signed at

Elke LANGKOPF — Date

Rolf GOEGGEL — 07/03/2009 Date

16

F. [signature]
Frank HIMMELSBACH

07/23/2009
Date

Birgit [signature]
Birgit JUNG

07/23/2009
Date

[signature]
Holger WAGNER

07/23/2009
Date

Urkundenrolle I UR 431 / 2009
Notariat 1 Biberach a d Riß* Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 434 / 2009

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Frau Dr. Birgit Jung,
   geboren am 23.04.1959,
   wohnhaft in 88471 Laupheim, Schloßäcker 9,

   - persönlich bekannt -

2. Herrn Dr. Rolf Goeggel,
   geboren am 02.02.1970,
   wohnhaft in 89073 Ulm, Baurengasse 8,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

3. Herrn Dr. Frank Himmelsbach,
   geboren am 16.01.1958,
   wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Ahornweg 16,

   - persönlich bekannt -

4. Herrn Dr. Holger Wagner,
   geboren am 30.11.1967,
   wohnhaft in 88400 Biberach-Mettenberg, Maria-Müller-Gögler-Weg 5,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 23.07.2009

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Notar

(Gro[illegible]

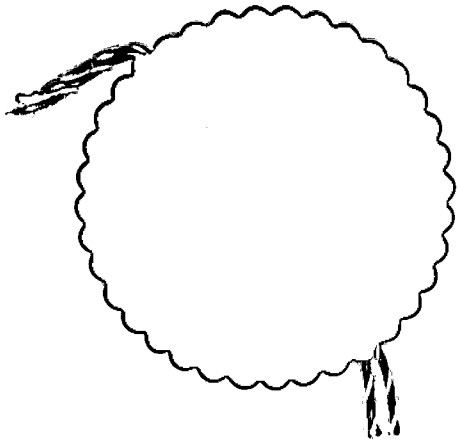
§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe:			74,97 €

Rechnungs-Nr.: 103957

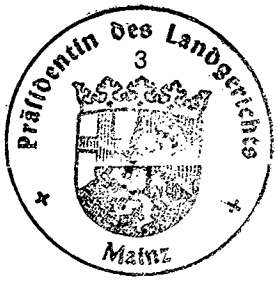
o

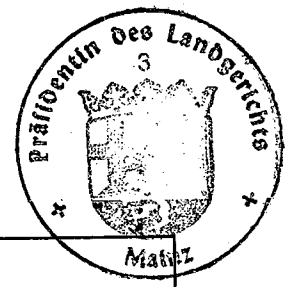
Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 01st day of December 2010 /Ge



Notary public





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

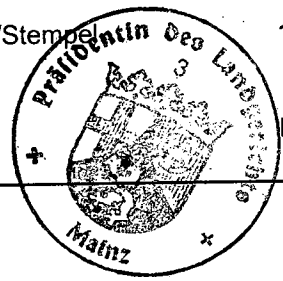
Bestätigt

5. in Mainz 6. am 07.12.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 2235/2010

9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 07.12.10
Wilhelm
Justizbeschäftigte

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Copia Certificada

Caso P01-2434

CESIÓN DE INVENTORES

Por buena y valiosa consideración, de lo cual se da acuse de recibo y suficiencia, los suscritos (los "Cedentes")

Elke LANGKOPF, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Rolf GOEGGEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Birgit JUNG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

Holger WAGNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania.

inventores de un invento relacionado con:

"BENZAMIDAS NOVEDOSAS, SU PRODUCCIÓN Y USO COMO MEDICAMENTO"

para el cual se radicó una primera solicitud en Europa.

Serial No. EP 08163525.2

Fecha de radicación: 2 de septiembre de 2008

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

por medio del presente documento cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en y para el mismo a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

situada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a la cual se le ha hecho la cesión de todos los derechos y título de dicho invento, para los siguientes territorios:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán Perú, Suráfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos

antes mencionados sin ninguna clase de restricción.

Hecho y firmado en

(Firmado) Elke LANGKOPF.	Fecha: 8 de abril de 2009
(Firmado) Georg DAHMANN	Fecha: 29 de julio de 2009
(Firmado) Rolf GOEGGEL	Fecha: 23 de julio de 2009
(Firmado) Frank HIMMELSBACH	Fecha: 23 de julio de 2009
(Firmado) Birgit JUNG	Fecha: 23 de julio de 2009

Se certifica por el presente que la copia anterior corresponde con el original.

Ingelheim am Rhein, el día 1º de diciembre de 2010 /Ge

(Firmado) Notario Público

Hay una apostilla de la República de Alemania certificada en Mainz el 7 de diciembre de 2010, bajo el número 2236/2010, firmada por Marliese Dicke.

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Traductor Público
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Boehringer Ingelheim International – Cesión Inventores"

Fecha: 31 de enero de 2011.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: traescal@yahoo.com

Traducción # 15-910

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Protocolo I UR 480 / 2009 I UZ 494 / 2009

Notariado 1 Biberbach a.d.Riss*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

Autenticación notarial

Certifico públicamente la firma rendida ante mí de

1. La señora Dr. Elke Langkopf

   Nacida el 16.06.1967

   Domiciliada en 88447 Warthausen, Schloss 3,

   -identificada con documento de identidad

Biberbach a.d. Riss, 04.08.2009

Firma y sello

Notario

(Gross)

§§Orden de costos	Objeto	Valor comercial	Suma
§§45I, 141, 32 O.costos	Autenticación firma	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58I, 141, 32 O.costos	Tarifa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19% de	63,00 €	11,97 €
Suma:			74,97 €

Numero factura: 104016

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Alemán
Certificado Nº. 0310

Calculo de costos

Derechos para el otorgamiento de la legalización

Valor: 3.000.00 €

JVKostO del 26.7.1957

i.V.m. § 45 Orden de costos

Derechos: 10,00 €

Mainz, 07.12.10

Firma

Wilhelm

Empleada judicial

SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado Nº 0214

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill – Notario en Ingelheim am Rhein

confirmado

5. en Mainz 6. el 07.12.2010

7. por la presidenta de la audiencia provincial

8. bajo el numero 2236/2010

9. Sello 10. Firma

Presidenta de la audiencia provincial Marliese Dicke

SANDRA REISING MORALES
Traductora e intérprete
Jurada Oficial Alemán
Certificado Nº. 0310

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Elke LANGKOPF, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rolf GOEGGEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Birgit JUNG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Holger WAGNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"NOVEL BENZAMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENT"

for which first applications were filed in **Europe**
Serial No.: **EP 08163525.2**
Filing Date: **Sept. 02, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
residing in
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.
Done and signed at

Elke LANGKOPF — Date: 08/04/2009

Rolf GOEGGEL — Date

.../2

Frank HIMMELSBACH _____ Date _____

Birgit JUNG _____ Date _____

Holger WAGNER _____ Date _____

Urkundenrolle I UR 430 / 2009
Notariat 1 Biberach a.d. Riß*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 494 / 2009

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Frau Dr. Elke Langkopf,
geboren am 16.06.1967,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Schloss 3,

- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 04.08.2009

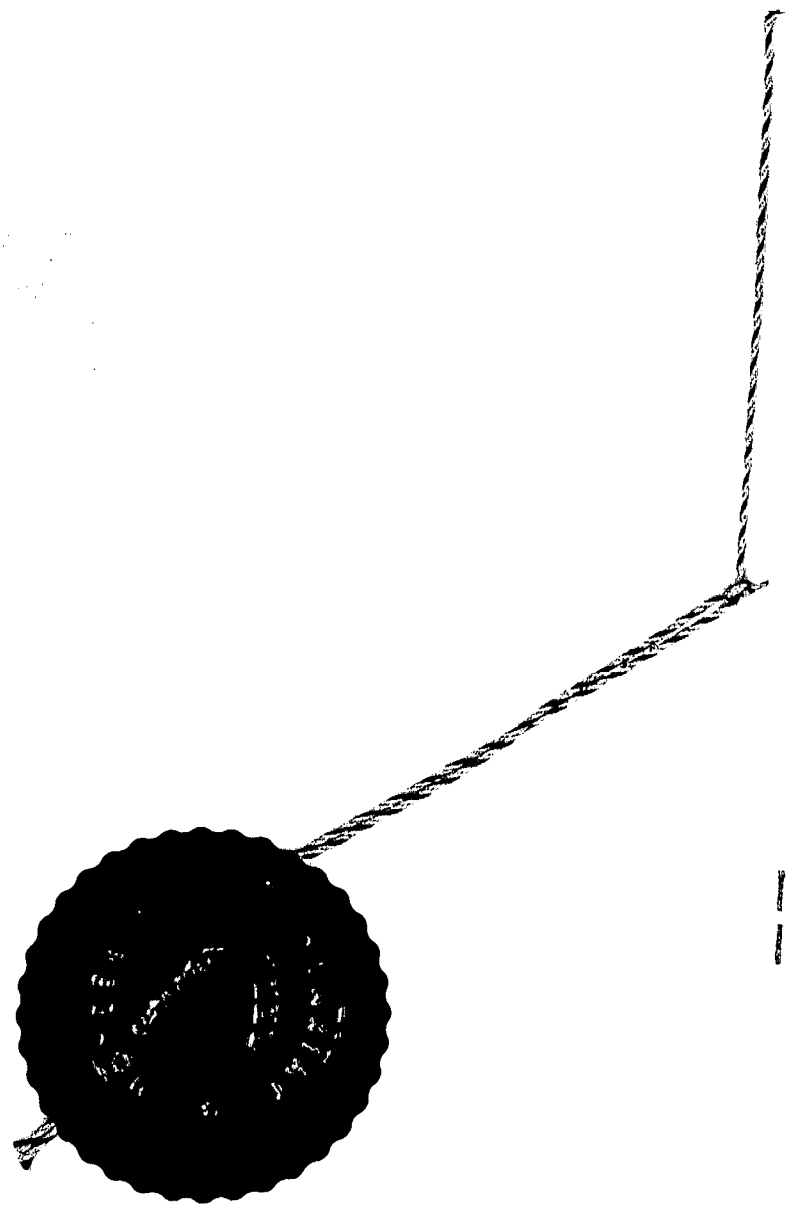
Notar

(Groß)

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

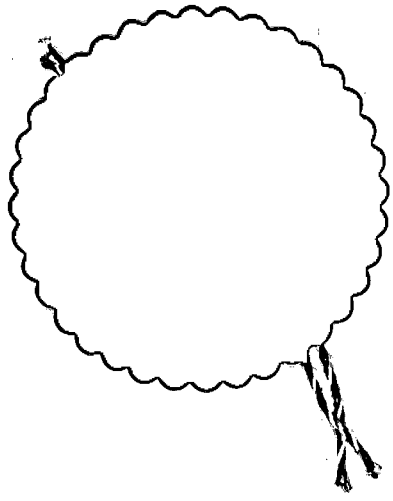
§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe:			**74,97 €**

Rechnungs-Nr.: 104016



Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 01st day of December 2010 /Ge



Notary public

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 07.12.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 2236/2010

9. Siegel/Stempel

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

10. Unterschrift

Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 07.12.10
Wilhelm
Justizbeschäftigte

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2010 (11.03.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/026095 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 213/63 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/061024

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. August 2009 (26.08.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08163525.2 2. September 2008 (02.09.2008) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **WAGNER, Holger** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **GOEGGEL, Ralf** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

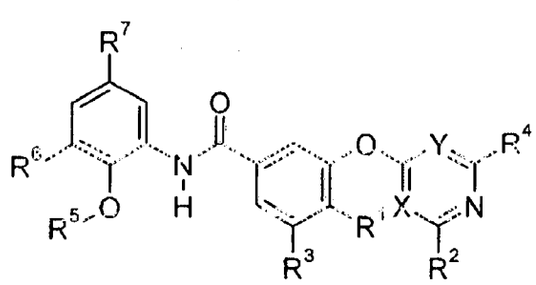
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) **Title**: NOVEL BENZAMIDES, PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung** : NEUE BENZAMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



I

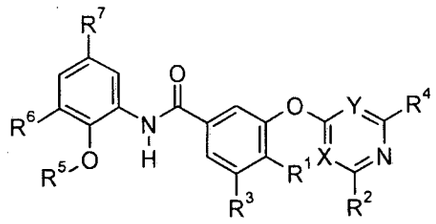
(57) **Abstract**: Disclosed are heteroaryloxy-substituted benzamides of general formula (I), where the groups R^1 to R^7 as well as X and Y are defined as indicated in claim 1, including the tautomers, stereoisomers, mixtures, and salts thereof. The compounds according to the invention are suitable for the treatment of respiratory diseases, in particular COPD and asthma.

(57) **Zusammenfassung**: Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide der allgemeinen Formel (I) wobei die Reste R^1 bis R^7 sowie X und Y gemäß Anspruch 1 definiert sind, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze. Die erfindungsgemäße Verbindungen sind geeignet zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere COPD und Asthma.

WO 2010/026095 A1

Neue Benzamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzoesäureamide der allgemeinen Formel I

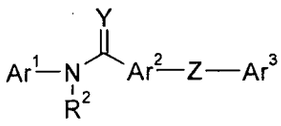


I

wobei die Reste und Gruppen R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X und Y nachfolgend definiert sind, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I sowie die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen. Darüber hinaus sind Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels sowie einer erfindungsgemäßen Verbindung Gegenstand dieser Erfindung.

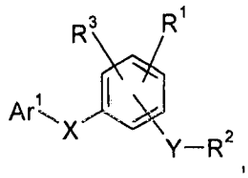
In der Literatur werden Verbindungen, die eine Hemmwirkung auf das Enzym p38 Mitogen-aktivierte Protein (MAP)-Kinase besitzen, u.a. zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere von chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) und Asthma, vorgeschlagen (siehe z.B. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2007**, *119*, 1055-1062 und *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 479-486 sowie darin zitierte Literatur).

In der internationalen Offenlegungsschrift WO 2005/085202 (Merck) werden Verbindungen der allgemeinen Formel



worin Ar^1, Ar^2, Ar^3, Z, Y und R^2 wie darin definiert sind, als Inhibitoren von Tyrosin- und Raf-Kinasen beschrieben, die u.a. zur Behandlung von Krankheiten, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propargiert werden, eingesetzt werden können.

In der internationalen Offenlegungsschrift WO 2005/086904 (Amgen) werden Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^1, R^2, R^3, X, Y und Ar^1 wie darin definiert sind, als Modulatoren des PPARγ-Rezeptors beansprucht.

Den Erfindern ist nicht bekannt, dass Benzamide der vorliegenden allgemeinen Struktur als Inhibitoren des Enzyms p38 MAP-Kinase beschrieben sind.

Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue substituierte Benzoesäureamide aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität auf das Enzym p38 MAP-Kinase besitzen. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht im Aufzeigen von substituierten Benzoesäureamiden, die *in vitro* und/oder *in vivo* eine Hemmwirkung auf das Enzym p38 MAP-Kinase besitzen und geeignete pharmakologische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen, um diese als Arzneimittel verwenden zu können.

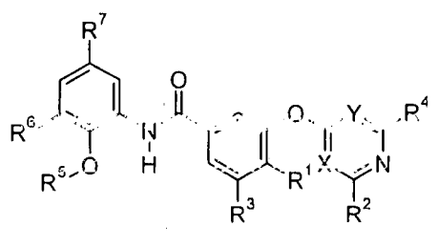
Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD und Asthma geeignet sind.

Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit zu stellen.

Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1 L_1-R_8 ist,

wobei L_1 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen,

wobei R_8 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl,

wobei R_8 teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei in Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO, SO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

R^2 L_2-R_9 ist,

wobei L_2 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen

wobei R_9 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{4-8}-Cycloalkenyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl,

wobei R_9 teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei in den genannten Alkyl-Resten optional eine oder zwei CH_2-Gruppe gegen O und/oder NR^N ausgetauscht sind,

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten eine oder zwei CH_2-Gruppen unabhängig voneinander durch NR^N, O, S, CO, SO oder SO_2 und eine oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können, und

R^3 L_3-R_{10} ist

wobei L_3 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen

wobei R_{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{4-8}-Cycloalkenyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{5-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl

wobei R_{10} teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat,

R^4 L_4-R_{11} ist

wobei L_4 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO,

wobei R_{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, Amino, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, C_{3-6}-Heterocycloalkyl, Trifluoromethyl, Difluormethyl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylsulfanyl,

R^5 C_{1-6}-Alkyl,

R^6 L_5-R_{12} ist,

wobei L_5 ausgewählt ist aus einer Bindung, NH, C_{1-3}-Alken-NH, NHCO, CONH,

wobei R_{12} C_{1-3}-alkyl, NH-(C_{1-3}-alkyl)$_2$, C_{3-5}-Cycloalkyl, C_{3-5}-Heretocycloalkyl, OH, C_{1-4}-Alkylsulfanyl, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{3-6}-Cycloalkylsulfonylamino,

R^7 C_{1-6}-Alkyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,

X,Y unabhängig voneinander N oder C-R_{13}, wobei X und Y nicht beide N sein können und R_{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, OH, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und Cyan,

R^N ausgewählt ist aus H, C_{1-4}-Alkyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Cyanmethyl, Acetyl, Methylsulfonyl, C_{6-10}-Arylmethyl,

L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyan, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkyloxy, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, Difluormethyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Acetylamino, C_{6-10}-Aryl und C_{5-10}-Heteroaryl.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist

R^1 ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, C_{6-10}-Aryl-C_{1-3}-alkyl, C_{5-10}-Heteroaryl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C_{1-4}-Alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-(C_{1-4}-Alkyl)piperazin-1-yl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkyloxy, C_{3-7}-Cycloalkyloxy, C_{6-10}-Aryloxy, C_{1-4}-Alkylsulfanyl, C_{1-4}-Alkylsulfinyl und C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und/oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Cyan, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und C_{1-3}-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein kann,

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

R^2 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{6-10}-Aryl-C_{1-4}-alkyl, C_{5-10}-Heteroaryl-C_{1-4}-alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-carbonyl, Cyan, Aminocarbonyl, Carboxy, Amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Hydroxy,

wobei alle genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und/oder ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-3}-Alkyl, Cyan, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-Alkyl)amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino, C_{6-10}-Aryl und C_{5-10}-Heteroaryl substituiert sein können,

wobei in den genannten Alkyl-Resten optional eine oder zwei CH_2-Gruppe gegen O und/oder NR^N ausgetauscht sind,

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten eine oder zwei CH_2-Gruppen unabhängig voneinander durch NR^N, O, S, CO, SO oder SO_2 und eine oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können, und

R^3 ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-3}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Trifluormethyl, Difluormethyl, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat,

R^4 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-5}-Cycloalkyl, Trifluoromethyl, Difluormethyl, Cyan, Carboxy, Aminocarbonyl, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, C_{1-4}-Alkylsulfanyl,

R^5 C_{1-4}-Alkyl ist,

R^6 ausgewählt aus Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cyclo-alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Azetidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl,

Piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfanyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfinyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino, C_{1-6}-Alkylsulfonylamino, C_{3-6}-Cycloalkylsulfonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

R^7 ausgewählt aus C_4-Alkyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,

X,Y unabhängig voneinander N oder CR_{13}, wobei X und Y in der selbenBedeutung N ausgeschlossen ist und R_{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Cyano,

R^N ausgewählt aus H, C_{1-4}-Alkyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Cyanmethyl, Acetyl, Methylsulfonyl, C_{6-10}-Arylmethyl,

L ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3}-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und Cyan,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C_{5-10}-Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von einander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können; und

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroaryl-gruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinyl-gruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können;

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^1 ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

wobei die genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein- oder zweifachmit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Cyan, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und C_{1-3}-Alkyl substituiert sein können, und
wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, CO oder SO_2 und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können, und
wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat, bedeutet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^1 ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-4}- Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^1 ausgewählt aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^2 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-4-ylamino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Trifluormethyl,

Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl,

Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{3-6}-Cycloalkylamino, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperidin-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino,

Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C_{3-6}-Cycloalkyloxy, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyloxy, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-3}-alkyloxy, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyloxy, Pyrrolidinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Piperidin-C_{2-3}-alkyloxy, Piperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Morpholinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Homopiperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy,

wobei die oben genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein-oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-3}-Alkyl, Cyan, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyloxy substituiert sein können, und
wobei in den oben genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylen-gruppen unabhängig voneinander durch O und/oder CO und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können, und wobei optional alle in den oben genannten Resten beinhalteten NH-Gruppen durch N-Me, N-Et, N-*i*Pr, N-Acetyl und N-SO_2Me ersetzt sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^2 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuran-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl,4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, 4-Cyanmethyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(Pyrrolidin-3-yl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-amino-C_{1-3}-alkyl, N-(Piperidinyl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Piperidinylamino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl- aminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, C_{5-6}-Cycloalkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Pyrrolidin-3-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-amino, Piperidin-4-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(piperidin-4-yl)-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkylamino, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy,

wobei in den zuvor genannten N- und O-Heterocycloalkyl-Resten optional eine CH_2-Gruppe durch C=O ersetzt ist und jeder dieser Cyclen optional mit einem Rest ausgewählt aus C_{1-3}-alkyl, Amino, C_{1-3}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Hydroxy substituiert ist,

bedeutet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist

R^2 ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Methylaminomethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Dimethylaminopyrrolidin-1-ylmethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-N-methyl-aminomethyl, Piperidin-4-ylmethyl, N-Methyl-piperidin-4-ylmethyl, Azepan-4-ylmethyl, 1-Methyl-azepan-4-ylmethyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl, N-(2-Dimethyl-aminoethyl)-aminomethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-aminomethyl, 1-Methylpiperidin-4-ylaminomethyl, 1-Methylpiperidin-3-yl-aminomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl, 4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-ylmethyl, 4-Cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl, Piperazin-2-on-4-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylaminomethyl, Homo-piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Methylaminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Methylamino, 4-Dimethylaminocyclohexyl-amino, 3-Dimethyl-amino-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-ylamino, N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-amino, N-Methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-amino,

Piperidin-4-ylamino, 1-Methyl-piperidin-4-ylamino, N-Methyl-N-piperidin-4-yl-amino, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Morpholin-4-yl, 2-(Dimethylamino)ethyl-amino, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethylamino, 2-Hydroxy-ethylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino, Hydroxy.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^3 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Difluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und Cyan , wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^3 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C_{1-3}-Alkyloxy und Cyan , wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^3 ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Fluor und Chlor, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^4 ausgewählt aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Trifluoromethyl, Carboxy, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylamino-carbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyloxy .

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^4 ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl, Dimethylamino, Hydroxy und Methoxy .

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^4 Wasserstoff.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^5 ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^5 ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Isopropyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^5 Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^6 ausgewählt aus Dimethylamino-C_{1-3}-alkyl, Cyclopropylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl,

Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfanyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfinyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{3-5}-Cycloalkyl-carbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, C_{3-5}-Cycloalkylsulfonylamino, C_{1-3}-Alkylsulfinyl und C_{1-3}-Alkylsulfonyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^6 ausgewählt aus Dimethylaminomethyl, Cyclopropylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylamino, Hydroxymethyl, Methylsulfanylmethyl, Methylsulfinylmethyl, Methylsulfonylmethyl, n-Butylcarbonyl-amino, Isopropylcarbonyl-amino, Isobutylcarbonylamino, Cyclopropylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, n-Butylsulfonylamino, Isobutylsulfonyl-amino, Cyclopropyl-sulfonylamino, Methylsulfinyl und Methylsulfonyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^6 Methylsulfonylamino.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^7 ausgewählt aus Isobutyl, tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^7 ausgewählt aus tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist R^7 tert-Butyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind X und Y unabhängig voneinander ausgewählt aus N, C-H, C-F, C-Cl, C-C_{1-3}-alkyl und C_{1-3}-alkyloxy, mit der Einschränkung, dass X und Y nicht in der selben Bedeutung N vorkommen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind X und Y unabhängig voneinander ausgewählt aus N, C-H, C-F und C-Me, mit der Einschränkung, dass X und Y nicht in der selben Bedeutung N vorkommen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind X und Y CH und CH, N und CH oder CH und N.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym p38 MAP-Kinase.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel I in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Salze. Diese pharmakologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I können ebenfalls in Form ihrer jeweiligen Hydrate (z.B. Monohydrate, Dihydrate etc.) sowie in Form Ihrer jeweiligen Solvate vorliegen. Unter einem Hydrat der Verbindung nach Formel I versteht man im Rahmen der Erfindung ein kristallines, kristallwasserhaltiges Salz der Verbindung nach Formel I. Unter einem Solvat der Verbindung nach Formel I versteht man im Rahmen der Erfindung ein kristallines Salz der Verbindung nach Formel I, welches Lösungsmittelmoleküle-Moleküle (z.B. Ethanol, Methanol etc) im Kristallgitter enthalten.
Dem Fachmann sind Standardverfahren zur Gewinnung von Hydraten und Solvaten (z.B. das Umkristallisieren aus dem entsprechenden Lösungsmittel bzw. aus Wasser) bekannt.

Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, als Arzneimittel ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein erfindungsgemäßes physiologisch verträgliches Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch Inhibierung des Enzyms p38 MAP-Kinase beeinflussbar sind.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Atemwegserkrankungen geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition des Enzyms p38 MAP-Kinase.

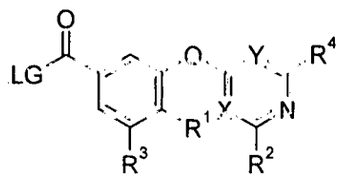
Ferner ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels Gegenstand dieser Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine

erfindungsgemäße Verbindung in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die wie vor- und nachstehend definiert ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



II

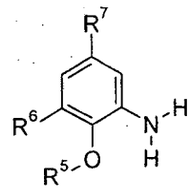
in der R^1 bis R^4, X und Y die in den Ansprüchen 1 bis 14 und 24 bis 28 angegebenen Bedeutungen besitzen und LG

F luor, Chlor, Brom, Cyan, C_{1-10}-Alkoxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl, C_{2-4}-Alkenyl-oxy, C_{2-4}-Alkinyloxy, Benzotriazol-1-yloxy , [1,2,3]Triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy, C_{5-10}-Heteroaryl (über N an II gebunden), Succinyl-N-oxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyloxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyloxy, Pyrrol-1-ylcarbonyloxy, Piperidin-1-yl-carbonyloxy, Morpholin-4-ylcarbonyloxy, Tri-(C_{1-4}-alkyl)carbamimidoyloxy, N,N,N',N'-Tetra-(C_{1-4}-alkyl)-uronium-O-yl, N,N'-Dicyclohexyluron-O-yl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-uronyl, Di-(C_{1-4}-alkyloxy)-phosphoryloxy, Bis(di-C_{1-4}-alkylamino)-phosphoryloxy, Dipyrrolidinyl-phosphoryloxy, C_{6-10}-Arylsulfanyl, C_{5-10}-Heteroarylsulfanyl, C_{6-10}-Aryloxy oder C_{5-10}-Heteroaryloxy,

wobei alle in der Definition erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyl-Gruppen mit Fluor, Chlor, C_{1-3}-Alkyl und/oder C_{1-3}-Alkoxy einfach oder mehrfach substituiert sein können,

wobei alle in der Definition erwähnten Aryl-Gruppen für Phenyl oder Naphthyl und alle Heteroaryl-Gruppen für Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,Triazolyl, Tetrazolyl stehen, die, sowohl Aryl- als auch Heteroaryl-Gruppen, optional einfach oder mehrfach mit identischen oder unterschiedlichen Resten ausgewählt von Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkyloxy, Nitro, Cyan und Di-(C_{1-3}-alkyl)amino substituiert sind, ist,

mit einem Anilin der allgemeinen Formel



,

in der R^5, R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1, 2, 15 bis 23, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen

optional in Gegenwart einer Base und/oder eines Additivs wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Ethyldiisopropylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Kaliumcarbonat oder 1-Hydroxybenzotriazol,

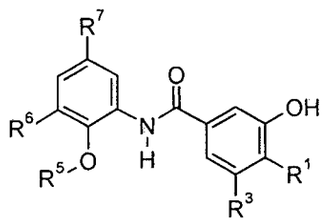
zur Reaktion gebracht wird; und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend unter a) und b) beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

In einer bevorzuigtebn Ausführungsform des Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III

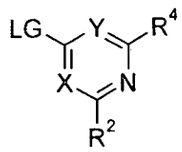


III

,

in der R^1, R^3, R^5, R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1 bis 5, 9 bis 11, 15 bis 23, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

,

in der R^2 und R^4 die in den Ansprüchen 1, 2, 6 bis 8, 12 bis 14, 24 bis 26, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen und LG eine Austrittsgruppe darstellt, insbesondere bedeutet LG

F, Cl, Br, I, O-C_{1-6}-Alkyl, O-C_{6-10}-Aryl, $S(O)_n$-C_{1-4}-Alkyl, $S(O)_m$-C_{6-10}-Aryl, OSO_2-C_{1-4}-Alkyl, OSO_2-C_{6-10}-Aryl, NO_2,
wobei alle erwähnten Alkyl-Gruppen optional mit Fluor, C_{1-3}-Alkyl und/oder C_{1-3}- Alkoxy einfach oder mehrfach substituiert sind, und
wobei alle erwähnten Aryl-Gruppen für Phenyl oder Naphthyl stehen, die optional einfach oder mehrfach mit identischen oder unterschiedlichen Resten ausgewählt aus Fluor, Chlor, C_{1-5}-Alkyl, C_{1-3}-Alkyloxy, Nitro und Cyan substituiert sind,

wobei n und m unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sein können,

in Gegenwart einer Base, z.B. NaH, KH, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, NEt_3 oder EtN*i*Pr_2,

optional in Gegenwart eines Katalysators, z.B. eines Cu- oder Pd-Komplexes,

umgesetzt wird; und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend unter a) und b) beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

Detailierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere R^1 bis R^7, R^N, X, Y und L die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

Kommen Reste, Substituenten oder Gruppen in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind durch die folgenden Definitionen wiedergegeben:

a) Die Definitionen ***(a^i)*** für R^1 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(a^1)*** über besonders bevorzugt ***(a^2)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(a^3)***, sind wie folgt:

(a^1): Bevorzugt bedeutet R^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

wobei die genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Cyan, Hydroxy, C_{1-3}- Alkyloxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und C_{1-3}-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, CO oder SO_2 und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können und

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

(a^2): Besonders bevorzugt bedeutet R^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

(a^3): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

b) Die Definitionen ***(b^i)*** für R^2 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(b^1)*** über besonders bevorzugt ***(b^2)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(b^3)***, sind wie folgt:

(b¹): Bevorzugt bedeutet R^2 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-4-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl,

Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl,

Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{3-6}-Cycloalkylamino, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperidin-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino,

Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C_{3-6}-Cycloalkyloxy, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyloxy, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-3}-alkyloxy, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyloxy, Pyrrolidinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Piperidin-C_{2-3}-alkyloxy, Piperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Morpholinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Homopiperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy,

wobei die oben genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-3}-Alkyl, Cyan, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyloxy substituiert sein können, und

wobei in den oben genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O und/oder CO und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei optional alle in den oben genannten Resten beinhalteten NH-Gruppen durch NR^N ersetzt sind.

(b²): Besonders bevorzugt bedeutet R^2 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuran-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl, 4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, 4-Cyanmethyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(Pyrrolidin-3-yl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl,

N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-amino-C_{1-3}-alkyl, N-(Piperidinyl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Piperidinylamino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, C_{5-6}-Cycloalkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Pyrrolidin-3-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-amino, Piperidin-4-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(piperidin-4-yl)-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkylamino, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy,
wobei in den zuvor genannten Heterocycloalkyl-Resten optional eine CH_2-Gruppe durch C=O ersetzt ist und jeder dieser Cyclen optional mit einem Rest ausgewählt aus C_{1-3}-alkyl, Amino, C_{1-3}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Hydroxy substituiert ist.

(b^3): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^2 Wasserstoff, Methyl, Methylaminomethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Dimethylaminopyrrolidin-1-ylmethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-N-methyl-aminomethyl, Piperidin-4-ylmethyl, N-Methyl-piperidin-4-ylmethyl, Azepan-4-ylmethyl, 1-Methyl-azepan-4-ylmethyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)-aminomethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-aminomethyl, 1-Methylpiperidin-4-ylaminomethyl, 1-Methylpiperidin-3-ylaminomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-ylmethyl, 4-Cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl, Piperazin-2-on-4-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylaminomethyl, Homopiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Methylaminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Methylamino, 4-Dimethylaminocyclohexyl-amino, 3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-ylamino, N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-amino, N-Methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-amino, Piperidin-4-ylamino, 1-Methyl-piperidin-4-ylamino, N-Methyl-N-piperidin-4-yl-amino, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Morpholin-4-yl, 2-(Dimethylamino)ethyl-amino, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethylamino, 2-Hydroxy-ethylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino, Hydroxy.

c) Die Definitionen ***(c^i)*** für R^3 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(c^1)*** über besonders bevorzugt ***(c^2)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(c^3)***, sind wie folgt:

(c^1): Bevorzugt bedeutet R^3 Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Difluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und Cyan, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

(c²): Besonders bevorzugt bedeutet R^3 Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C_{1-3}-Alkyloxy und Cyan, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

(c³): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^3 Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

d) Die Definitionen ***(d^i)*** für R^4 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(d¹)*** über besonders bevorzugt ***(d²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(d³)***, sind wie folgt:

(d¹): Bevorzugt bedeutet R^4 Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Trifluormethyl, Carboxy, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy.

(d²): Besonders bevorzugt bedeutet R^4 Wasserstoff, Methyl, Dimethylamino, Hydroxy, Methoxy.

(d³): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^4 Wasserstoff.

e) Die Definitionen ***(e^i)*** für X und Y (X/Y) gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(e¹)*** über besonders bevorzugt ***(e²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(e³)***, sind wie folgt:

(e¹): Bevorzugt bedeuten X/Y CR/CR, N/CR und CR/N, wobei R Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-3}-Alkyl und C_{1-3}-Alkyloxy ist.

(e²): Besonders bevorzugt bedeuten X/Y CR/CR, N/CR und CR/N, wobei R Wasserstoff, Fluor oder Methyl ist.

(e³): Ganz besonders bevorzugt bedeuten X/Y CH/CH, N/CH und CH/N.

f) Die Definitionen ***(f^i)*** für R^N gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(f¹)*** über besonders bevorzugt ***(f²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(f³)***, sind wie folgt:

(f¹): Bevorzugt bedeutet R^N Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Acetyl, Methylsulfonyl, 1,1,1-Trifluorethyl und Cyanmethyl.

(f²): Besonders bevorzugt bedeutet R^N Wasserstoff, Methyl, Acetyl, Methylsulfonyl, 1,1,1-Trifluorethyl und Cyanmethyl.

(f³): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^N Wasserstoff, Methyl, 1,1,1-Trifluorethyl und Cyanmethyl.

g) Die Definitionen ***(g^i)*** für L gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(g¹)*** über besonders bevorzugt ***(g²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(g³)***, sind wie folgt:

(g¹): Bevorzugt bedeutet L Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3}-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C_{1-3}-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Acetylamino und Cyan.

(g²): Besonders bevorzugt bedeutet L Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Acetylamino und Cyan.

(g³): Ganz besonders bevorzugt bedeutet L Fluor, Methyl, Methoxy, Acetylamino und Cyan.

h) Die Definitionen ***(h^i)*** für R^5 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(h¹)*** über besonders bevorzugt ***(h²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(h³)***, sind wie folgt:

(h¹): Bevorzugt bedeutet R^5 Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.

(h²): Besonders bevorzugt bedeutet R^5 Methyl, Ethyl und Isopropyl.

(h³): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^5 Methyl.

j) Die Definitionen ***(j^i)*** für R^6 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(j¹)*** über besonders bevorzugt ***(j²)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(j³)***, sind wie folgt:

(j¹): Bevorzugt bedeutet R^6 Dimethylamino-C_{1-3}-alkyl, Cyclopropylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfanyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfinyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{3-5}-Cycloalkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, C_{3-5}-Cycloalkylsulfonylamino, C_{1-3}-Alkylsulfinyl und C_{1-3}-Alkylsulfonyl.

(j²): Besonders bevorzugt bedeutet R^6 Dimethylaminomethyl, Cyclopropylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Hydroxymethyl, Methylsulfanylmethyl, Methylsulfinylmethyl, Methyl-sulfonylmethyl, n-Butylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, Isobutylcarbonylamino, Cyclopropylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, n-Butylsulfonyl-amino, Isobutylsulfonylamino, Cyclopropylsulfonylamino, Methylsulfinyl und Methylsulfonyl.

(j^3): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^6 Methylsulfonylamino.

k) Die Definitionen ***(k^i)*** für R^7 gemäß ihrer zunehmenden Präferenz, beginnend mit bevorzugt ***(k^1)*** über besonders bevorzugt ***(k^2)*** zu ganz besonders bevorzugt ***(k^3)***, sind wie folgt:

(k^1): Bevorzugt bedeutet R^7 Isobutyl, tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

(k^2): Besonders bevorzugt bedeutet R^7 tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

(k^3): Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^7 tert-Butyl.

Jedes $\mathbf{a}^i$, $\mathbf{b}^i$, $\mathbf{c}^i$, $\mathbf{d}^i$, $\mathbf{e}^i$, $\mathbf{f}^i$, $\mathbf{g}^i$, $\mathbf{h}^i$, $\mathbf{j}^i$, $\mathbf{k}^i$ repräsentiert eine definierte, individuelle Ausführungsform der jeweiligen Gruppe so wie oben dargestellt. Gemäß der oben dargestellten Definitionen ist jede einzelne bevorzugte Ausführungsform durch den Ausdruck ($\mathbf{a}^i\mathbf{b}^i\mathbf{c}^i\mathbf{d}^i\mathbf{e}^i\mathbf{f}^i\mathbf{g}^i\mathbf{h}^i\mathbf{j}^i\mathbf{k}^i$) vollständig charakterisiert, wobei der Index i jeweils für eine individuelle Ausführungsform steht und die einzelnen Indices i unabhängig voneinander einstellbar sind. Alle individuellen Ausführungsformen, die von dem Ausdruck in Klammern umfasst sind, wobei die Indices i gemäß der oben dargestellten Definitionen beliebig einstell- und kombinierbar sind, sollen von der vorliegenden Erfindung umfasst sein.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind exemplarisch, mit aufsteigender Präferenz von der ersten zur letzten Reihe, die bevorzugten Ausführungsformen E-1 bis E-14 aufgelistet. Demgemäß hat die Ausführungsform E-14, dargestellt in der letzten Reihe von Tabelle 1, die höchste Präferenz.

Tabelle 1.

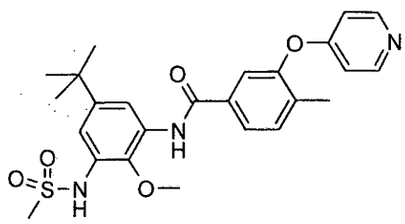
	R^1	R^2	R^3	R^4	X/Y	R^N	L	R^5	R^6	R^7
E-1	a^1	b^1	c^1	d^1	e^1	f^1	g^1	h^1	j^1	k^1
E-2	a^1	b^2	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-3	a^2	b^1	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-4	a^2	b^2	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-5	a^2	b^2	c^3	d^2	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-6	a^2	b^2	c^3	d^3	e^2	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-7	a^2	b^2	c^2	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-8	a^1	b^1	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-9	a^2	b^1	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2

E-10	a^1	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-11	a^2	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-12	a^2	b^3	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-13	a^3	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-14	a^3	b^3	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^3	j^3	k^3

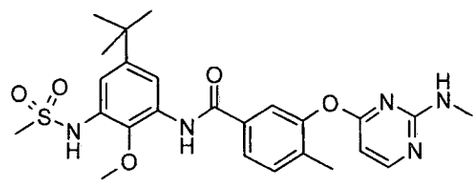
einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Gemische.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ausgewählt aus der Gruppe :

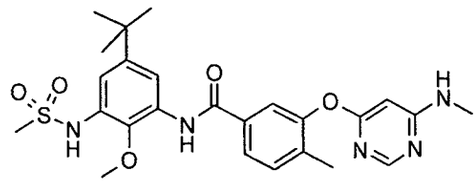
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(pyridin-4-yloxy)-benzamid



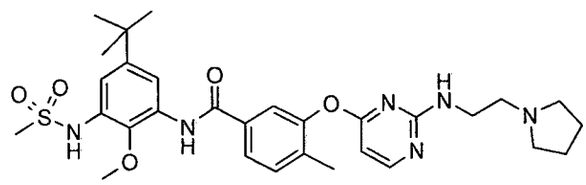
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



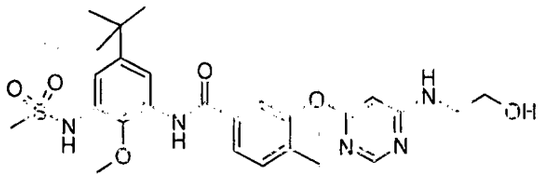
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



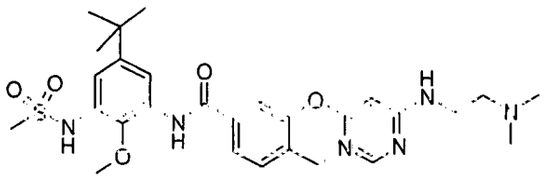
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



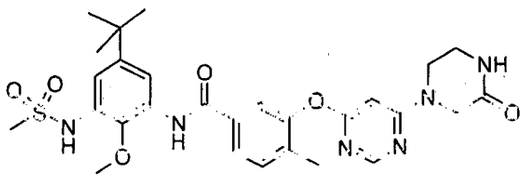
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



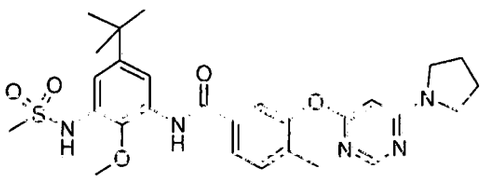
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



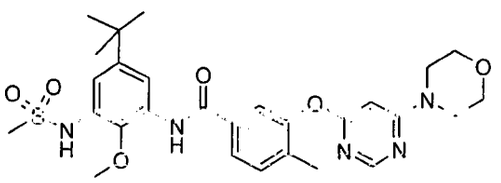
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



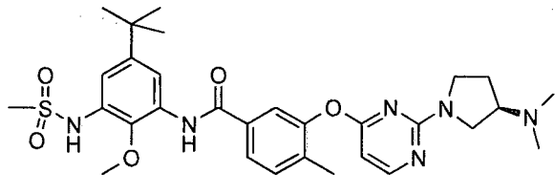
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



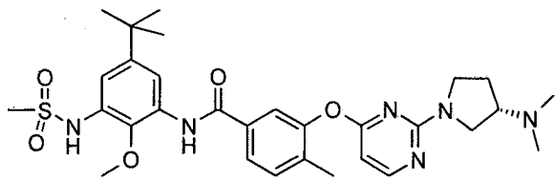
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



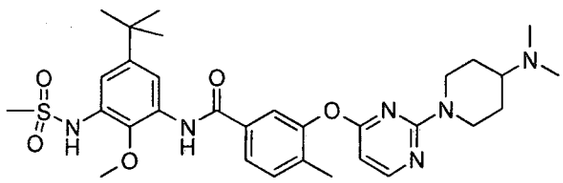
- (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



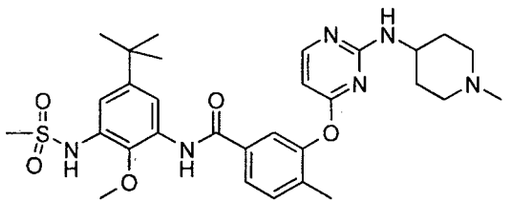
- (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



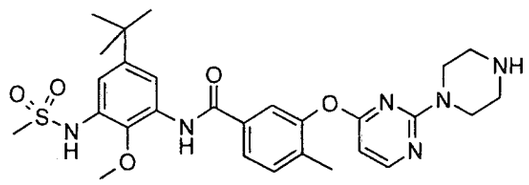
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



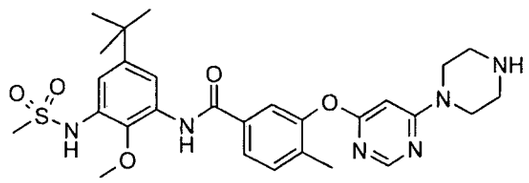
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



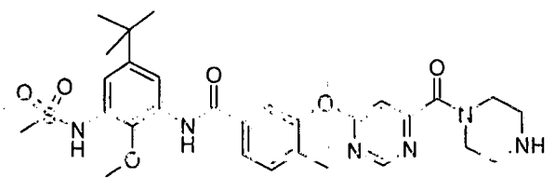
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



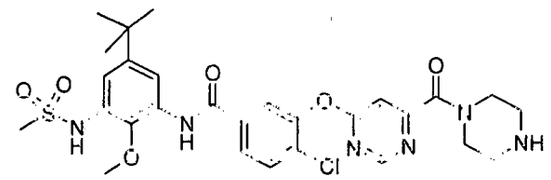
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



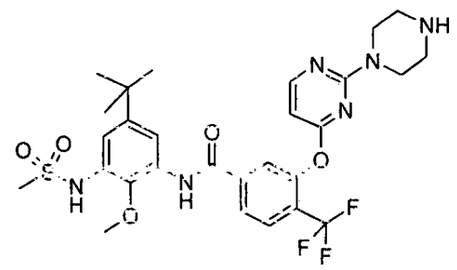
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



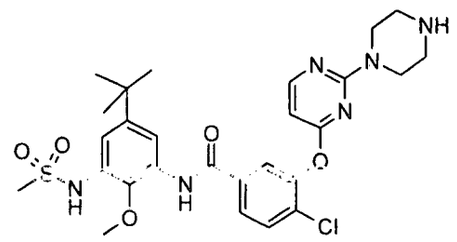
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



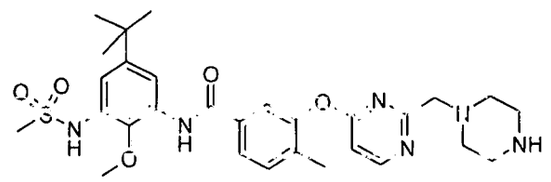
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-4-trifluormethyl-benzamid



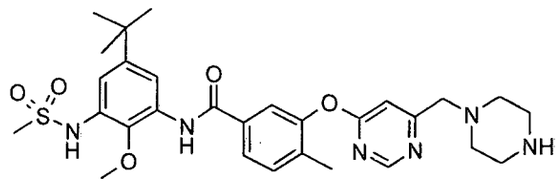
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



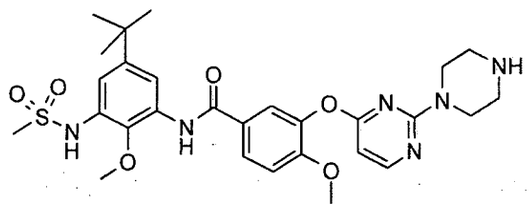
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



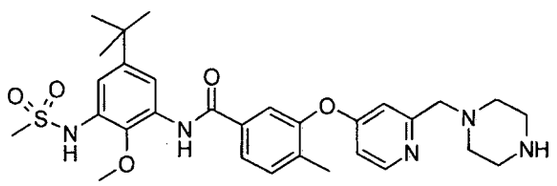
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



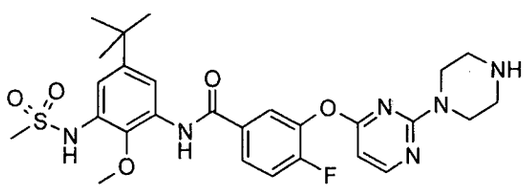
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



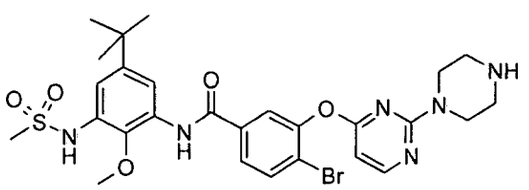
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



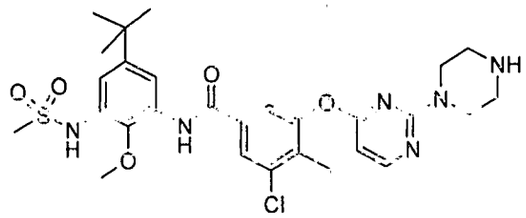
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-fluor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



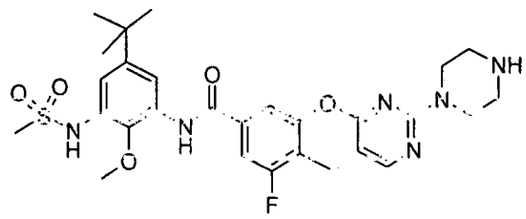
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-brom-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



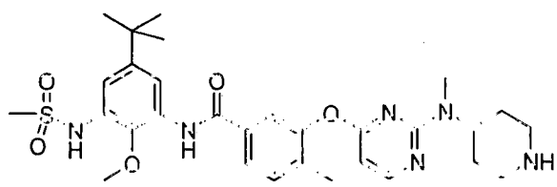
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



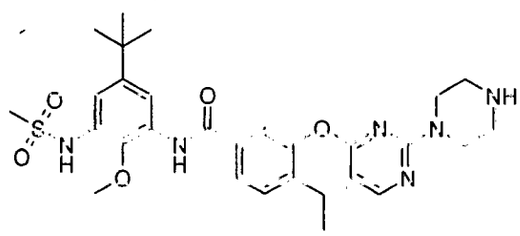
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-fluor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



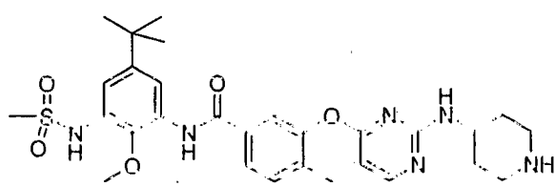
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(N-methyl-N-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



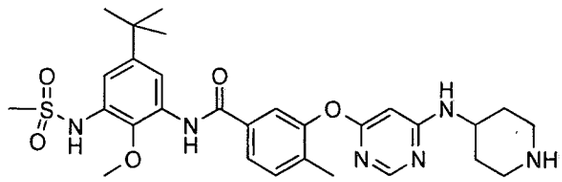
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-ethyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



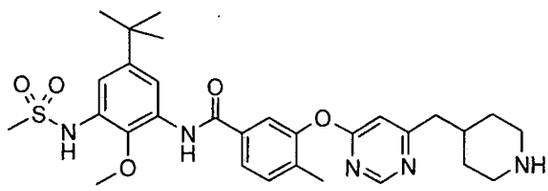
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



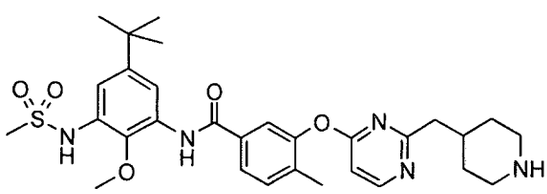
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



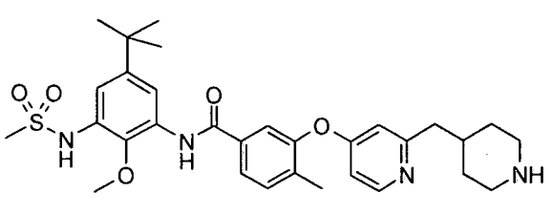
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



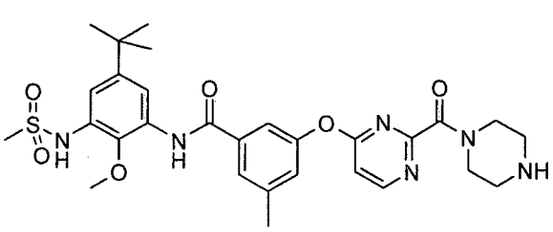
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



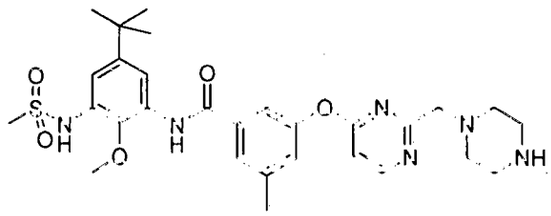
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



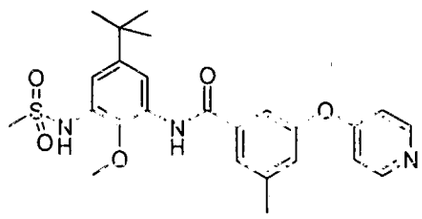
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



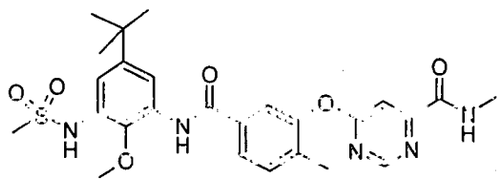
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



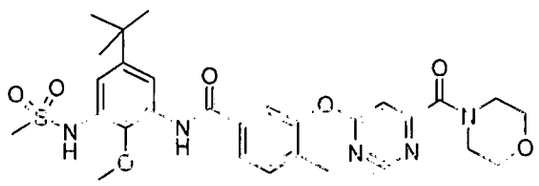
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(pyridin-4-yloxy)-benzamid



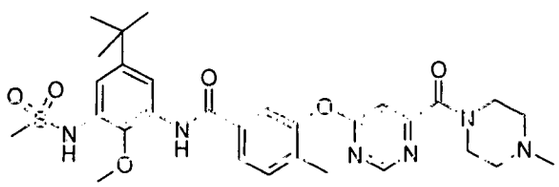
- 6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäure-methylamid



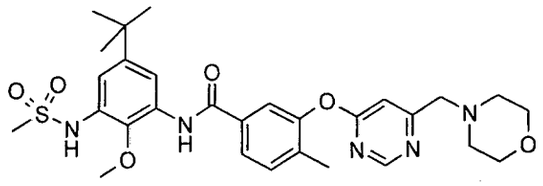
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



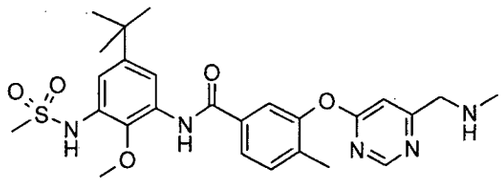
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



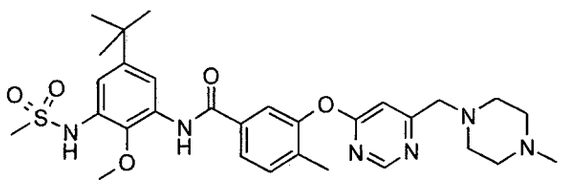
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



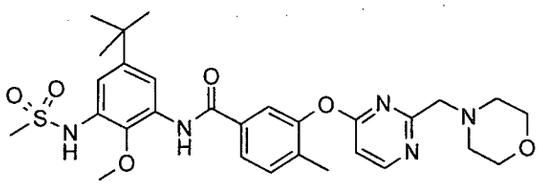
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



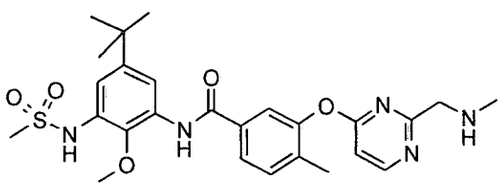
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



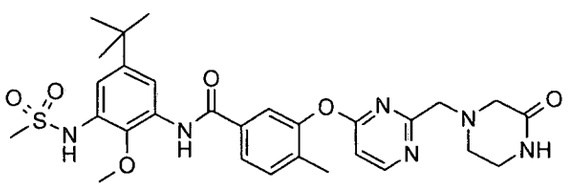
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



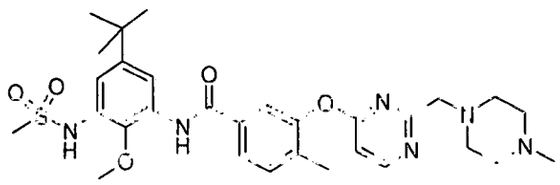
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



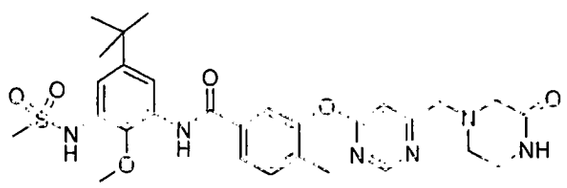
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



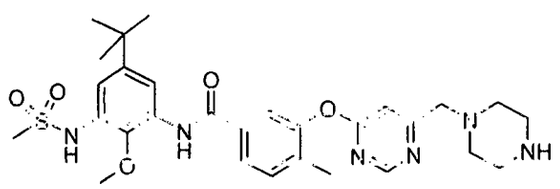
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



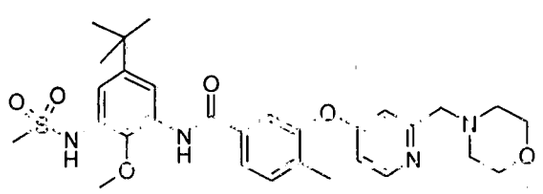
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



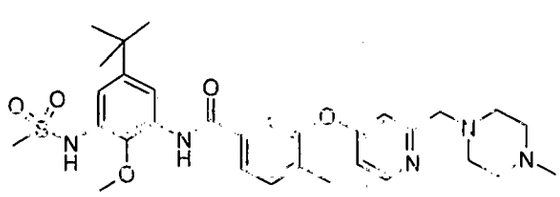
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



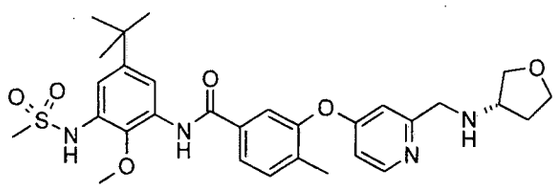
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



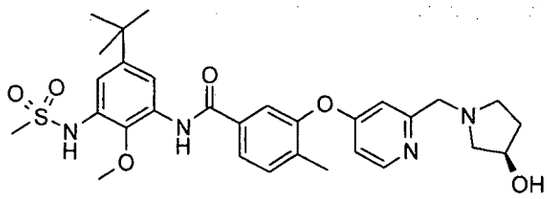
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



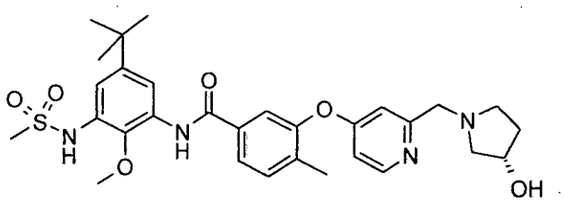
- (S)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



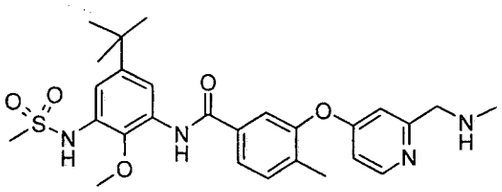
- (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



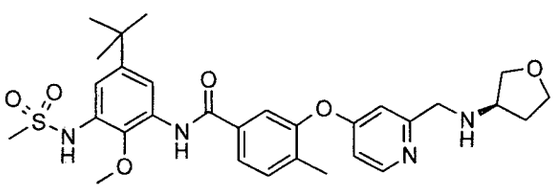
- (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



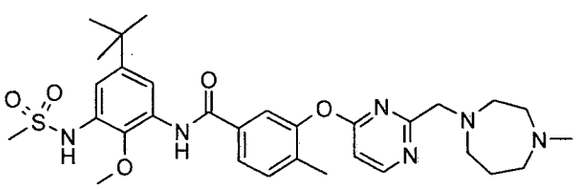
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



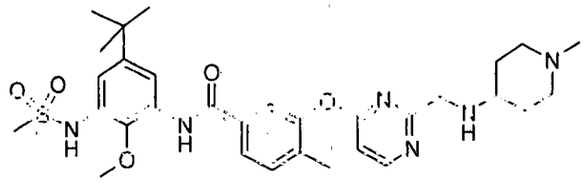
- (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



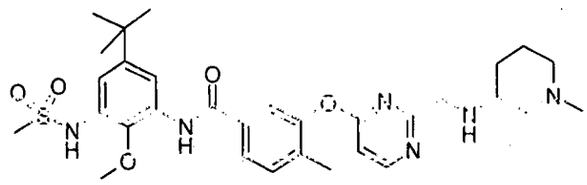
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



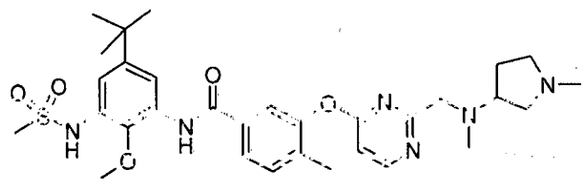
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



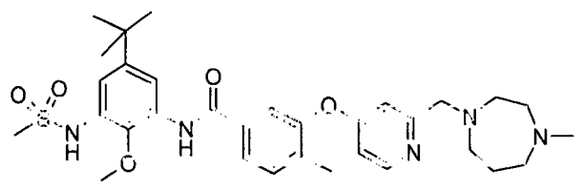
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



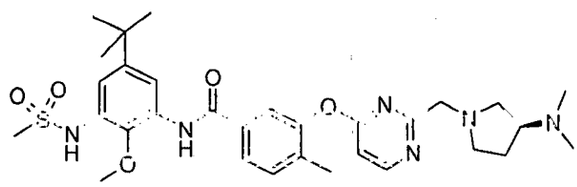
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-{[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



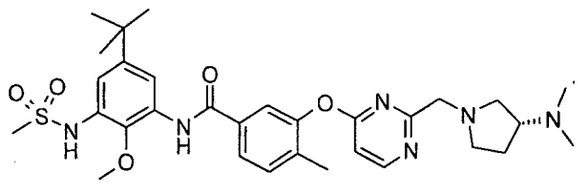
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



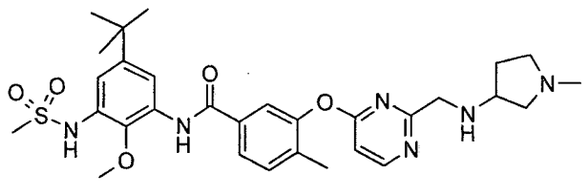
- (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



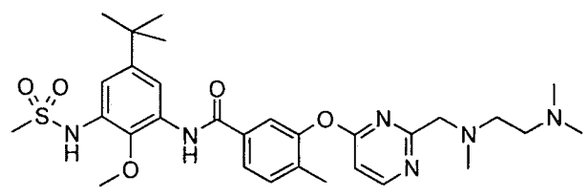
- (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



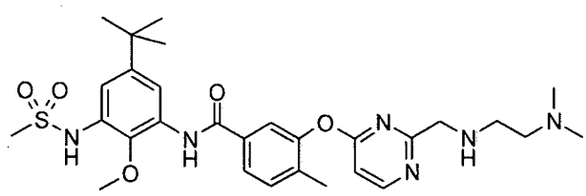
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-pyrrolidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



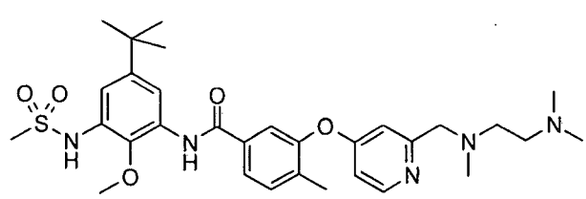
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



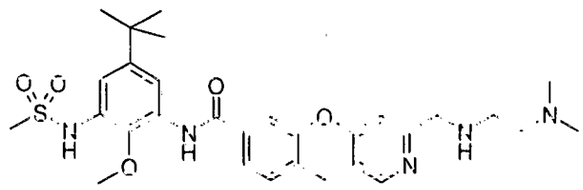
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



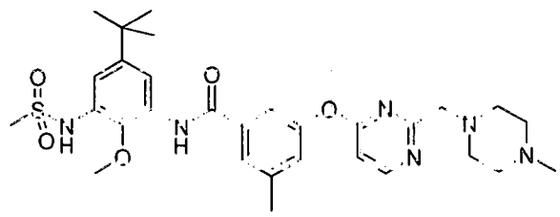
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



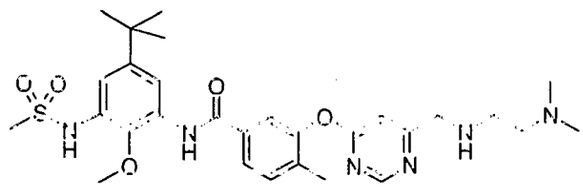
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



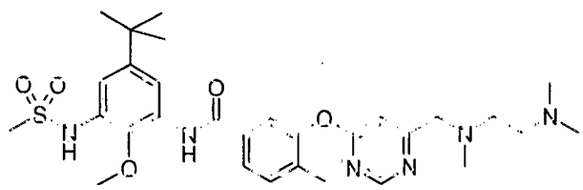
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



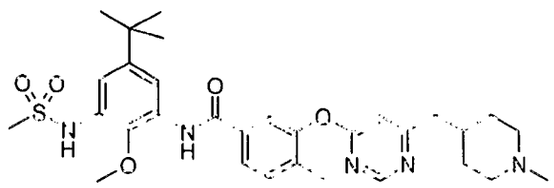
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



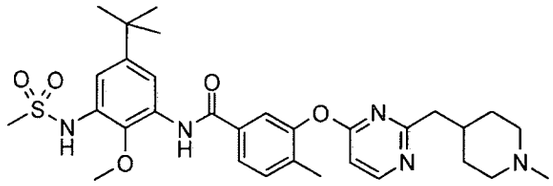
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



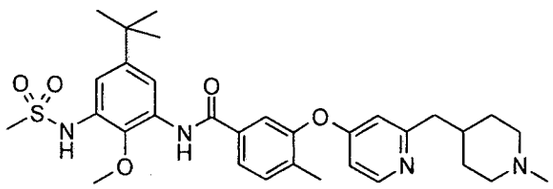
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



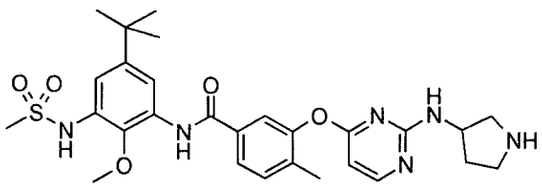
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



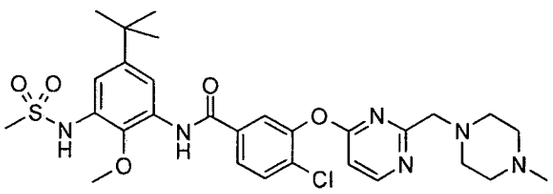
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



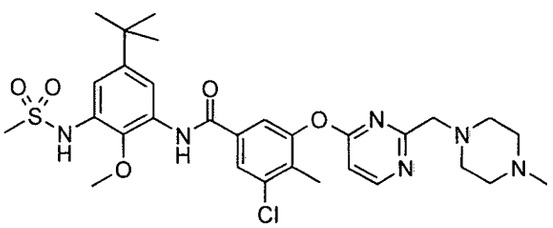
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



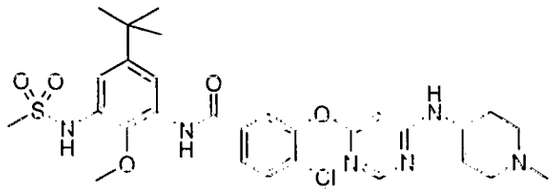
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



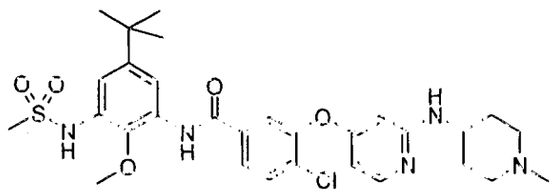
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



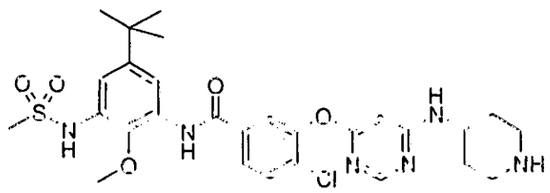
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



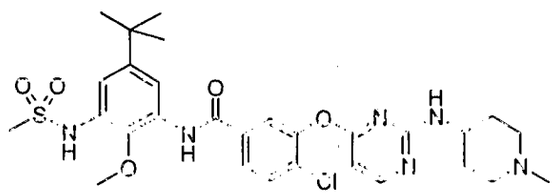
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



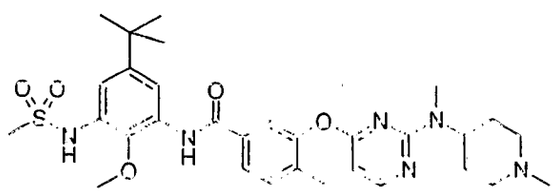
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



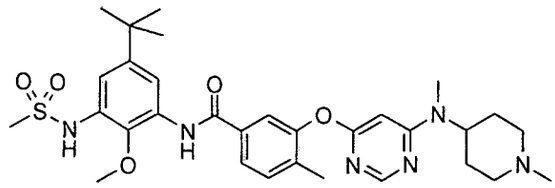
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



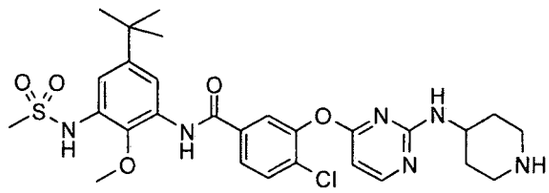
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



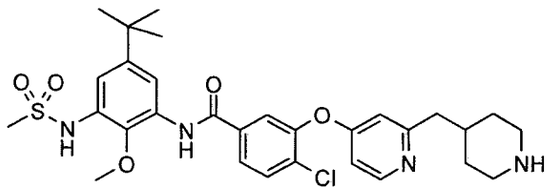
- N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



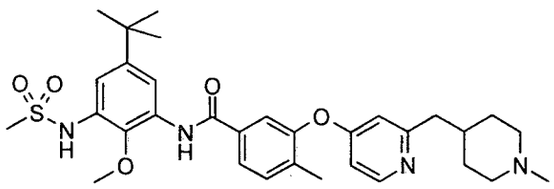
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



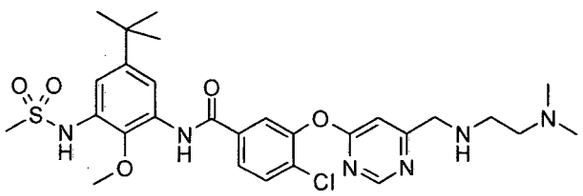
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



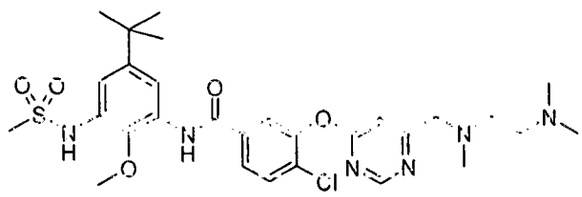
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



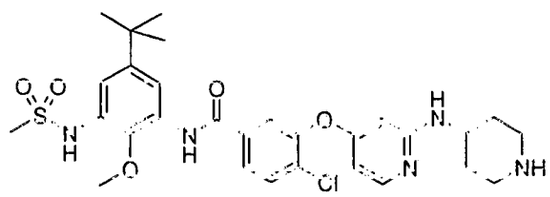
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



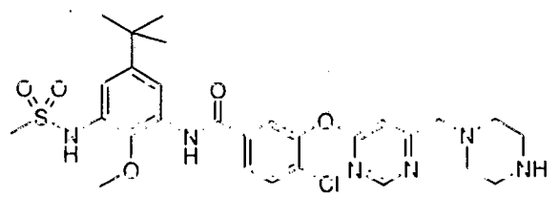
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



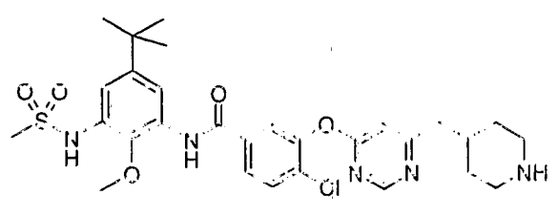
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



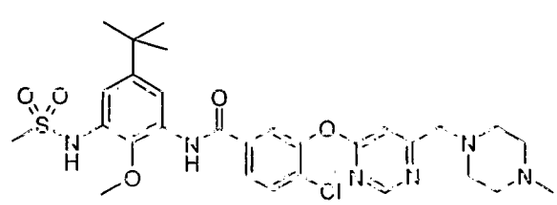
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



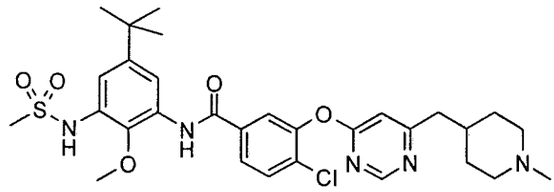
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



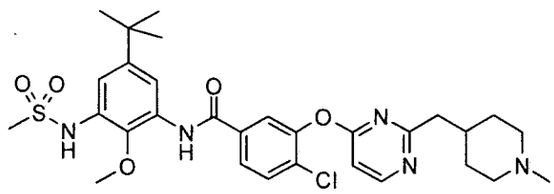
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



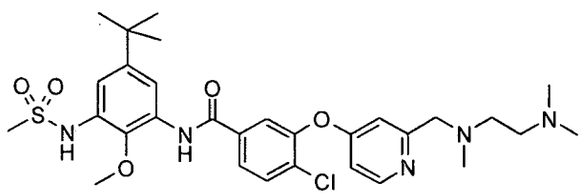
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



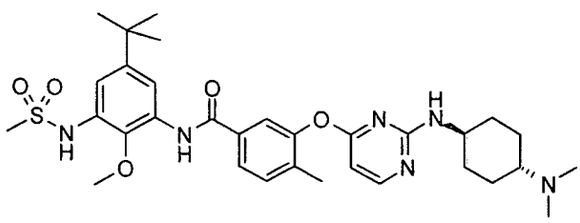
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



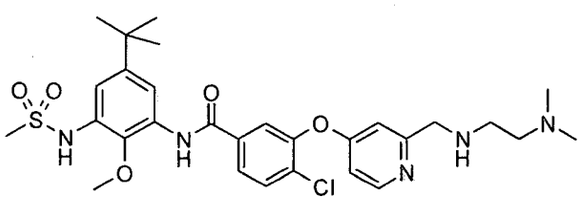
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-benzamid



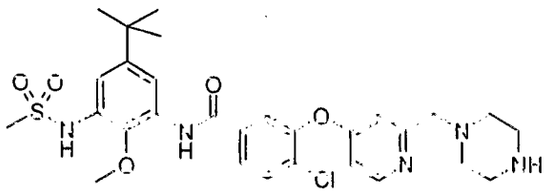
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(*trans*-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



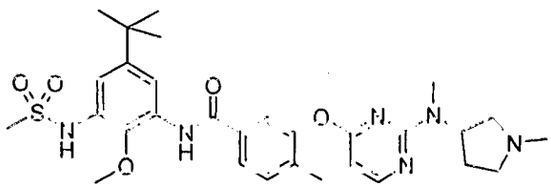
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



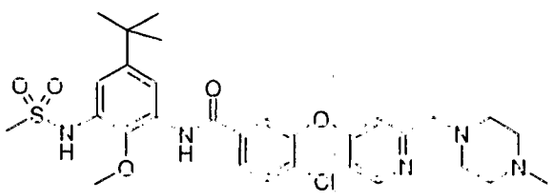
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



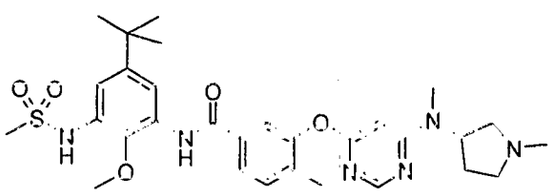
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



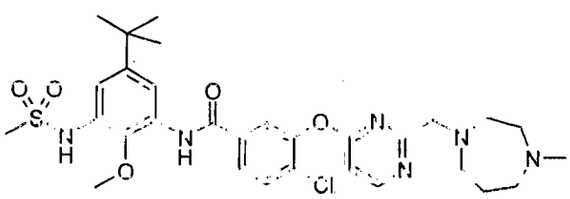
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



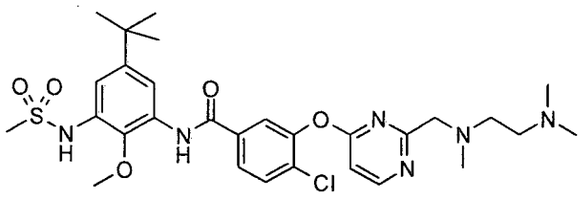
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



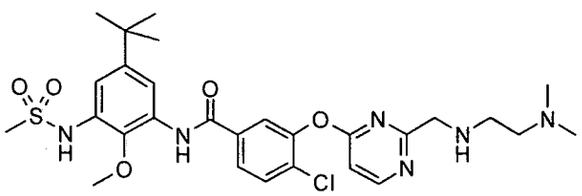
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



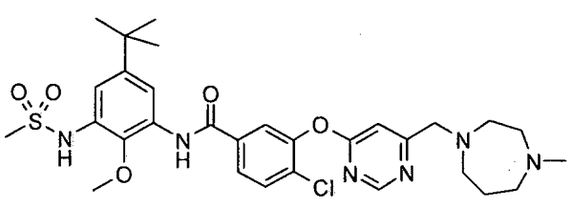
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



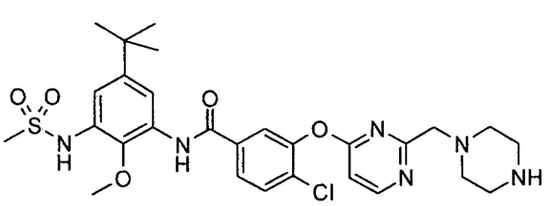
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



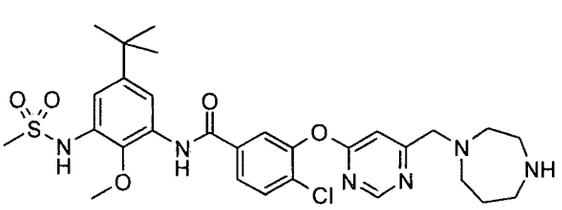
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



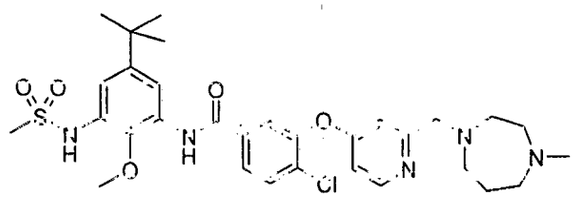
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



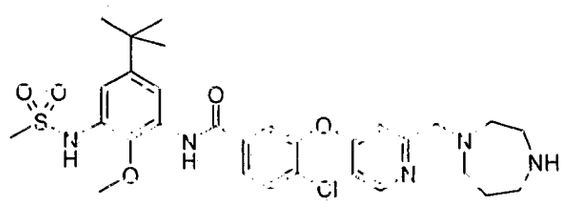
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



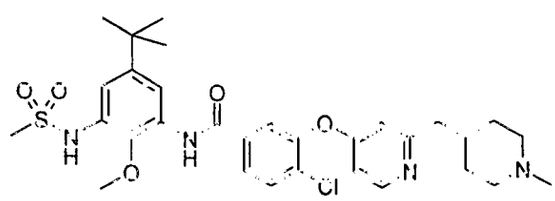
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



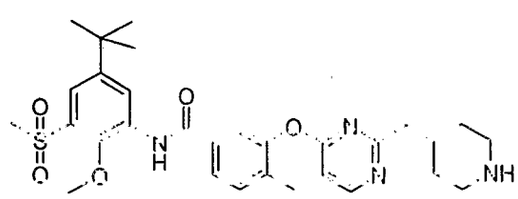
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



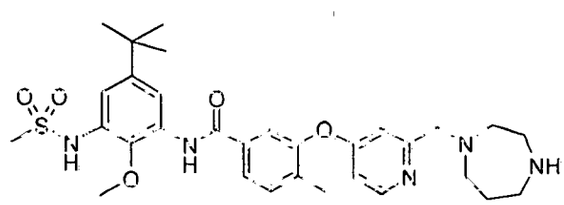
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



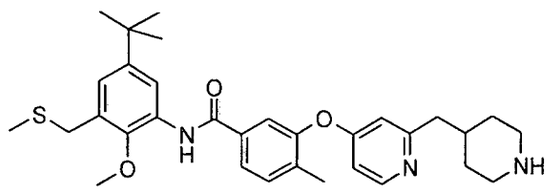
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



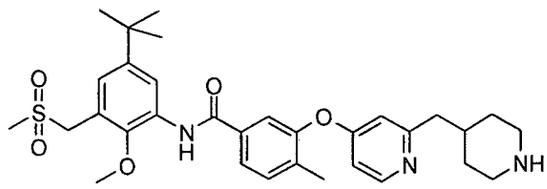
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



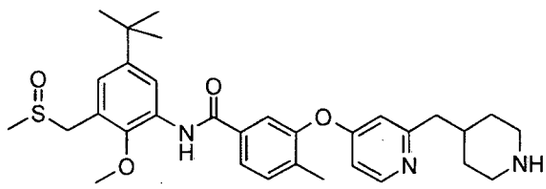
- N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfanylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



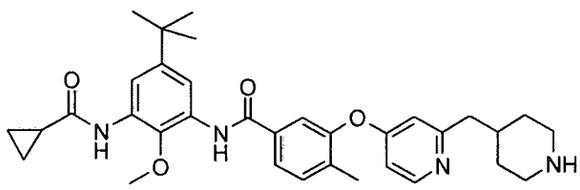
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



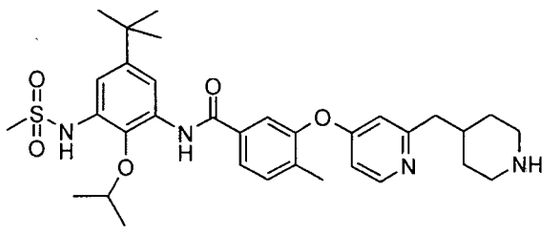
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



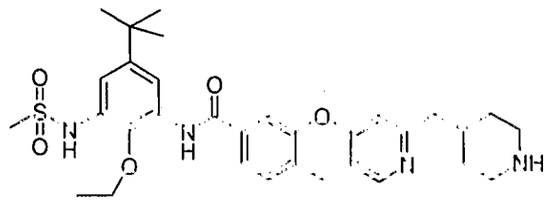
- N-[5-tert-Butyl-3-(cyclopropancarbonyl-amino)-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



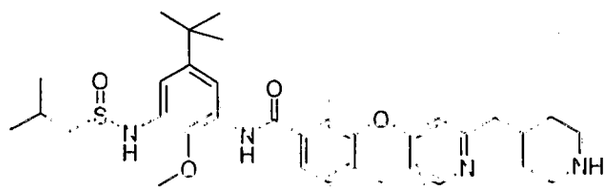
- N-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



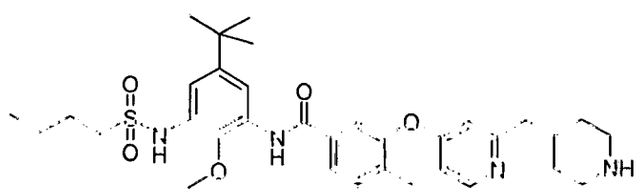
- N-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



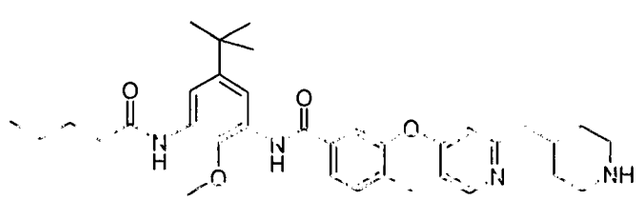
- N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(2-methyl-propan-1-sulfinylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



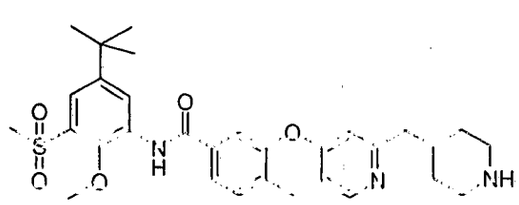
- N-[3-(Butan-1-sulfonylamino)-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



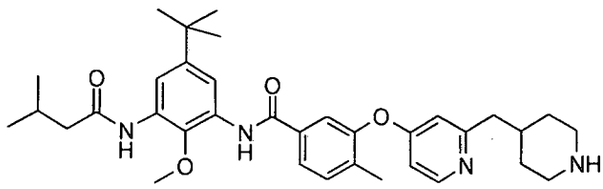
- N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pentanoylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



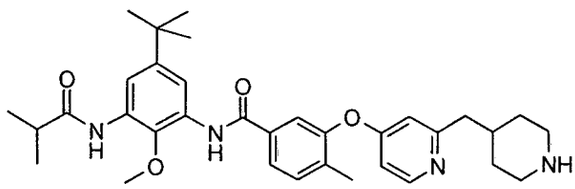
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



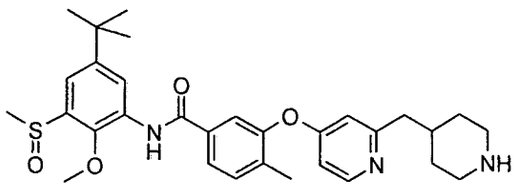
- N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



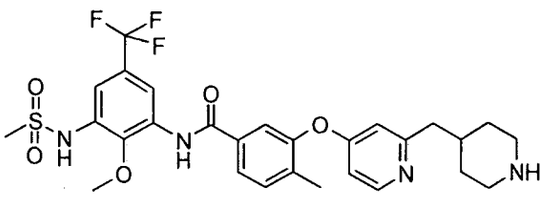
- N-(5-tert-Butyl-3-isobutyrylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



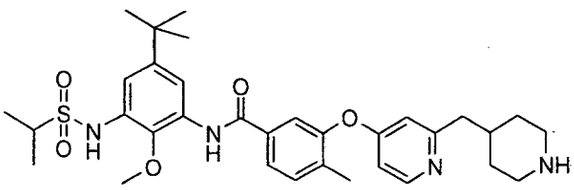
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



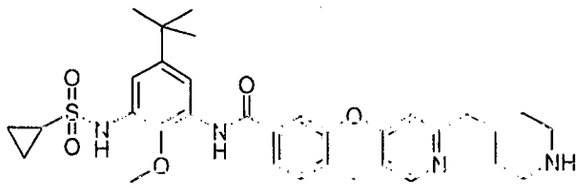
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



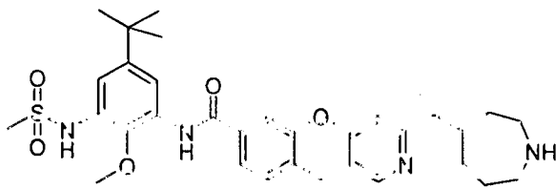
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



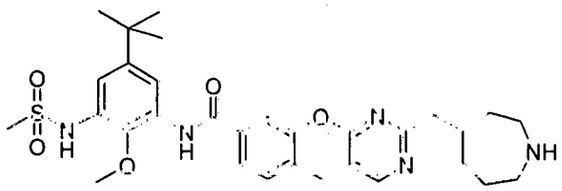
- N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



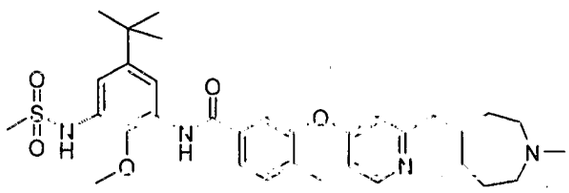
- 3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



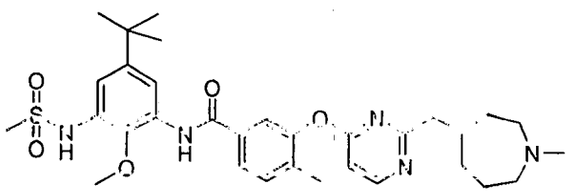
- 3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



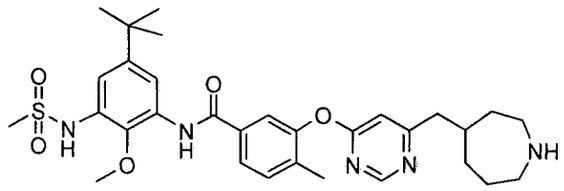
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



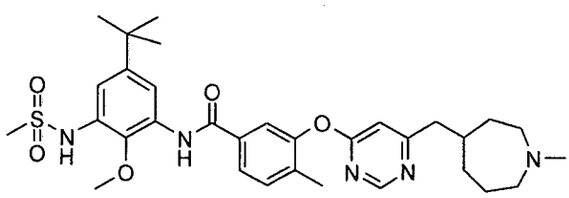
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



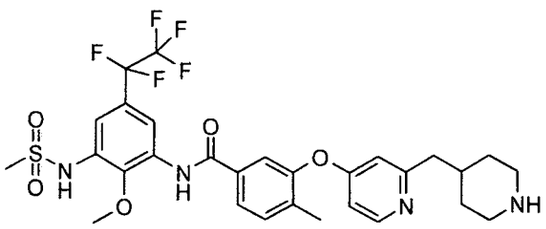
- 3-(6-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



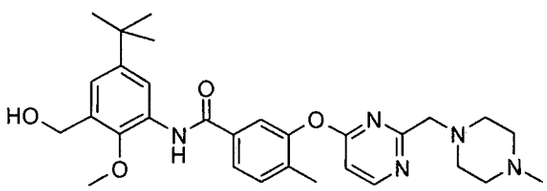
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



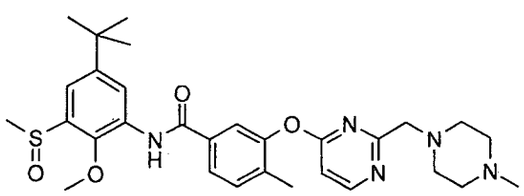
- N-(3-Methanesulfonylamino-2-methoxy-5-pentafluoroethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamide



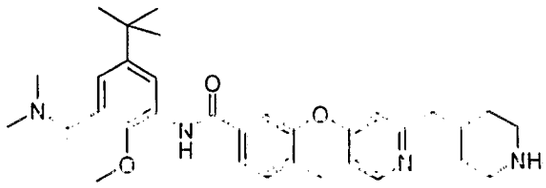
- N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



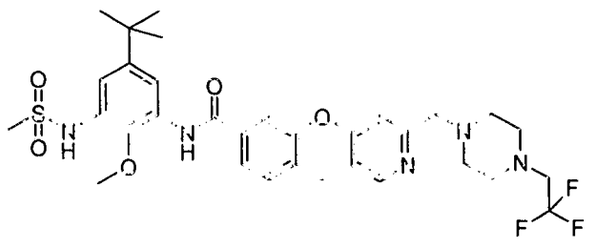
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



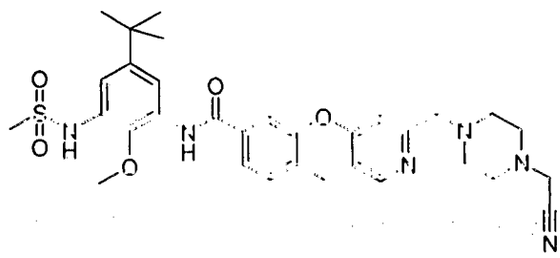
- N-(5-tert-Butyl-3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



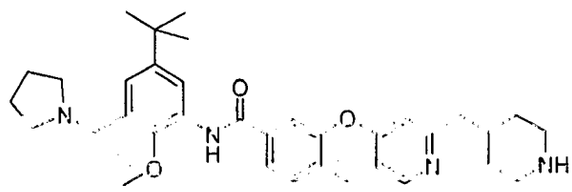
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



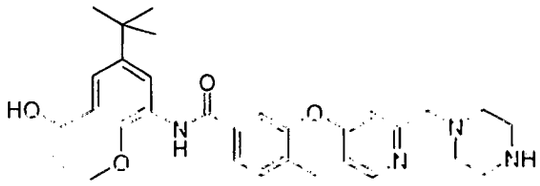
- N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



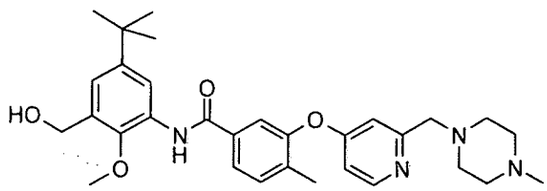
- N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



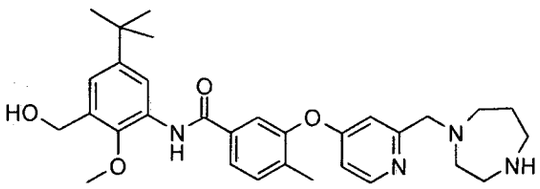
- N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



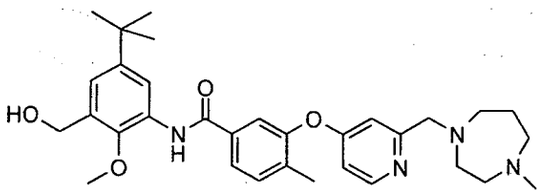
- N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



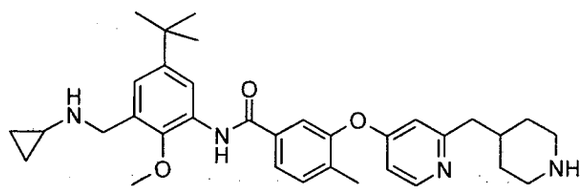
- N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



- N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



- N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Gemische.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Der Begriff "substituiert", wie er hierin verwendet wird, bedeutet, dass ein oder mehrere Wasserstoffatom(e) an einem bestimmten Atom (einer Gruppe/eines Restes) durch ein Atom (eine Gruppe/ein Rest) ausgewählt aus einer bestimmten Gruppe ersetzt ist/sind, vorausgesetzt die mögliche Valenzzahl des entsprechenden Atoms wird nicht überschritten und die Substitution führt zu einer stabilen Verbindung.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I.

Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 2 bis 18 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc.

Die Bezeichnung C_{2-n}-Alkenyl, wobei n einen Wert von 2 bis 18 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, etc

Der Begriff C_{2-n}-Alkinyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-1-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff C_{1-n}-Alkoxy oder C_{1-n}-Alkyloxy bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n}-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen, wobei n für 4 bis 15, bevorzugt 8, steht. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc.. Vorzugsweise umfasst der Begriff C_{3-7}-Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen. Entsprechend bezeichnet C_{3-n} Heterocycloalkyl gesättigte mono-, bi- oder spirocarbocyclische Gruppen mit 3-15, bevorzugt 3-8, C-Atomen und mindestens einem Heteroatom ausgewählt aus N, O oder S im Ring.

Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyloxy bezeichnet eine C_{3-n}-Cycloalkyl-O-Gruppe, worin C_{3-n}-Cycloalkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyloxy, etc..

Der Begriff C_{5-n}-Cycloalkenyl bezeichnet eine C_{5-n}-Cycloalkyl-Gruppe, die wie oben definiert ist und zusätzlich mindestens eine ungesättigte C=C-Doppelbindung hat.

Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n}-Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n}-Cycloalkyl wie oben definiert ist. n ist bevorzugt 7.

Der Begriff C_{3-n}-Heterocycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n}-Heteroccyloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n}-Heterocycloalkyl wie oben definiert ist. n ist bevorzugt 7.

Der Begriff C_{3-n}-Cycloheteroalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3-m bis n-m C Atomen, wobei n für 4 bis 12 C-Atome und m für 1 bis 3 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus NR^N, O, S, SO und SO_2, steht, welche zusätzlich eine Carbonylgruppe beinhalten kann. Beispiele solcher Gruppen umfassen Aziridinyl, Oxiranyl, Azetidinyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl, Azepanyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydrofuranonyl, Tetrahydropyranonyl, Pyrrolidinonyl, Piperidinonyl, Piperazinonyl, Morpholinonyl. Vorzugsweise umfasst der Begriff C_{3-7}-Cycloheteroalkyl gesättigte monocyclische Gruppen mit einem oder zwei Heteroatomen.

Der Begriff Aryl bezeichnet aromatische Kohlenstoffringe. Bevorzugt im Rahmen der Erfindung ist C_{5-10} Aryl. Bevorzugte Beispiele sind Phenyl und Naphtyl.

Der Begriff Heteroaryl bezeichnet aromatische Kohlenstoffringe mit mindestens einem Heteroatom im Ring ausgewählt aus N, O uns S. Bevorzugt im Rahmen der Erfindung ist C_{5-10} Heteroaryl. Bevorzugte Beispiele sind Pyridin, Pyrimidin.

Der Begriff Tri-(C_{1-4}-alkyl)silyl umfasst Silyl-Gruppen, die gleiche oder zwei oder drei verschiedene Alkylgruppen aufweisen.

Der Begriff Di-(C_{1-4}-alkyl)amino umfasst Amino-Gruppen, die gleiche oder zwei verschiedene Alkylgruppen aufweisen.

Der Begriff N-Heterocycloalkyl bezeichnet einen gesättigten carbocyclischen Ring, der mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring aufweist und zusätzlich weitere Stickstoff-Gruppen, O- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann. Beispiele solcher N-Heterocycloalkyl-Gruppen sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Homopiperazin und Morpholin.

Falls in Gruppen, beispielsweise in R^1, R^2, R^3 oder R^4, vorkommende Alkyl-Reste substituiert, beispielsweise fluoriert, sein können, so umfasst dies nicht nur Alkyl-Reste in den Gruppen die unmittelbar Alkyl bedeuten, sondern auch andere, Alkyl-Reste/Fragmente aufweisende Bedeutungen, wie beispielsweise Alkyloxy, Alkylcarbonyl, Alkoxyalkyl, etc.. So umfasst beispielsweise R^1, R^2, R^3 oder R^4 in der Bedeutung Alkyloxy, wobei Alkylreste teilweise oder vollständig fluoriert sein können, auch Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Das gleiche gilt für Alkyl-Reste/Fragmente, in denen eine CH_2-Gruppe durch ein Atom, z.B. O oder S, oder eine Gruppe, z.B. NR^N, CO oder SO_2, ersetzt sein kann, was beispielsweise in der Bedeutung Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, wobei in Alkylresten eine CH_2-Gruppe durch CO ersetzt sein kann, auch Carboxy, Carboxymethyl, Hydroxymethylcarbonyl, Carboxyethyl, Hydroxymethylcarbonylmethyl und Hydroxyethylcarbonyl umfasst.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer Phenylgruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte des Phenylrings hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position des Phenylrings gebunden sein kann.

Alle in der vorliegenden Schrift erwähnten Elemente/Atome, einschließlich der, die Bestandteil einer Gruppe sind, umfassen alle stabilen isotopen Formen des jeweiligen Elements. So umfasst z.B. die Nennung des Atoms/Elements Wasserstoff neben Wasserstoff selbst auch immer das stabile Isotop Deuterium.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym p38 MAP-Kinase.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen können wie folgt geprüft werden:

Die Hemmung der p38 MAP-Kinase vermittelten Signalübertragung kann z.B. mittels eines enzymatischen Assays nachgewiesen werden. Dabei wird die Menge eines durch die Kinase phosphorylierten Substrats quantifiziert. Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Enzymatischer Assay:

Die Kinasereaktion wird in Anwesenheit von HEPES (20 mM, pH 7), $MgCl_2$ (10 mM), DTT (1 mM) und TWEEN20 (0.01%) durchgeführt. Zuerst werden in einem Reaktionsgefäß Dimethylsulfoxid oder Inhibitor (Endkonzentration: 1 µM) gelöst in Dimethylsulfoxid vorgelegt. Danach wird die aktivierte p38 MAP-Kinase (Endkonzentration 1 nM) zugegeben und das Gemisch für 4 h bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wird ein Gemisch aus Substrat (GST-tagged ATF2) und ATP zugegeben und alles zusammen für eine weitere Stunde inkubiert (Endkonzentration ATP: 100 µM; Endkonzentration ATF2: 10 nM).

Die Konzentration von phosphoryliertem ATF2 wird durch Chemolumineszenz induzierte Lichtemission quantifiziert. Dazu wird zu dem Reaktionsgemisch ein Glutathion-Donor-Bead (Endkonzentration: 5 µg/ml), welcher an das Gluthathion am ATF2 bindet, und phospho-ATF2 Antikörper hinzugegeben (Endkonzentration: 3 nM; dieser bindet die durch die Kinasereaktion angefügte Phosphatgruppe) an welchen ein Protein A Acceptor Bead (Endkonzentration: 5 µg/ml) bindet. Diese Komponenten sind in einem Puffer gelöst, welcher 20 mM HEPES pH 7.0, 200 mM NaCL, 80 mM EDTA sowie 0.3% BSA enthält. Dieses Reaktionsgemisch wird für 1 Stunde bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Kommen diese beiden Beads in räumliche Nähe wird sichtbares Licht emittiert, welches in einem Photometer bei 520-620nm gemessen wird.

Auswertung:

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird berechnet um wieviel Prozent die Kinaseaktivität bei einer festen Inhibitorkonzentration von 1µM inhibiert ist. Die maximale Aktivität wird dabei durch die nicht inhibierte Kinase bestimmt. Die minimale Aktivität bzw. unspezifische Hintergrundaktivität wird durch einen Reaktionsansatz ohne Kinase ermittelt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen beispielsweise Inhibitionswerte von >50%, vorzugsweise von >90%.

In Tabelle 2 ist das Maß der Inhibition des Enzyms p38 MAP-Kinase -so wie oben beschrieben bestimmt- der erfindungsgemäßen Verbindungen, die im Abschnitt „Herstellung der Endverbindungen“ dargestellt sind, zusammengefasst.

Tabelle 2. Hemmwirkung von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auf das Enzym p38 MAP-Kinase bei 1 µM Inhibitorkonzentration

Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM
1	90,8	5(11)	98,4	5(47)	97,3	8(23)	97,8
2	97,7	5(12)	98,6	5(48)	99,4	8(24)	92,4
3	98,1	5(13)	98,2	5(49)	99,2	8(25)	96,6
3(1)	97,0	5(14)	98,5	5(50)	99,6	8(26)	97,7
4	97,7	5(15)	96,0	5(52)	99,5	8(27)	98,4
4(1)	96,6	5(16)	98,9	5(53)	97,0	8(28)	81,8
4(2)	94,8	5(17)	98,2	5(54)	99,7	8(29)	89,0
4(3)	96,3	5(18)	98,7	5(55)	99,6	8(30)	91,3
4(4)	97,5	5(19)	99,7	6	94,4	8(31)	86,5
4(5)	97,4	5(20)	99,5	7	95,6	8(32)	92,6
4(6)	98,0	5(21)	88,9	7(2)	96,3	8(33)	97,1
4(7)	98,6	5(22)	85,7	7(3)	98,8	8(34)	99,3
4(8)	98,6	5(23)	96,3	7(4)	98,1	8(35)	98,6
4(9)	98,6	5(24)	97,9	7(5)	98,5	8(36)	82,6
4(10)	100	5(25)	97,6	8	95,0	8(37)	91,3
4(11)	99,1	5(26)	97,6	8(1)	55,9	8(38)	98,8
4(12)	95,8	5(27)	99,2	8(2)	98,7	8(39)	98,9
4(13)	96,3	5(28)	99,0	8(3)	95,2	9	98,4
4(14)	99,4	5(29)	99,0	8(4)	66,0	9(1)	99,9
4(15)	99,6	5(30)	99,0	8(5)	95,8	9(2)	98,5
4(16)	99,4	5(31)	99,4	8(6)	98,7	10	99,6
4(17)	98,7	5(32)	97,9	8(7)	94,1	11	99,2
4(18)	99,0	5(33)	99,2	8(9)	98,4	11(1)	99,4
4(19)	98,6	5(34)	99,1	8(10)	98,9	11(2)	95,4
4(20)	95,6	5(35)	98,3	8(11)	96,7	11(3)	99,5
5	99,0	5(36)	99,3	8(12)	97,0	11(4)	95,1
5(1)	96,8	5(37)	99,3	8(13)	96,8	12	97,5
5(2)	93,2	5(38)	98,8	8(14)	91,1	12(1)	99,4
5(3)	95,0	5(39)	99,4	8(15)	95,9	12(2)	98,7
5(4)	45,3	5(40)	99,5	8(16)	98,7	12(3)	99,6

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM	Beispiel	%Hemm-wirkung bei 1 µM
5(5)	98,3	5(41)	99,6	8(17)	96,7	12(4)	99,3
5(6)	98,3	5(42)	99,5	8(18)	98,6	12(5)	99,5
5(7)	97,8	5(43)	98,6	8(19)	97,0	12(6)	99,6
5(8)	98,9	5(44)	93,2	8(20)	99,4	12(7)	99,8
5(9)	98,5	5(45)	99,6	8(21)	98,5	13	98,2
5(10)	94,6	5(46)	99,6	8(22)	98,3	13(1)	97,0

Indikationen

Im Hinblick auf die Fähigkeit die p38 MAP-Kinase-Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze prinzipiell geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu behandeln und/oder vorbeugend zu behandeln, die durch eine Hemmung der p38 MAP-Kinase-Aktivität beeinflusst werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich z.B. zur Verbesserung eines durch p38 MAP-Kinase vermittelten abnormen Zytokinspiegels, im Besonderen zur Regulierung einer Überproduktion der Zytokine IL-1, IL-4, IL-8 und TNF-α. Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere bei Atemwegserkrankungen, gastrointestinalen Erkrankungen oder Beschwerden, entzündlichen Krankheiten (insbesondere der Atemwege, der Gelenke, der Haut oder der Augen), Autoimmunerkrankungen, destruktiven Störungen der Knochen, Proliferationsstörungen, Störungen der Angiogenese, Neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Viruserkrankungen sowie Erkrankungen des periphären oder zentralen Nervensystems anwendbar.

Bevorzugt genannt sei die Vorbeugung und Behandlung von Atemwegs- oder Lungenerkrankungen, welche mit einer erhöhten Schleimproduktion, Entzündungen und/oder obstruktiven Erkrankungen der Atemwege einhergehen wie z.B. akute, allergische oder chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Husten, Lungenemphysem, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, chronische Rhinitis oder Sinusitis, Asthma, Alveolitis, Farmers Krankheit, hyperreaktive Atemwege, infektiöse Bronchitis oder Pneumonitis, pediatrisches Asthma, Bronchiektasien, Lungenfibrose, ARDS (akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen), Bronchialödem, Lungenödem, Bronchitis, Pneumonie oder interstitielle Pneumonie ausgelöst durch Ursachen wie Aspiration, Inhalation von

toxischen Gasen oder Bronchitis, Pneumonie oder interstitielle Pneumonie ausgelöst durch Herzinsuffizienz, Bestrahlung, Chemotherapie, Zystische Fibrose oder Mukoviszidose und alpha1-Antitrypsin-Mangel.

Des Weiteren sei die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie z.B. akute oder chronische entzündliche Veränderungen bei Gallenblasenentzündung, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, entzündliche Pseudopolypen, juvenile Polypen, Colitis cystica profunda, Pneumatosis cystoides intestinales, Erkrankungen der Gallengänge und Gallenblase, z.B. Gallensteine und Konglomerate, entzündliche Erkrankungen der Gelenke wie rheumatoide Arthritis oder entzündliche Erkrankungen der Haut (z.B. Psoriasis) und der Augen bevorzugt genannt.

Außerdem sei die Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen des periphären oder zentralen Nervensystems wie z.B. Alzheimersche Erkrankung, Parkinsonsche Erkrankung, akute und chronische Multiple Sklerose, akute und chronische Schmerzzustände sowie Verletzungen des Gehirns hervorgerufen durch Schlaganfall, Hypoxie oder Schädel-Hirn-Trauma bevorzugt genannt.

Ganz besonders sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren physiologisch verträglichen Salze, zur Prophylaxe oder Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere COPD und Asthma geeignet.

Kombinationen

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel I zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel I auch in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-acetylcystein, EGFR-Hemmern), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend [z.B. Theophylline oder Glucocorticoide (wie z.B., Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, Beclomethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Dexamethason, Betamethason), Leukotrienrezeptorinhibitoren oder Leukotrienbiosyntheseinhibitoren, Antihistaminika, PDE4 Inhibitoren (wie z.B. Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram)] wirksamen Substanzen angewendet werden. Außerdem können diese Verbindungen mit nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanzen ("NSAID"; wie z.B. Ibuprofen, Celecoxib und Rofecoxib), Dopamin-Agonisten,

Statinen, antiviralen Wirkstoffen wie Abacavir, PI3-Kinase Inhibitoren, MRP4-Inhibitoren, PAF-Antagonisten und antiproliferativen Agentien (z.B. Methotrexat, Leflunomid, FK506 (Tacrolimus, Prograf)) kombiniert werden. Die Kombinationen, die eine oder mehrere der oben genannten Verbindungen enthalten, können zusammen oder nacheinander, zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verabreichung eingesetzt werden. Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Zur Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Tumortherapie in Kombination mit Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. angewandt werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Darreichungsformen

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung bei der Behandlung oder Prophylaxe erforderliche Dosierung hängt üblicherweise von der zu verabreichenden Verbindung, vom Patienten, von der Art und Schwere der Krankheit oder des Zustandes und der Art und Häufigkeit der Verabreichung ab und liegt im Ermessen des zu behandelnden Arztes. Zweckmäßigerweise kann die Dosierung bei inhalativer Gabe im Bereich von 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.01 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe im Bereich von 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.01 bis 10 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich, liegen. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen, Konservierungs- und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Glucose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Dextrane, Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Sorbit, Mannit, Xylit, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Natriumchlorid, Calciumcarbonat, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol,

Carboxymethylcellulose, fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure, Natriumbenzoat, oberflächenaktive Stoffe wie Sojalecithin, Ölsäure, Polysorbate oder Polyvinylpyrrolidon in üblichen galenischen Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Zäpfchen, Emulsionen, Inhalationspulver oder -aerosole einarbeiten. Zur Herstellung von treibgashaltigen Inhalationsaerosolen werden Treibgase bzw. Gemische von Treibgasen wie z.B. n-Propan, n-Butan, Isobutan, Halogenkohlenwasserstoffe wie fluorierte Derivate des Methans, Ethans [z.B. 1,1,1,2-Tetrafluorethan (TG134a)], Propans [z.B. 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (TG227)], Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans verwendet.

Die Dosis für die zuvor angeführten Kombinationspartner beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

Daher betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung in Kombination mit mindestens einem der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch Inhibierung des Enzyms p38 MAP-Kinase beeinflussbar sind. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um eine Atemwegserkrankung, insbesondere eine der zuvor angeführten Erkrankungen oder Zustände, ganz besonders COPD oder Asthma.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung, oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff kann zeitgleich oder zeitlich versetzt, insbesondere aber zeitnah erfolgen. Bei einer zeitgleichen Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten zusammen verabreicht; bei einer zeitlich versetzten Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten in einem Zeitraum von kleiner gleich 12, insbesondere kleiner gleich 6 Stunden nacheinander verabreicht.

Folglich betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ein Arzneimittel, das eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz solch einer Verbindung sowie mindestens einen der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen, Konservierungs- und/oder Verdünnungsmitteln aufweist.

Die erfindungsgemäße Verbindung, oder eines physiologisch verträglichen Salzes, und der damit zu kombinierende weitere Wirkstoff können zusammen in einer Darreichungsform, beispielsweise einer Tablette, Kapsel, eines Inhalationspulvers oder -aerosols, oder getrennt in zwei gleichen oder verschiedenen Darreichungsformen, beispielsweise als sogenanntes kit-of-parts, vorliegen.

Experimenteller Abschnitt

Allgemeine Synthese

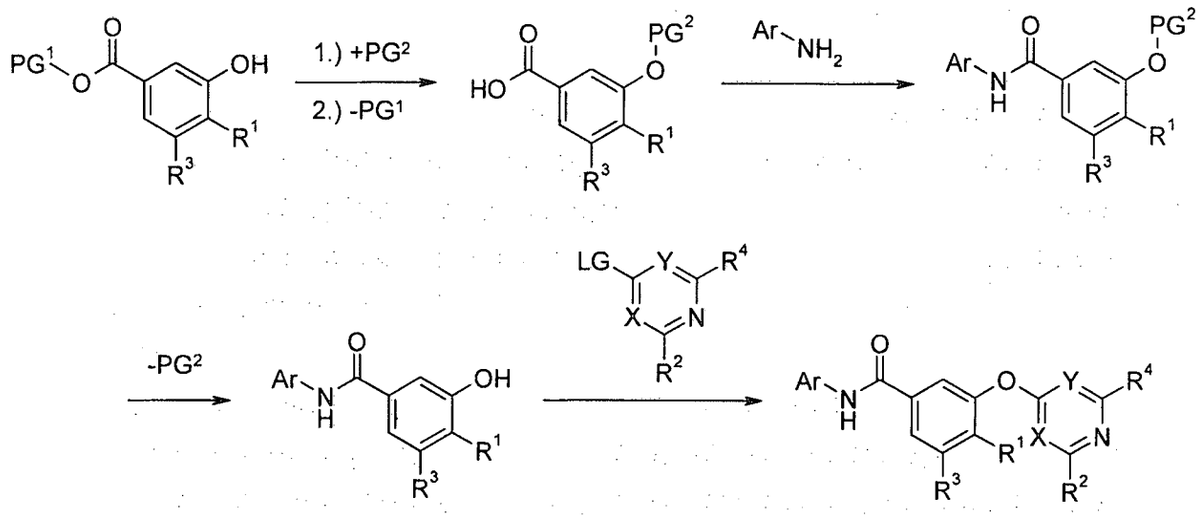
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I kann gemäß der in Schemata 1 und 2 dargestellten Strategien durchgeführt werden; R^1 bis R^4, X und Y haben darin die wie zuvor und nachfolgend definierte Bedeutung, Ar steht für den mit R^5, R^6 und R^7 substituierten Phenylring, PG^1 ist eine Carbonsäureschutzgruppe (s. nachfolgende Schutzgruppenbeschreibung), PG^2 eine Phenolschutzgruppe und LG steht entweder für eine Austrittsgruppe wie Halogen, C_{1-4}-Alkyloxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Aryloxy, C_{1-4}-Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, Nitro, Cyano, C_{1-4}-Alkylsulfanyl, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl oder für eine $B(OH)_2$-, BF_3K-, $B(OC_{1-4}\text{-alkyl})_2$- oder $B(OCMe_2CMe_2O)$-Gruppe. Die beiden Strategien umfassen die gleichen Transformationen an den jeweiligen funktionellen Gruppen, jedoch in veränderter Reihenfolge; nachfolgend sind deshalb die einzelnen Transformationen nur für die in Schema 1 dargestellte Sequenz beschrieben.

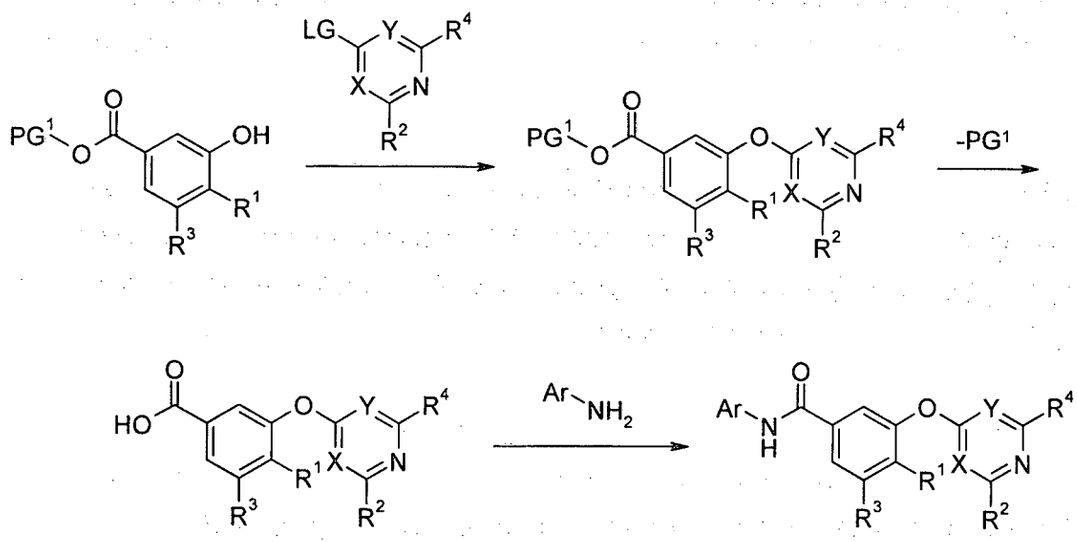
Synthesestrategie 1 geht von 3-Hydroxy-benzoesäurederivaten aus, die entweder in der Literatur beschrieben oder in Analogie zu verwandten Strukturen für den Fachmann ohne Weiteres herstellbar sind. Der erste Reaktionsschritt in Synthesestrategie 1 ist die Umwandlung der phenolischen OH-Gruppe in ein geschütztes Derivat, OPG^2. Geeignete Schutzgruppen für die OH-Gruppe von Phenolen, deren Herstellung und Entschützung sind nachfolgend dargestellt und können hier analog angewendet werden; so können hier z.B. Methyl, Benzyl, Allyl, 4-Methoxybenzyl und Methylsulfonyl als Schutzgruppe zur Anwendung kommen. Nachfolgend wird die Schutzgruppe PG^1 der Carbonsäurefunktionalität entfernt, um die freie Säure mit dem Amin-Baustein, Ar-NH_2, in einer Amidknüpfungsreaktion umzusetzen. Die Freisetzung von Carbonsäuren ist nachfolgend beschrieben und kann hier entsprechend durchgeführt werden. Die Amidknüpfung erfolgt nach Überführung der Carbonsäuregruppe in

eine aktivierte Form derselben wie z.B. ein Acylfluorid, -chlorid, -bromid, -cyanid, -imidazolid (N-acyliert), einen Ester, z.B. 2,2,2-Trifluorethylester, Vinylester, Phenylester, Pentafluorphenylester, 4-Nitrophenylester, Succinyl-N-oxy-ester, Triazinylester oder Arylotriazol-1-oxy-ester, oder einen Thioester wie z.B. Methylsulfanylcarbonyl und Phenylsulfanylcarbonyl. Gemischte Anhydride der Carbonsäure mit Kohlensäureestern, z.B. abgeleitet vom Isobutylkohlensäureester, oder andere Abgangsgruppen, wie z.B. Dimethylaminocarbonyloxy, Pyrrol-1-ylcarbonyloxy, Piperidin-1-yl-carbonyloxy, Morpholin-4-ylcarbonyloxy, Trimethylcarbamimidoyloxy, N,N,N',N'-Tetramethyl-uronyl, N,N'-Dicyclohexyl-uronyl, Diisopropoxy-phosphoryloxy, Di-(dimethylamino)phos-phoryloxy und Dipyrrolidin-1-yl-phosphoryloxy, sind ebenfalls geeignete aktivierte Formen der Carbonsäure zur Kupplung mit einem Amin. Die genannten aktivierten Acylverbindungen werden in Abhängigkeit von ihrer Stabilität bevorzugt in einem separaten Reaktionsschritt oder in situ hergestellt. So wird z.B. das Säurechlorid durch Behandeln der Carbonsäure mit Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Oxalylchlorid eventuell in Gegenwart von katalytischen Mengen an N,N-Dimethylformamid in Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril, Toluol, Benzol, Tetrahydrofuran, Ether oder ohne Lösungsmittel in einem Überschuss von Chlorierungsreagenz bei Temperaturen zwischen -20 und 120°C oder das Imidazolid durch Reaktion der Carbonsäure mit Carbonyldiimidazol in Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetontril oder 1,4-Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C erhalten. Reagenzien, die sich zur in situ-Aktivierung von Carbonsäuren eignen, sind z.B. N,N'-Diisopropyl-carbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethyl-carbodiimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HBTU), n-Propylphosphonsäureanhydrid, O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HATU), (Benzo-triazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) oder (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidin-1-yl-phosphoniumhexafluorphosphat (PyBOP). Die Amidknüpfungs-reaktion wird bevorzugt in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol, Benzol, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Gemischen daraus durchgeführt. Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Wasser können in einigen Fällen ebenfalls als Lösungsmittel oder Co-Solvens eingesetzt werden. Die Reaktionen werden bevorzugt in Gegenwart einer Base wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol, Diisopropylethylamin oder Kaliumcarbonat und gegebenenfalls eines Additivs, z.B. 4-Dimethylaminopyridin oder 1-Hydroxybenzotriazol, bei Temperaturen zwischen -20 und 120°C, bevorzugt jedoch zwischen 0 und 80°C durchgeführt.

Schema 1: Synthesestrategie 1 zur Herstellung der Verbindungen I



Schema 2: Synthesestrategie 2 zur Herstellung der Verbindungen I



Nach Entfernung der phenolischen O-Schutzgruppe (Vorgehensweise s. nachfolgend) wird der Phenolsauerstoff durch Reaktion mit einem Elektrophil oder Nucleophil des N-Heteroaromaten in den entsprechenden Diarylether überführt. Bei Reaktionen mit einem elektrophilen N-Heteroaromaten (LG = anionische Austrittsgruppe) kann die Reaktion in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators oder unkatalysiert durchgeführt werden. Unkatalysierte Reaktionen lassen sich besonders gut mit N-Heteroaromaten durchführen, die Fluor, Chlor, Nitro, 2,2,2-Trifluorethoxy, C_{1-4}-Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl als LG tragen. Dazu wird das Phenol mit einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, NEt_3 oder $EtNiPr_2$, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-

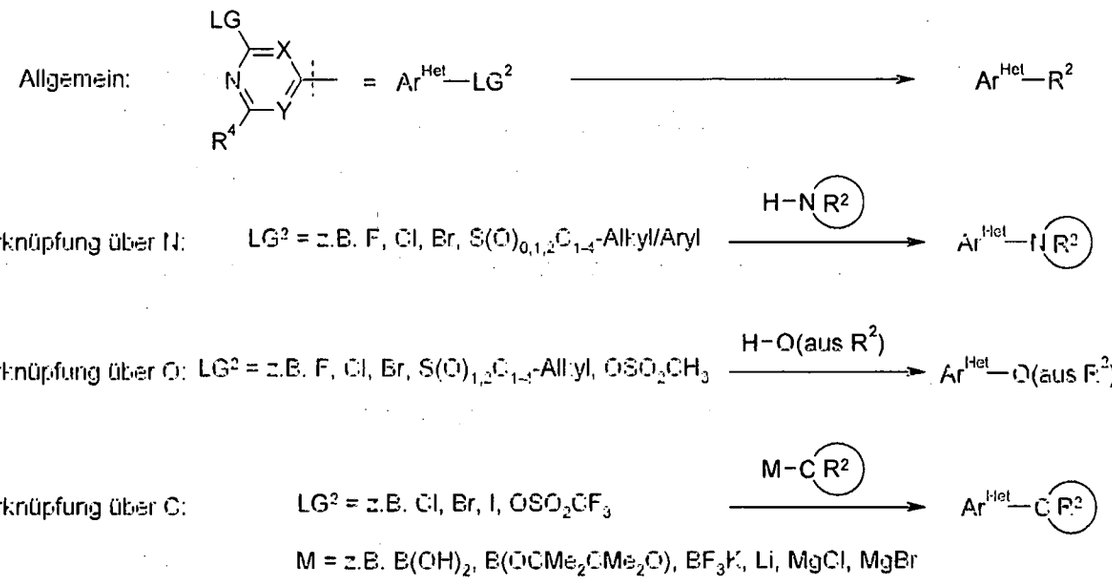
Dimethoxyethan, Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid oder Gemischen daraus, deprotoniert und bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, bevorzugt zwischen 0 und 120°C, mit dem Elektrophil umgesetzt. Die Reaktionen können auch unter Mikrowellenbestrahlung in einem Mikrowellengerät durchgeführt werden. Sollte die Elektrophilie des N-Heteroaromaten zur Substitution durch den Phenolbaustein nicht ausreichend sein, kann durch Oxidation eines Stickstoffatoms, das Bestandteil des aromatischen Rings ist, in beispielsweise Toluol, Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan mit z.B. 3-Chlorperoxybenzoesäure (mCPBA), Wasserstoffperoxid oder tert-Butylhydroperoxid, eventuell in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, z.B. Methylrheniumtrioxid, diese durch Bildung des entsprechenden N-Oxids (→Pyridin-N-oxid, Pyrimidin-N-oxid) erhöht werden. Die N-Oxide lassen sich dann nach Einführung des Phenolrestes wieder durch Reduktion, z.B. mit Zn oder Fe in Essingsäure oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetalls wie Pd/C oder Rh/C, in die N-deoxygenierten Heteroaromaten überführen.

Katalysierte Reaktionen werden bevorzugt mit Aza-Heteroaromaten durchgeführt, die Iod, Brom, Chlor, Trifluormethylsulfonyloxy, Mesyloxy oder Tosyloxy als LG tragen. Als Katalysatoren eignen sich dabei Komplexe, Salze oder elementare Formen von Cu, Ni, Pd oder Fe. In den Komplexen können Phosphine, z.B. Triphenylphosphin, Tritolylphosphin, Tricyclohexylphosphin, Tri-tert-butylphosphin, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, substituierte (2-Phenylphen-1-yl)-di-tert-butylphosphine oder (2-Phenylphen-1-yl)-dicyclohexylphosphine, 2,2'-Bis(diphenylphosphinyl)-1,1'-binaphthyl, 1,3-Diaryl-imidazol- oder imidazolidincarbene, 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion, Thienyl-2-carboxylat, Phosphite, Nitrile, z.B. Acetonitril oder Benzonitril, oder Alkene, z.B. Dibenzylidenaceton oder Allyl, Verwendung finden. Als Salzformen eignen sich z.B. Fluoride, Chloride, Bromide, Trifluormethansulfonate, Trifluoracetate oder Acetate. Elementare Formen der Übergangsmetalle sind z.B. Palladium auf Kohle oder Nanopartikel von Palladium oder Eisen. Die Reaktionen werden bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie z.B. einer der bereits bei der unkatalysierten Variante genannten, bevorzugt mit NaO*t*Bu, Cs_2CO_3 oder K_3PO_4, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol, Benzol, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidinon, zwischen 0 und 180°C, bevorzugt zwischen 20 und 120°C durchgeführt.

Kupplungen des Phenols mit Borderivaten des N-Heteroaromaten werden bevorzugt unter oxidativen Bedingungen mit Cu(II)-Salzen, z.B. $Cu(OCOCH_3)_2$, in Gegenwart von Molekularsieb und Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol, Tetrahydrofuran oder Benzol bei 0 bis 120°C oder in der Mikrowelle bei bis zu 160°C durchgeführt. Die Reaktionen können durch Verwendung eines Co-Oxidans, z.B. Sauerstoff oder Pyridin-N-oxid, auch mit katalytischen Mengen an Cu(II) durchgeführt werden.

Die Herstellung des Vorläufers des N-Heteroaromaten, R^2-Ar^{Het} (s. Schema 3), wird in Abhängigkeit des die Reste Ar^{Het} und R^2 verknüpfenden Atoms unterschiedlich ausgeführt. Ist R^2 über eine Aminogruppe mit Ar^{Het} verknüpft, wird bevorzugt von einem Ar^{Het} ausgegangen, das in der zu verknüpfenden Position eine Abgangsgruppe LG^2 trägt, welche über die Aminogruppe mit dem Rest R^2 nucleophil substitiuert wird. Diese Reaktion kann durch ein Übergangsmetall, bevorzugt einem Palladium- oder Kupferkomplex, katalysiert werden, wird aber bevorzugt, gilt besonders für LG^2 = F, Cl, NO_2, SOC_{1-4}-alkyl, SO_2C_{1-4}-alkyl, ohne Katalysator in Gegenwart einer Base, z.B. KO*t*Bu, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, NEt_3 oder EtN*i*Pr_2, in beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid oder Gemischen daraus bei Temperaturen zwischen 0 und 180°C, bevorzugt zwischen 20 und 120°C durchgeführt. Alternativ lässt sich der Rest R^2 durch ein Übergangsmetall, eines Salzes oder Komplexes davon katalysiert an die Ar^{Het}-Gruppe anbinden; LG^2 ist in diesem Fall z.B. Cl, Br, I, OSO_2CF_3, OSO_2Me, OSO_2Tol. Von Palladium und Kupfer abgeleitete Katalysatoren, z.B. Pd_2(Dibenzylidenaceton)$_3$ kombiniert mit (2-Dimethylaminophenylphen-1-yl)-di-tert-butylphosphin, [2-(2,4,6-Triisopropylphenyl)phen-1-yl]-dicyclohexyl-phosphin, 2-Chlor-1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3,2-diazaphospholidin oder [2-(2,4,6-Triisopropylphenyl)phen-1-yl]-di-tert-butyl-phosphin oder CuI kombiniert mit 2-(Isopropylcarbonyl)-cyclohexanon oder trans-1,2-Di-(methylamino)-cyclohexan, die bevorzugt in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Toluol, Benzol, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon oder Acetonitril zwischen 0 und 180°C, bevorzugt zwischen 20 und 120°C eingesetzt werden, sind dafür besonders geeignet.

Schema 3: Vorgehen zur Knüpfung des Restes R^2 an Ar^{Het}



In den Fällen, in denen R^2 über O an Ar^{Het} angeknüpft ist, kann wie zur Herstellung der Diarylether wie oben dargestellt (s. Schemata 1 und 2) vorgegangen werden. Der Hydroxy-Rest lässt sich auch hier Übergangsmetall-katalysiert oder unkatalysiert einbringen. Die dort als geeignet bezeichneten Reaktionsbedingungen sind hier analog anwendbar (siehe zur O- und N-Knüpfung auch: *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558-5607 und dort zitierte Literaturstellen). Zur Herstellung eines über ein C verknüpftes Ar^{Het}-R^2 bedient man sich bevorzugt der Übergangsmetall-vermittelten Kupplung eines Ar^{Het}-LG^2, worin LG^2 für Cl, Br, I, OSO_2CF_3, OSO_2Me oder OSO_2Tol steht, mit einem C-Nucleophil von R^2. Geeignete Katalysatoren können Komplexe des Übergangsmetalls, bevorzugt Pd, Ni, Fe und Cu, mit Phosphinen [z.B. Tri-tert-butylphosphin, Tricyclohexylphosphin, 2,2'-Bis(diphenylphosphinyl)-1,1'-binaphthyl, substitutierte (2-Phenyl-phen-1-yl)-dicyclohexylphosphine (z.B. Xphos), substituierte (2-Phenyl-phen-1-yl)-di-tert-butylphosphine, Triphenylphosphin, Tritolylphosphin, Trifurylphosphin, 1,1'-Bis(diphenylphosphinyl)ferrocene], Phosphite, 1,3-disubstituierte Imidazolcarbene oder Imidazolidincarbene, Dibenzylidenaceton, Allyl oder Nitrile sein, außerdem können auch elementare Formen des Übergangsmetalls wie z.B. Palladium auf Kohle oder Nanopartikel von Pd oder Fe geeignet sein. Die aktiven Komplexe werden häufig erst in situ aus Salzformen des Übergangsmetalls hergestellt, wobei u.a. Fluoride, Chloride, Bromide, Acetate, Triflate oder Trifluoroacetate eingesetzt werden können. Die Umsetzung wird bevorzugt mit einem Trifluorborat, einer Boronsäure oder einem Boronsäureester (Suzuki oder Suzuki-artige Kupplung), einem Zinkhalogenid (Negishi oder Negishi-artige Kupplung), einem Stannan (Stille oder Stille-artige Kupplung), einem Silan (Hiyama oder Hiyama-artige Kupplung), einem Magnesiumhalogenid (Kumada oder Kumada-artige Kupplung) des von R^2 zu kuppelnden C durchgeführt. In Abhängigkeit von der Natur der elektrophilen und nucleophilen Reaktionspartner können Additive wie Halogenide, z.B. LiCl, KF, nBu$_4$NF, Hydroxide, z.B.

KOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Silbersalze, z.B. Ag_2O oder AgOTf, und Kupfersalze, z.B. CuCl, CuI oder Kupfer(I)thiophencarboxylat, vorteilhaft oder sogar essenziell sein. Die Kupplung wird optional in Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Wasser, Ethylacetat, Alkohol, Ether, Dimethylsulfoxid, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Mischungen daraus durchgeführt, wobei in Abhängigkeit vom Nucleophil das ein oder andere Lösungsmittel weniger gut oder überhaupt nicht geeignet ist. Die Reaktionen werden vorzugsweise zwischen -10 und 180°C durchgeführt.

Trägt die Gruppe Ar^{Het} in der gewünschten Position eine Carboxy- oder Acylgruppe kann über diese der Rest R^2 ebenfalls aufgebaut werden. Mögliche Anknüpfungen sind dabei u.a. über eine Carbonsäureamidfunktion, wobei R^2 über eine Aminocarbonylgruppe an Ar^{Het} gebunden ist, und ein über eine Aminomethyleinheit angebundenes R^2. Der Aufbau von Carbonsäureamiden ist zuvor beschrieben und kann hier analog zur Anwendung kommen. Die Anknüpfung über eine Aminomethyleinheit wird bevorzugt durch reduktive Aminierung des acylierten Ar^{Het} mit einem primären oder sekundären Amin bewerkstelligt. Dazu werden die Reaktionspartner in Gegenwart eines Reduktionsmittels, z.B. $NaBH(OCOCH_3)_3$, $NaH_3B(CN)$ oder $NaBH_4$, und optional einer Lewis-Säure, z.B. Essigsäure oder $ZnCl_2$, in Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Wasser, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Acetonitril, Toluol, Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan bei -10 bis 100°C umgesetzt. Alternativ ist der Zugang zu dieser Aminomethylverknüpfung auch über die Reduktion der oben erwähnten Carbonsäureamidfunktion möglich. Geeignete Reduktionsmittel dafür sind u.a. Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Borane, die bevorzugt in Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Ether, Toluol oder Dichlormethan bei -50 bis 100°C angewendet werden.

Im nachfolgenden sind einige Transformationen ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I oder naher Verwandter beschrieben, über die weitere Strukturen der allgemeinen Formel I zugänglich sind.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe trägt, so lässt sich diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in die entsprechende Acylamino- bzw. Sulfonylamino-Verbindung überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Hydroxygruppe trägt, so lässt sich diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in die entsprechende Acyloxy- bzw. Sulfonyloxy-Verbindung überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Hydroxygruppe trägt, so lässt sich diese mittels Alkylierung in den entsprechenden Alkylether überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Aminogruppe trägt, so lässt sich diese durch Umsetzung mit einem Isocyanat oder Carbamoylchlorid in das entsprechende Harnstoffderivat überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Nitrogruppe trägt, so lässt sich diese durch Reduktion in die entsprechende Aminoverbindung überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine C_{1-4}-Alkyloxycarbonylgruppe trägt, so lässt sich diese zur entsprechenden Carbonsäure spalten.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Carboxygruppe trägt, so lässt sich diese durch Veresterung zum entsprechenden Carbonsäureester umformen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Carboxy- oder Estergruppe trägt, so lässt sich diese zum entsprechenden Carbonsäureamid umformen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Carboxygruppe oder aktivierte Form (z.B. Anhydrid, Carbonsäurechlorid) derselben trägt, lässt sich diese durch eine C-Abbaureaktion in das entsprechende Amino-, Harnstoff- oder Urethanderivat überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine aromatische/heteroaromatische Aminogruppe enthält, lässt sich diese in das entsprechende aromatische/heteroaromatische Chlorid, Fluorid, Bromid, Cyanid, Hydroxid, Azid, Sulfid oder Thiol durch Überführung der Aminogruppe in eine Diazogruppe und anschließender Umsetzung dieser mit einer Chlorid-, Fluorid-, Bromid-, Cyanid-, Hydroxid-, Azid-, Sulfid- bzw. Thiolquelle umformen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die ein Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminofragment beinhaltet, lässt sich diese in das entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Trialkylaminoderivat durch Alkylierung mit einem Alkylelektrophil oder durch reduktive Alkylierung mit einem Aldehyd oder Keton überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die einen aromatischen/heteroaromatischen Cl-, Br-, I-, F_3CO_2SO-, MeO_2SO- oder $TolO_2SO$-Rest trägt, lässt sich diese

durch einen Übergangsmetall-vermittelten Austausch der genannten Reste durch Aryl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Alkylgruppen in die entsprechenden Derivate überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die einen aromatischen/ heteroaromatischen Cl-, Br-, I-, F_3CO_2SO-, MeO_2SO- oder $TolO_2SO$-Rest trägt, lässt sich diese durch einen Übergangsmetall-vermittelten Austausch der genannten Reste durch Alkyloxycarbonyl in die entsprechenden Carbonsäureester überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die einen Alkenylrest trägt, lässt sich diese durch Dihydroxylierung in eine eine 1,2-Dihyroxyethyleinheit-tragende Verbindung der allgemeinen Formel I überführen.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die ein 1,2-Dihydroxyethylfragment beinhaltet, lässt sich diese durch Glycolspaltung in den entsprechenden verkürzten Aldehyd umwandeln.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Struktur I erhalten, die eine Carbonsäureesterfunktionalität trägt, lässt sich diese durch Reduktion in den entsprechenden Aldehyd umformen.

Die nachfolgende Acylierung oder Sulfonylierung wird optional in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt aus CH_2Cl_2, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylelektrophil, optional in Gegenwart eines tetriären Amins, einer anorganischen Base und/oder eines Dehydratisierungsreagenzes, durchgeführt. Gewöhnlich genutzte Reagenzien sind z.B. Thionylchlorid, Isobutylchlorformat, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, PCl_3, P_2O_5, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, Triphenylphosphin mit CCl_4 oder Kombinationen daraus, die optional in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin und/oder 1-Hydroxybenzotriazol zwischen 0 and 150°C, bevorzugt zwischen 0 und 80°C eingesetzt werden.

Die nachfolgende Veresterung wird mit dem entsprechenden Alkohol, optional in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt aus CH_2Cl_2, N,N-Dimethylformamid, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan oder besonders bevorzugt im Alkohol selbst, mit einer Säure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, oder einem Dehydratisierungsreagenz durchgeführt. Isobutylchlorformat, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäure, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid,

N,N'-Carbonyldiimidazol, PCl_3, P_2O_5, Triphenylphosphin/CCl_4 oder Kombinationen daraus, optional in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin und/oder 1-Hydroxybenzotriazol, gehören zu den häufig genutzten Reagenzien. Die Reaktionen werden bei -20 - 100°C, bevorzugt bei 0 - 80°C durchgeführt.

Die Veresterung kann ebenfalls mit einem Alkylelektrophil wie z.B. MeI, Me_2SO_4, BnBr oder Allylbromid in Gegenwart einer Base, z.B. CsOH, Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaOH, NEt_3, ausgeführt werden.

Die nachfolgende Alkylierung/Veretherung wird optional in z.B. Dichlormethan, Benzol, Toluol, N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan mit einem Alkylierungsmittel des entsprechenden Halogenids oder Sulfonsäureesters, z.B. MeI, MeBr, EtBr, Me_2SO_4, BnCl, optional in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder einer anorganischen Base bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, bevorzugt zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Die nachfolgende Bildung eines Harnstoffs ausgehend von einem Amin kann z.B. in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt aus Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Toluol, Acetonitril, Dichloromethan, 1,2-Dichloroethan, Tetrahydrofuran, Ether, 1,2-Dimethoxyethan oder Dioxan mit einem Isocyanat oder Carbamoylchlorid, optional in der Gegenwart einer tertiären organischen Base, z.B. NEt_3 oder EtN/Pr_2, oder einer anorganischen Base, z.B. K_2CO_3 oder CaO, bei 0 bis 180°C, bevorzugt bei 5 bis 120°C bewerkstelligt werden. Die Zugabe von Additiven wie Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin kann dabei vorteilhaft sein.

Die nachfolgende Reduktion einer Nitro-Gruppe wird beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, z.B. Palladium auf Kohle, PtO_2 oder Raney-Nickel, oder mit Eisen oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure ausgeführt.

Die nachfolgende Spaltung einer C_{1-4}-Alkyloxycarbonylgruppe zur Bildung der freien Carbonsäure wird beispielsweise durch saure oder basische Hydrolyse mit HCl, Schwefelsäure, LiOH, NaOH oder KOH in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel oder -gemisch erreicht.

Der nachfolgende Austausch einer Carboxygruppe, z.B. Carbonsäure- oder aktivierte Carbonsäuregruppe, gegen einen Stickstoffrest wird z.B. durch eine Abbaureaktion über das entsprechende Acylazid verwirklicht (z.B. Curtius-Abbau, Hofmann-Abbau). Dabei erhält man das Acylazid z.B. durch Reaktion der Carbonsäure mit $(PhO)_2P(O)N_3$ in Gegenwart einer Base, z.B. NEt_3, iPr_2NEt, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, K_2CO_3 oder Cs_2CO_3, in z.B.

Cyclohexan, tert-Butanol, Toluol, Benzol, Dichloromethan, 1,2-Dichloroethan, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid oder Gemischen daraus. Ausgehend von einer aktivierten Carbonsäurefunktion, z.B. Acylchlorid, gemischte Anhydride mit z.B. Urethanen, Kohlensäureestern oder Phosphorsäureestern, Arylester wie Pentafluorophenyl- oder 4-Nitrophenylester, Alkyl- oder Arylthioester, kann das Acylazid nach Umsetzung mit einem Azidnucleophil, z.B. NaN_3 oder Me_3SiN_3, optional in Gegenwart eines Additivs, z.B. Bu_4NBr, vorzugsweise in Toluol, Benzol, Tetrahydrofuran, Ether, 1,4-Dioxan, Dichloromethan, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Acetonitril, Aceton, Wasser oder Gemischen daraus erhalten werden; in Abhängigkeit von der Azidquelle sind einige der genannten Kombinationen ungeeignet. Das Acylazid lagert -eventuell erst durch Erhöhung der Temperatur auf vorzugweise 60 bis 140°C eingeleitet- zum Isocyanat um, welches im Fall eines inerten Lösungsmittels isoliert werden kann. Durch Zugabe von Wasser wird daraus das freie Amin, von Alkohol das entsprechende Urethan und nach Zugabe eines Amins der entsprechende Harnstoff erhalten.

Die nachfolgende Umwandlung einer reaktiven Carbonsäurefunktionalität in das entsprechende Carbonsäureamid wird durch Reaktion mit dem entsprechenden Amin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Gemischen daraus oder im Amin selbst, optional in Gegenwart einer tertiären organischen Aminbase oder einer anorganischen Base und optional mit 4-Dimethylaminopyridin als Additiv, bei Temperaturen von 0 bis 180°C, vorzugsweise zwischen 0 und 80°C, erzielt.

Die nachfolgende Umwandlung einer aromatischen/heteroaromatischen Aminogruppe wird durch Diazotierung der Aminogruppe mit beispielsweise salpetriger Säure, einer Nitrosoniumquelle oder Äquivalenten davon wie z.B. $NaNO_2$/HCl, $NOBF_4$, tert-Butylnitrit oder Isoamylnitrit erreicht. Die Diazotierung wird beispielsweise in Dichlormethan, 1,2-Dichloroethan, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Benzol, Toluol, Chlorobenzol, Tetrahydrofuran, Wasser, Ethylacetat, Alcohol, Ether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Gemischen daraus bei -10 bis 100°C durchgeführt (Diazotierungen von Aminogruppen sind z.B. in *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 251 und dort zitierten Literaturstellen beschrieben). Der anschließende Austausch der Diazogruppe gegen eine Cyanogruppe, ein Chlor- oder Bromatom mittels CuCN, CuCl bzw. CuBr ist in der Literatur als die Sandmeyer-Reaktion bekannt (s. March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007 und dort zitierte Literaturstellen). Die Reaktion wird vorzugsweise zwischen -10 und 120°C in einem der oben genannten Lösungsmittel oder Gemischen ausgeführt. Der Austausch einer Diazogruppe gegen Fluor kann durch Umsetzung

der Diazoverbindung mit einem Alkali-Tetrafluorborat oder Tetrafluorborsäure bei 20 bis 160°C realisiert werden; diese Reaktion ist unter dem Namen Schiemann-Reaktion bekannt. Iod kann durch Behandlung der Diazoverbindung mit einem Iodid, z.B. NaI, vorzugsweise in Wasser oder einem wässrigen Lösungsmittelgemisch, bei 0 bis 120°C eingeführt werden. Der Diazo-Hydroxy-Austausch kann durch Umsetzung in Gegenwart von Wasser bei 0 bis 180°C erreicht werden. Diese Reaktion läuft normalerweise ohne weitere Additive ab, jedoch kann die Zugabe von Kupferoxid oder starker Säure vorteilhaft sein. Mercapto- oder Alkylsulfanylreste können durch Umsetzung der Diazoverbindung mit Alkalidisulfiden oder Dialkylsulfiden bei Temperaturen von 0 bis 120 °C eingeführt werden; in Abhängigkeit von der einzuführenden Schwefelspezies sind inerte oder wässrige Lösungsmittelsysteme eher geeignet (siehe z.B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1857 und darin zitierte Literaturstellen).

Die nachfolgende reduktive Alkylierung eines Amins wird mit der entsprechenden Carbonylverbindung, wie z.B. Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd, und einem komplexen Metallhydrid, z.B. $NaBH_4$, $LiBH_4$, $NaHB(OCOCH_3)_3$, $NaH_3B(CN)$, vorzugsweise bei einem pH-Wert von 6-7 oder mit Wasserstoff, bei 1 bis 5 bar, in Gegenwart eines Übergangsmetalls, z.B. Pd/C, durchgeführt. Die Methylierung kann auch mit Ameisensäure oder Formiaten als Reduktionsmittel bei 60 bis 120°C erreicht werden.

Der nachfolgende Austausch eines aromatischen/heteroaromatischen Chlor-, Brom-, Iodatoms oder einer aromatischen/heteroaromatischen Trifluormethylsulfonyloxy-, Mesyloxy- oder Tosyloxygruppe gegen einen Aryl-, Heteroaryl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Alkylrest wird vorzugsweise durch einen Übergangsmetallkatalysator, z.B. solche die von Pd, Ni, Rh, Cu und Fe abgeleitet sind, vermittelt. Geeignete Katalysatoren oder Vorstufen davon können Komplexe der Übergangsmetalle mit z.B. Phosphinen [z.B. Tri-tert-butylphosphin, Tritolylphosphin, Tricyclohexylphosphin, Triphenylphosphin, substitutierte (2-Phenyl-phen-1-yl)-dicyclohexylphosphine, Trifurylphosphin, substitutierte (2-Phenyl-phen-1-yl)-di-tert-butylphosphine, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen], 1,3-disubstituierte Imidazolcarbene, 1,3-disubstituierte Imidazolidincarbene, Phosphite, Dibenzylidenaceton, Allyl oder Nitrile, elementare Formen des Übergangsmetalls, z.B. Pd/C oder Nanopartikel von Pd oder Fe, Salze der Übergangsmetalle, wie z.B. Fluorid, Chlorid, Bromid, Acetat, Trifluormethansulfonat oder Trifluoracetat, oder Kombinationen daraus sein. Der Austausch erfolgt vorzugsweise mit dem entsprechenden Alkalimetalltrifluorborat, Boronsäure oder -ester (Suzuki oder Suzuki-artig Reaktion), Zinkhalogenid (Negishi oder Negishi-artige Reaktion), Stannan (Stille oder Stille-artige Reaktion), Silan (Hiyama oder Hiyama-artige Reaktion), Magnesiumhalogenid (Kumada oder Kumada-artig Reaktion) des einzuführenden Aryl-, Alkenyl- oder Alkylrestes. Der Austausch gegen ein terminales Alkin wird vorzugsweise mit demselben oder dem

entsprechenden Zinkacetylid durchgeführt. In Abhängigkeit der Reaktionsführung und der Natur der Reaktionspartner können Additive wie z.B. Halogenide, z.B. LiCl, KF, nBu_4NF, Hydroxide, z.B. KOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, Silbersalze, z.B. Ag_2O oder $AgOSO_2CF_3$, Kupfersalze, z.B. CuCl oder Kupfer(I)thiophencarboxylat vorteilhaft oder sogar essenziell sein. CuI ist ein bevorzugtes Additiv für die Kupplung mit terminalen Alkinen (Sonogashira-Reaktion). Die Reaktionen werden vorzugsweise in Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Wasser, Ethylacetat, Alkohol, Ether, Dimethylsulfoxid, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Gemischen daraus durchgeführt, wobei die richtige Wahl des Lösungsmittels vom Nucleophil abhängig ist und einige nicht in jedem umgesetzt werden können. Die Reaktionen werden bevorzugt bei -10 bis 180°C durchgeführt.

Der nachfolgende Austausch eines aromatischen/heteroaromatischen Chlor-, Brom-, Iodatoms oder einer aromatischen/heteroaromatischen Trifluormethylsulfonyloxy-, Mesyloxy- oder Tosyloxygruppe gegen eine Alkyloxycarbonylgruppe wird durch Umsetzung der jeweiligen Verbindung unter CO-Atmosphäre in Gegenwart des entsprechenden Alkohols und eines Übergangsmetallkatalysators erzielt. Geeignete Katalysatorsysteme sind z.B. $Pd(OCOCH_3)_2$ kombiniert mit PPh_3, $Pd(OCOCH_3)_2$ kombiniert mit $Ph_2P(CH_2)_3PPh_2$, $PdCl_2$[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen], (BINAP)$PdCl_2$, $Pd(PtBu_3)_2$, $PdCl_2(PhCN)_2/Ph_2P(CH_2)_3PPh_2$, $Pd(OCOCH_3)_2/Ph_2P(CH_2)_4PPh_2$, die vorzugsweise in Gegenwart von Basen, wie z.B. $KOCOCH_3$, $NaOCOCH_3$, NEt_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, in Lösungsmitteln, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Toluol, 1,4-Dioxan oder dem Alkohol selbst, eingesetzt werden. Der CO-Druck beträgt dabei vorzugsweise 1 bis 5 bar bei Temperaturen zwischen 20 und 160°C.

Die nachfolgende Dihydroxylierung einer Alkenylgruppe kann mit OsO_4 oder $KMnO_4$ als Oxidationsmittel ausgeführt werden. Vorzugsweise werden OsO_4 und K_2OsO_4 in Kombination mit einem Co-Oxidans, z.B. $K_3Fe(CN)_6$, N-Methylmorpholin-N-oxid, NaOCl oder $NaClO_2$, in katalytischen Mengen eingesetzt. Als Lösungsmittel oder Bestandteil des Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser, Chloroform, Dichlormethan, Ether, Tetrahydrofuran, Aceton, Pyridin, Acetonitril, Toluol und tert-Butanol. Additive wie $MeSO_2NH_2$, KCl, Basen, z.B. K_2CO_3, Diazabicyclooktan (DABCO), oder Liganden, z.B. 1,4-Bis(dihydrochinidyl)-phthalazin, die in einheitlich chiraler Form auch die enantioselektive Dihydroxylierung erlauben (s. Sharpless-Dihydroxylierung und AD-mix-α, AD-mix-β), sind vorteilhaft oder sogar essenziell. Die Dihydroxylierung kann zwischen -50 und 60°C durchgeführt werden, wird jedoch vorzugsweise zwischen -10 und 40°C durchgeführt.

Alternativ kann diese Transformation auch durch Epoxidierung der Doppelbindung, z.B. mit 3-Chlorperoxybenzoesäure, Dimethyldioxiran oder H_2O_2 oder $tBuO_2H$ mit einem Übergangsmetallkatalysator kombiniert, und nachfolgende Öffnung des Oxirans mit einem Hydroxynucleophil, z.B. Wasser, LiOH, NaOH, KOH oder NaOOH mit anschließender Reduktion der O-O-Bindung, realisiert werden.

Die nachfolgende Glycolspaltung eines 1,2-Dihydroxyethylfragments wird entweder mit $Pb(OCOCH_3)_4$ oder $NaIO_4$ bzw. HIO_4 als Oxidationsmittel durchgeführt. $Pb(OCOCH_3)_4$ wird vornehmlich in aprotischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Benzol oder Dichlormethan, bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C eingesetzt. $NaIO_4$ wird dagegen bevorzugt in wässrigen Lösungsmitteln oder Gemischen von organischen Lösungsmitteln, z.B. Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol, Acetonitril, mit Wasser bei -10 bis 80°C verwendet; $NaIO_4$ in Kombination mit Silicagel oder auf Silicagel aufgezogen erlaubt auch die wasserfreie Reaktionsführung in einem der genannten organischen Lösungsmittel.

Die nachfolgende einstufige Reduktion eines Carbonsäureesters zum entsprechenden Aldehyd wird vorzugsweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAl-H) in Dichlormethan, Toluol, Hexan, Tetrahydrofuran oder Gemischen daraus bei -80 bis 20°C ausgeführt.
Alternativ bietet sich die zweistufige Variante, Reduktion des Esters zum Alkohol, z.B. mit DIBAl-H, $LiAlH_4$ oder $LiBH_4$, und nachträgliche Oxidation des Alkohols zum Aldehyd, z.B. mit dem Dess-Martin-Periodinan, Pyridin-SO_3 oder Pyridiniumchlorochromat (PCC), zur Erreichung dieser Umwandlung an.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Carbonyl-, Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen oder terminale Alkine während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden (siehe z.B.: *Protecting Groups*, Philip J. Kocienski, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004 und dort zitierte Literaturstellen).

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Allyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carbonylgruppe eines Ketons oder Aldehyds ein Ketal bzw. Acetal, z.B. abgeleitet von Methanol, Glycol oder Propan-1,3-diol, in Betracht.

Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine aliphatische Hydroxygruppe die Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Acetyl-, Pivaloyl, Benzoyl, Methyl, Allyl, Benzyl-, 4-

Methoxybenzyl-, Trityl-, Methoxymethyl-, Ethoxymethyl-, 2-Trimethylsilylethoxymethyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Für eine phenolische OH-Gruppe eignen sich, neben den für die aliphatische Hydroxygruppe bereits genannten, Methylsulfonyl, Tosyl und Trifluormethylsulfonyl als Schutzgruppe.

Als Schutzreste für eine Amino- oder Alkylaminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht; für die NH_2-Gruppe eignet sich noch zusätzlich Phtalyl oder Tetrachlorphthalyl.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine terminale Alkinylgruppe die Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl- oder 2-Hydroxyprop-2-ylgruppe in Betracht.

Die Abspaltung eines verwendeten Acyl-Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder 1,4-Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure, z.B. Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, oder in Gegenwart einer Alkalibase, z.B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, bei Temperaturen zwischen 0 und 140°C, vorzugsweise zwischen 10 und 100°C. Eine weitere Methode die sich zur Spaltung eines Alkylesters eignet, ist die Umsetzung mit Iodtrimethylsilan, als solches eingesetzt oder in situ hergestellt, in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Acetonitril.

Die Abspaltung eines verwendeten Acetal- oder Ketal-Schutzrestes erfolgt bevorzugt in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder 1,4-Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Trimethylsilylrestes erfolgt beispielsweise in Wasser, einem wässrigen Lösemittelgemisch oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat. In wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln eignen sich ebenfalls Säuren, wie z.B. Salzsäure, Trifluoressigsäure oder Essigsäure. Zur Abspaltung in organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, eignen sich auch Fluoridreagenzien, wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid oder HF. Letztere Methode ist, neben

der Anwendung von starken Säuren, auch zur Abspaltung von größeren Silylgruppen, wie z.B. tert-Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl, geeignet.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt vorteilhaft hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium auf Kohle, Palladiumhydroxid oder Platinoxid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise 3 bis 5 bar. Trimethylsilyliodid, Bortrichlorid oder Bortrifluorid in Gegenwart eines Abfangreagenzes, z.B. Anisol, Thioanisol oder Pentamethylbenzol, können ebenfalls zur Spaltung von Benzylethern einschließlich deren substituierten Derivaten verwendet werden. Die Abspaltung von elektronenreichen Benzylresten, wie z.B. 4-Methoxybenzyl, kann auch oxidativ mit z.B. 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) oder Cerammoniumnitrat (CAN), bevorzugt in alkoholischen oder wässrigen Lösungen, zwischen 10 und 120°C bewerkstelligt werden. Die 2,4-Dimethoxybenzylgruppe wird vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart eines Abfangreagenzes, z.B. Anisol, abgespalten.

Die Abspaltung eines tert-Butyl- oder tert-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Dichlormethan, 1,4-Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether.

Eine Methylgruppe an einem tertiären Amin kann durch Behandlung mit 1-Chlorethylchlorformat abgespalten werden. HBr oder BBr_3 sind besonders zur Spaltung von Methylethern geeignet.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren sowie in Analogie zu den in den Beispielen beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten, erhalten werden.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken.

Die nachfolgend beschriebenen Verbindungen wurden anhand einer charakteristischen Masse nach Ionisation in einem Massensprektrometer, eines R_f-Wertes auf einer DC-Platte und/oder Retentionszeit auf einer analytischen HPLC charakterisiert.

Verwandte HPLC Methoden:

Methode 1: Säule: Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50 x 4,6 mm; 1,5 ml/min; UV-Detektion: 230 nm/254 nm; Laufmittel A: Wasser (0,1% Ameisensäure), Laufmittel B: Acetonitril (0,1% Ameisensäure)

Gradient:	Zeit (min.)	% Laufmittel B
	0,00	10
	4,50	90
	5,00	90
	5,50	10

Methode 2: Säule: Agilent Zorbax Bonus RP, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm; 1,2 ml/min; UV-Detektion: 230 nm/254 nm; Laufmittel A: Wasser (0,1% Ameisensäure), Laufmittel B: Acetonitril (0,1% Ameisensäure)

Gradient:	Zeit (min.)	% Laufmittel B
	0,00	10
	4,50	99
	5,00	99
	5,50	10

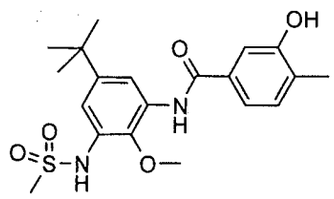
Methode 3: Säule: Waters Xbridge C18, 30 x 4,6 mm, 2,5 µm; 1,6 ml/min; UV-Detektion: 230 nm/254 nm; Laufmittel A: Wasser (0,1% Ammoniak), Laufmittel B: Methanol

Gradient:	Zeit (min.)	% Laufmittel B
	0,00	10
	0,15	10
	4,00	100
	4,40	100
	4,55	10
	5,00	10

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

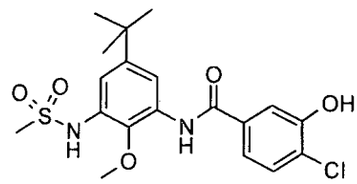
N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid



7,10 g 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid werden in einem Gemisch aus 70 ml Methanol und 40 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 800 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffpartialdruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Zurück bleibt ein weißer Feststoff, welcher ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt wird.
Ausbeute: 5,90 g (100 % der Theorie)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 407 $[M+H]^+$

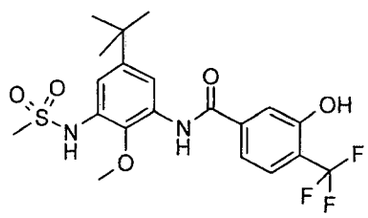
Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-chlor-benzamid



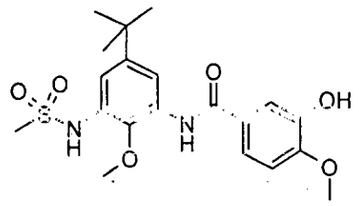
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 427/429 (Cl) $[M+H]^+$

(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-trifluormethyl-benzamid



R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 461 $[M+H]^+$

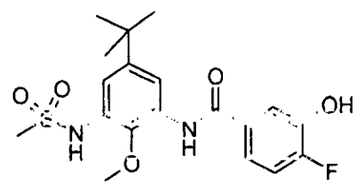
(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methoxy-benzamid



R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 423 $[M+H]^+$

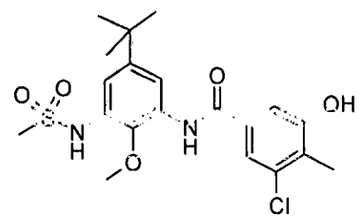
(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-fluor-benzamid



R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 411 $[M+H]^+$

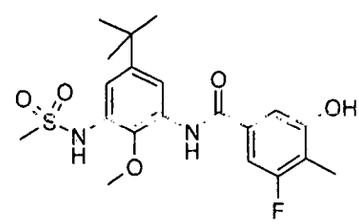
(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-5-hydroxy-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 441/443 (Cl) $[M+H]^+$

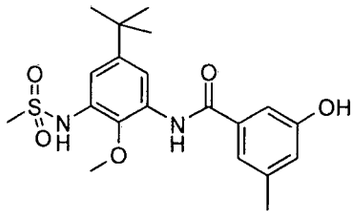
(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-fluor-5-hydroxy-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 425 $[M+H]^+$

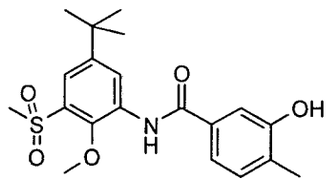
(7) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-5-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 407 $[M+H]^+$

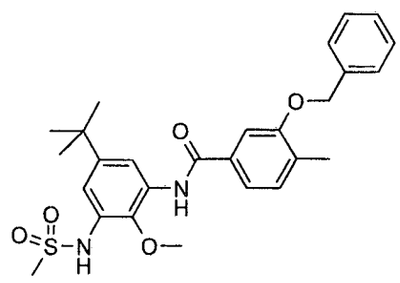
(8) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Beispiel II

3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



Zu 4,50 g 3-Benzyloxy-4-methyl-benzoesäure in 25 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Argonatmosphäre 10,59 g O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorphosphat, 9,54 ml Diisopropylethylamin und 1,26 g 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor 5,74 g N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methansulfonamid-hydrochlorid zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit

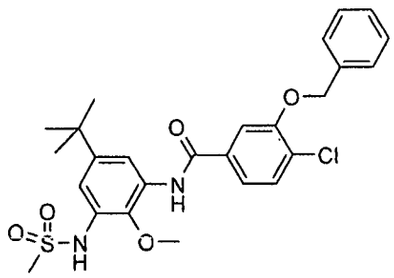
Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, 1 N Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Methanol verrührt, und der entstandene weiße Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 7,10 g (77 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 497 $[M+H]^+$

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

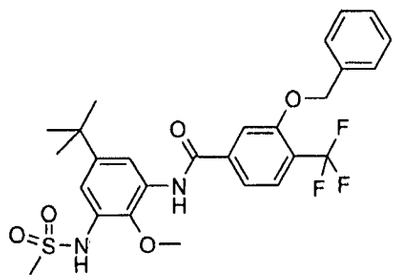
(1) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-benzamid



R_f-Wert: 0,68 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 517/519 (Cl) $[M+H]^+$

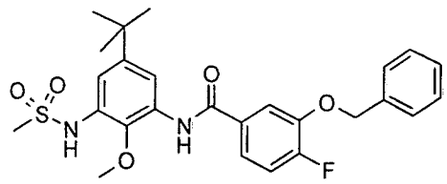
(2) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-trifluormethyl-benzamid



R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

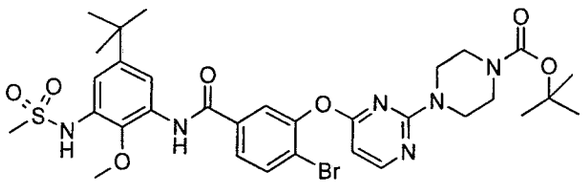
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 551 $[M+H]^+$

(3) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-fluor-benzamid



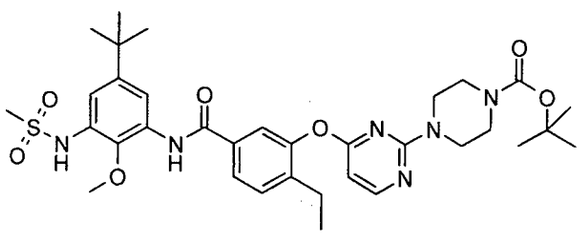
R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 501 $[M+H]^+$

(4) 4-{4-[2-Brom-5-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl-aminocarbonyl)-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



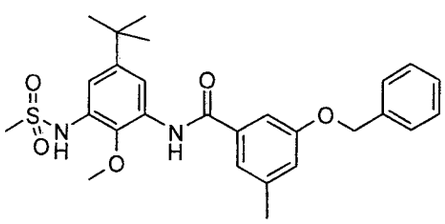
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 733/735 (Br) $[M+H]^+$

(5) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-ethyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



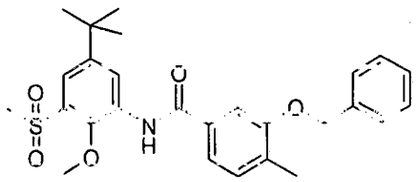
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

(6) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-5-methyl-benzamid



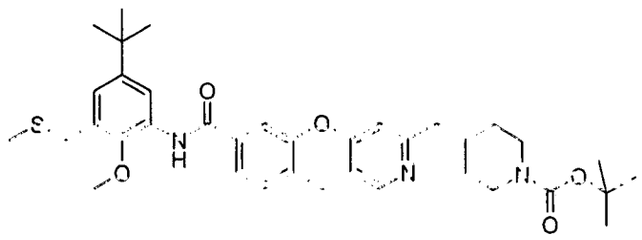
R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 497 $[M+H]^+$

(7) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



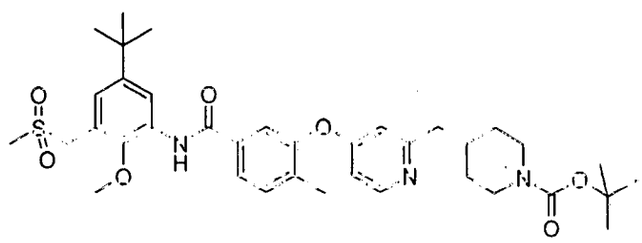
R_f-Wert: 0,77 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 482 $[M+H]^+$

(8) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfanylmethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



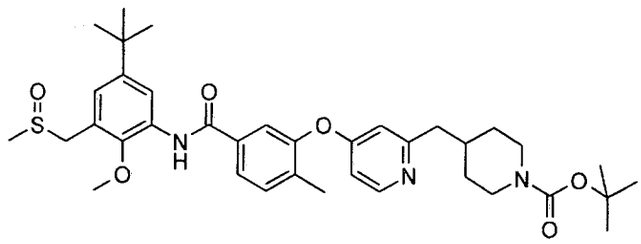
(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat als Kupplungsreagenz durchgeführt)
HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,00 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 648 $[M+H]^+$

(9) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfonylmethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat als Kupplungsreagenz durchgeführt)
HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,37 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 680 $[M+H]^+$

(10) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfinylmethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

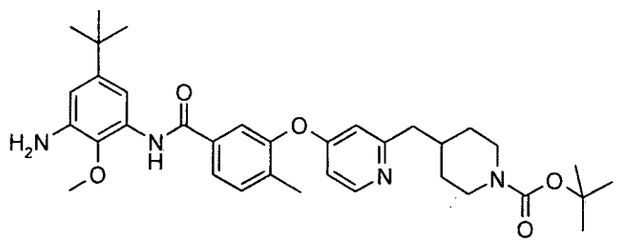


(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluor,borat als Kupplungsreagenz durchgeführt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,18 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 664 $[M+H]^+$

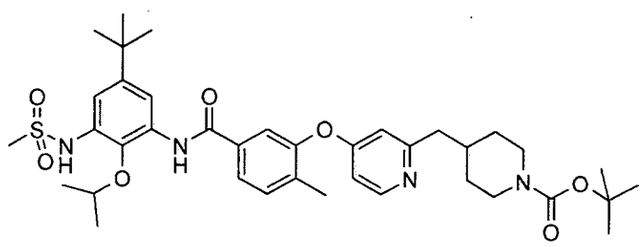
(11) 4-{4-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat als Kupplungsreagenz durchgeführt)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 603 $[M+H]^+$

(12) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-3-methansulfonylamino-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

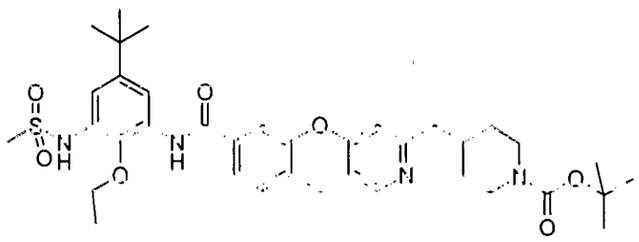


(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat als Kupplungsreagenz durchgeführt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,60 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 709 $[M+H]^+$

(13) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-3-methansulfonylamino-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



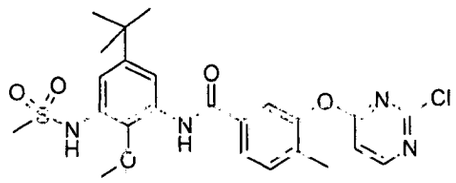
(Die Umsetzung wird mit 2-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat als Kupplungsreagenz durchgeführt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,54 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 695 $[M+H]^+$

Beispiel III

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



Zu 1,50 g N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid in 15 ml Acetonitril und 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 567 mg 2,4-Dichlorpyrimidin und 663 mg Kaliumcarbonat gegeben, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nochmals 57 mg 2,4-Dichlorpyrimidin zugegeben, und das Gemisch wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

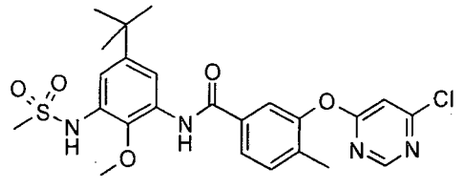
Ausbeute: 1,69 g (88 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid

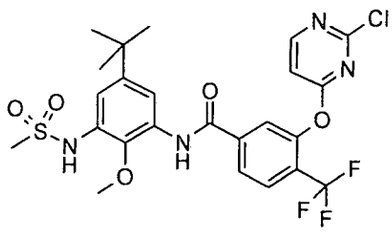


(Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Kalium-tert-butylat bei 50°C)

R_f-Wert: 0,66 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-trifluormethyl-benzamid

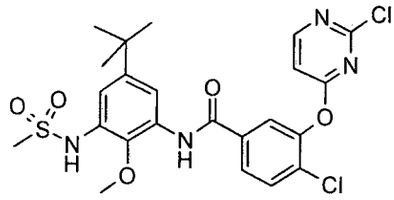


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 573/575 (Cl) $[M+H]^+$

(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-chlor-benzamid

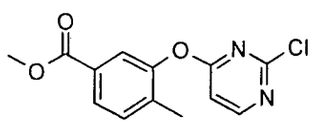


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 539/541/541 (2 Cl) $[M+H]^+$

(4) 3-(2-Chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzoesäure-methylester

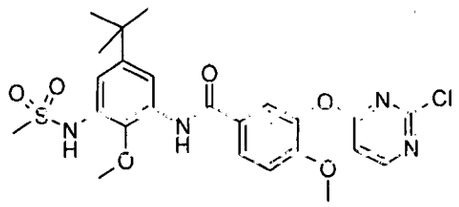


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,87 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 279/281 (Cl) $[M+H]^+$

(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methoxy-benzamid

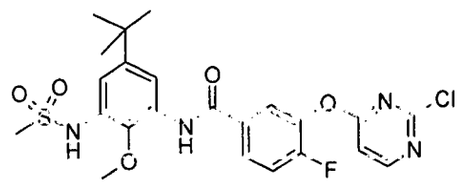


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 535/537 (Cl) $[M+H]^+$

(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-fluor-pyrimidin-4-yloxy)-4-chlor-benzamid

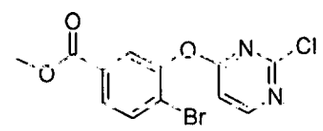


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 523/525 (Cl) $[M+H]^+$

(7) 4-Brom-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-benzoesäure-methylester

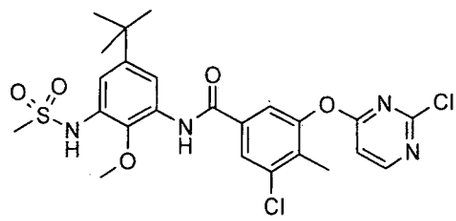


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 7:3)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 343/345/347 (Cl+Br) $[M+H]^+$

(8) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-5-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid

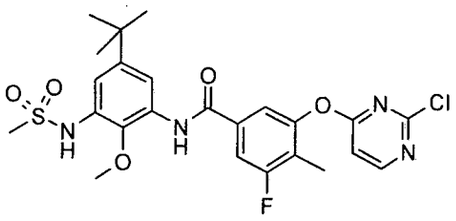


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 553/555/557 (2 Cl) $[M+H]^+$

(9) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-5-(2-fluor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid

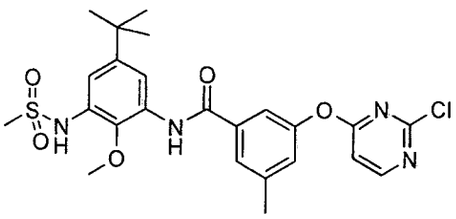


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 537/539 (Cl) $[M+H]^+$

(10) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-5-methyl-benzamid

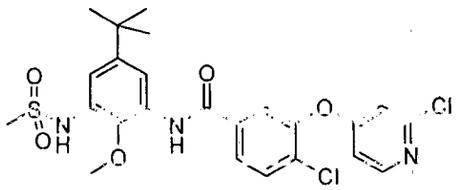


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat)

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

(11) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-benzamid

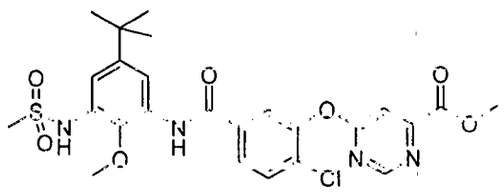


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit 2-Chlor-4-fluorpyridin bei 60°C)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 538/540/540 (2 Cl) $[M+H]^+$

(12) 6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäuremethyl ester

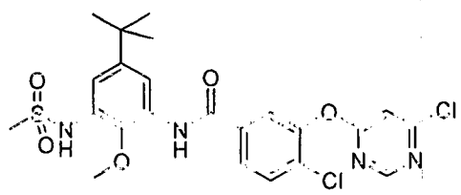


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Cäsiumcarbonat mit 6-Chlor-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester bei 45°C)

R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 563/565 (Cl) $[M+H]^+$

(13) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid

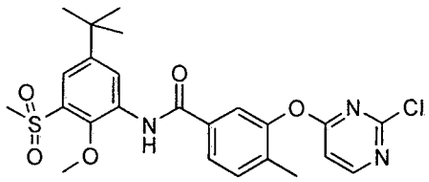


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 539/541/543 (2 Cl) $[M+H]^+$

(14) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid

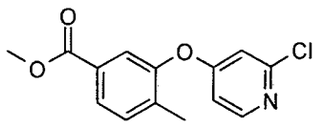


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 504/506 (Cl) $[M+H]^+$

(15) 3-(2-Chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoesäuremethylester



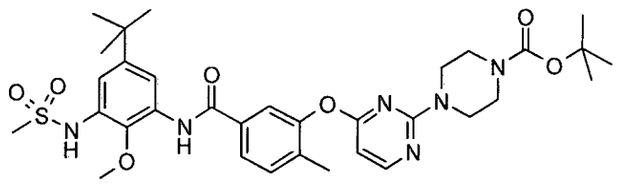
(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert-butylat bei Raumtemperatur)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,05 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 278/280 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel IV

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 350 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in 1,4-Dioxan werden 188 mg Piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 247 µl N,N-Diisopropylethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 70°C gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nun wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit 3M wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Cyclohexan (40:60→100:0) als Laufmittel gereinigt.

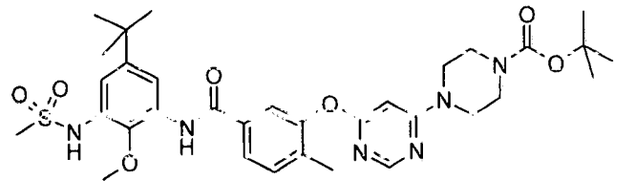
Ausbeute: 433 mg (96 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 669 $[M+H]^+$

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

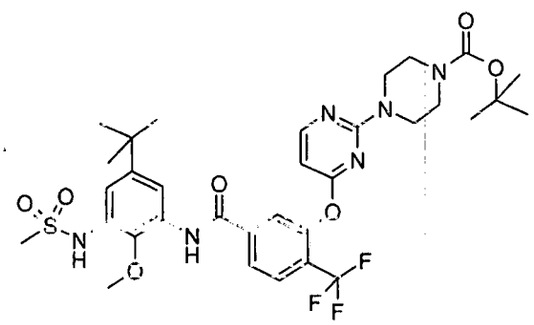
(1) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 669 $[M+H]^+$

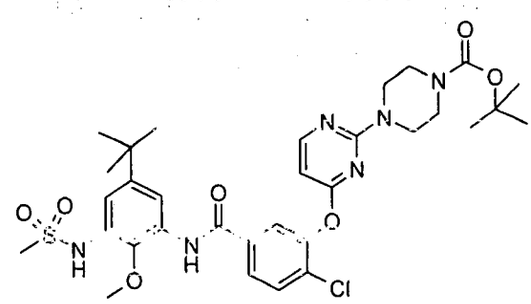
(2) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-trifluormethyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 723 $[M+H]^+$

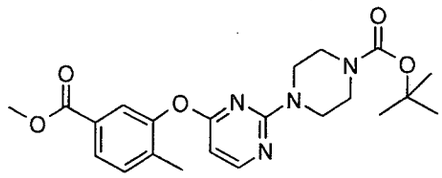
(3) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 689/691 (Cl) $[M+H]^+$

(4) 4-[4-(5-Methoxycarbonyl-2-methyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

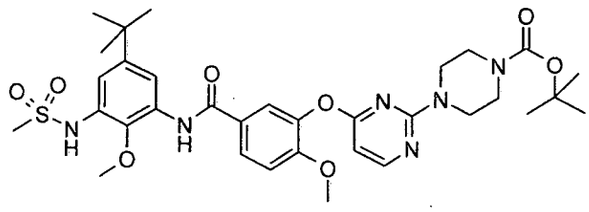


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,81 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 429 $[M+H]^+$

(5) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methaneulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methoxy-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

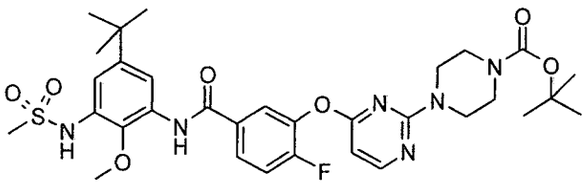


(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin unter Rückfluss)

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 685 $[M+H]^+$

(6) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-fluor-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

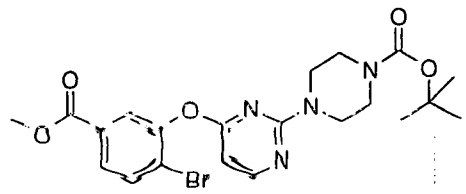


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin bei 50°C)

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 673 $[M+H]^+$

(7) 4-[4-(2-Brom-5-methoxycarbonyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

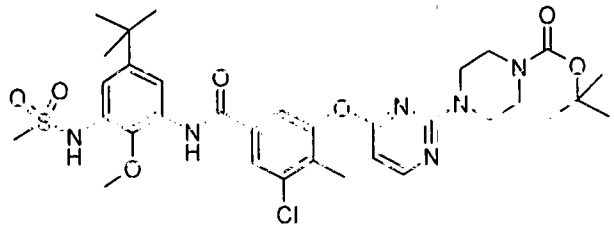


(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei 80°C)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 493/495 (Br) $[M+H]^+$

(8) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-3-chlor-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-carbonsäure-tert-butylester

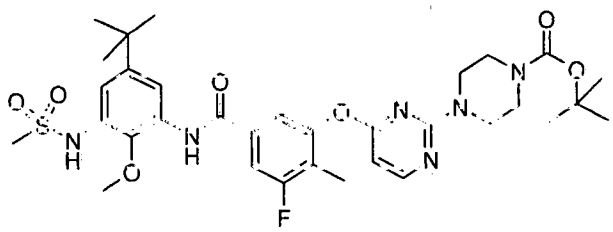


(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei 80°C)

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

(9) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-3-fluor-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-carbonsäure-tert-butylester

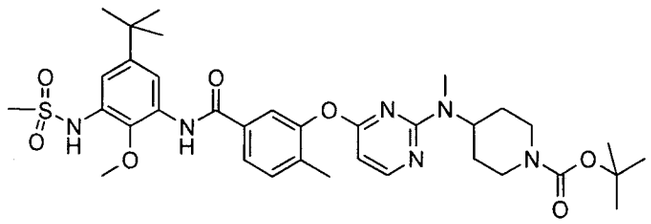


(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei 80°C)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

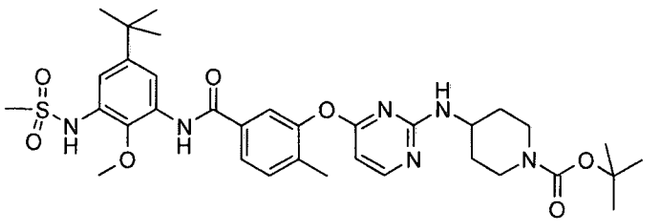
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 687 $[M+H]^+$

(10) 4-({4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-N-methyl-amino)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



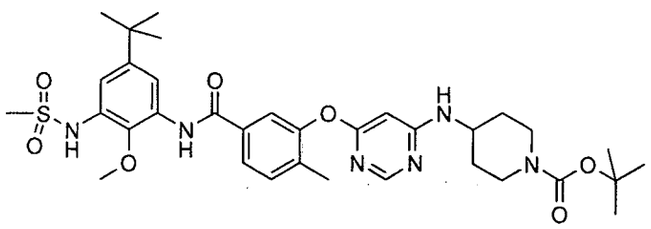
(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid bei 50°C)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 697 $[M+H]^+$

(11) 4-({4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-amino)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



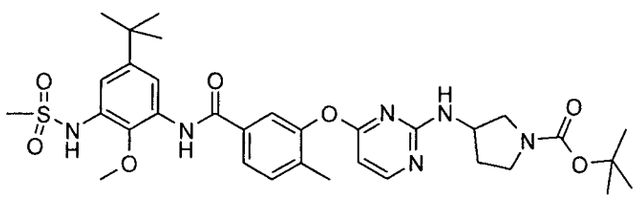
(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Triethylamin bei 50°C)
R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 683 $[M+H]^+$

(12) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid bei 50°C)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 683 $[M+H]^+$

(13) 3-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylamino}-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

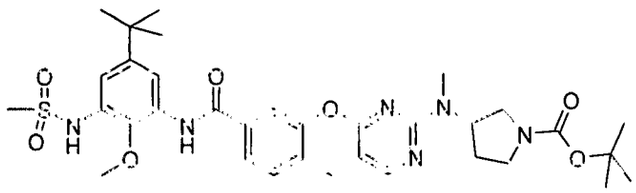


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin bei 50°C)

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH_4OH = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 669 $[M+H]^+$

(14) 3-({4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-methyl-amino)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

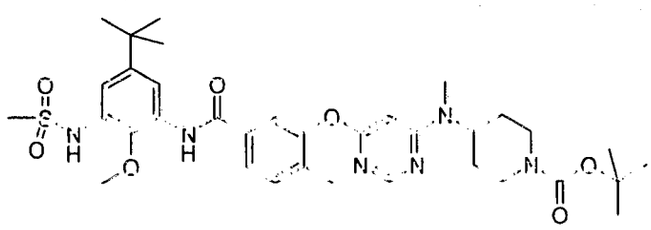


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin bei 50°C)

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/NH_4OH = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

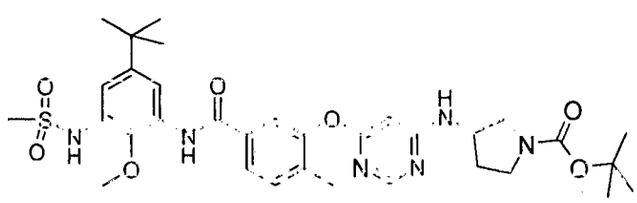
(15) 4-({6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-yl}-methyl-amino)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl ester



(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin bei 40°C)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 697 $[M+H]^+$

(16) 3-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamino}-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

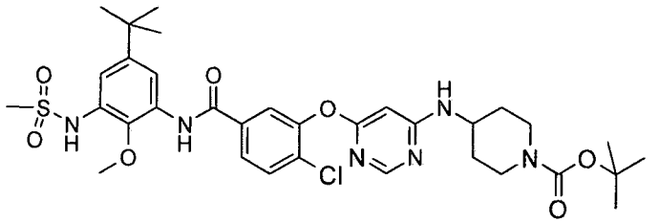


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin bei 40°C)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,16 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 669 $[M+H]^+$

(17) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

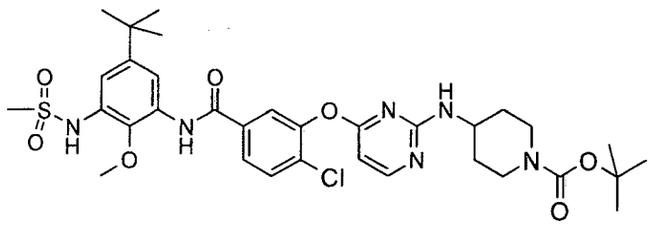


(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei 70°C)

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichloromethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

(18) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-ylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



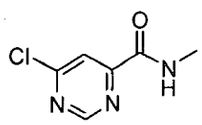
(Umsetzung erfolgt in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei 90°C)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichloromethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel V

6-Chlor-pyrimidin-4-carbonsäure-methylamid



Zu 177 mg 6-Chlor-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid in 5 ml Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre und Eis/Acetonbad-Kühlung 0.5 ml einer 2 M Methylamid-Lösung in Tetrahydrofuran und 1 ml 1 N Natronlauge gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und

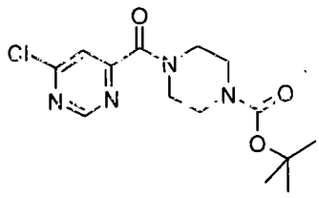
anschließend mit etwas gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0,1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 110 mg (64 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

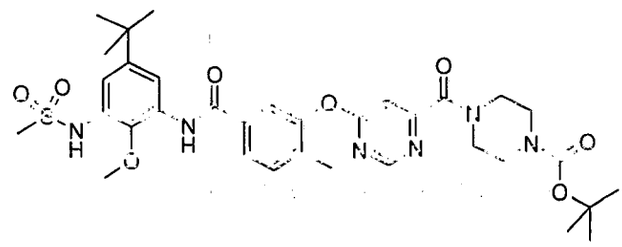
(1) 4-(6-Chlor-pyrimidin-4-carbonyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,68 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Beispiel VI

4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu 225 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre 75 mg Kalium-tert-butylat gegeben. Nach zehn Minuten werden 210 mg 4-(6-Chlor-pyrimidin-4-carbonyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Ethylacetat (50:50→20:80) chromatographiert.

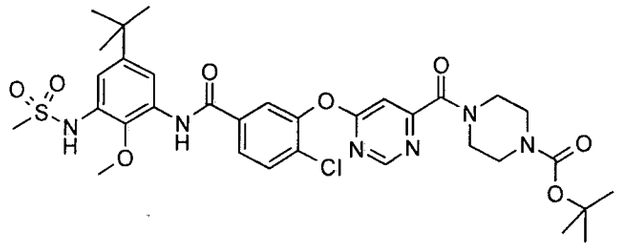
Ausbeute: 292 mg (76% der Theorie)

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 695 $[M-H]^-$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

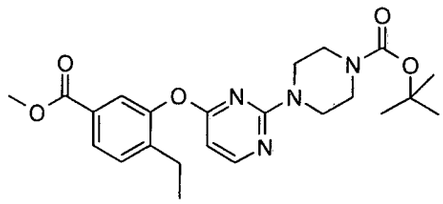
(1) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 715/717 (Cl) $[M-H]^-$

(2) 4-[4-(2-Ethyl-5-methoxycarbonyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



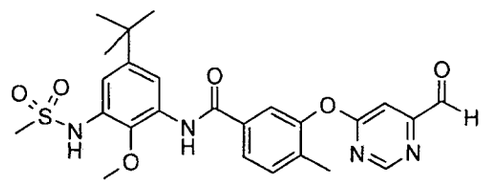
(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid)

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 7:3)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 443 $[M+H]^+$

Beispiel VII

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



Bei -65°C unter Argonatmosphäre werden zu 1,00 g 6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-amino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäure-methylester in 15 ml Tetrahydrofuran 7.40 ml Diisobutyl-

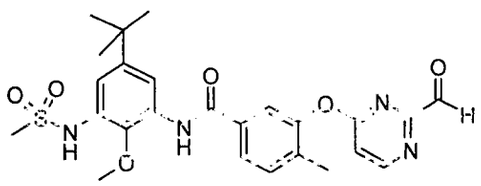
aluminiumhydrid (1 M in Tetrahydrofuran) getropft, wobei die Temperatur auf -50°C ansteigt. Nach 2 h Rühren werden bei -50°C erneut 7.40 ml Diisobutyl-aluminiumhydrid (1 M in Tetrahydrofuran) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rühren im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 8 ml 1 M wässriger Kalium-Natriumtartrat-Lösung neutralisiert und mehrmals mit Ethylacetat und Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt.

Ausbeute: 640 mg (68 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 511 $[M-H]^-$

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

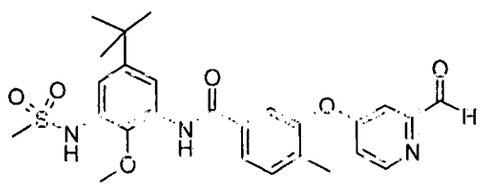
(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 511 $[M-H]^-$

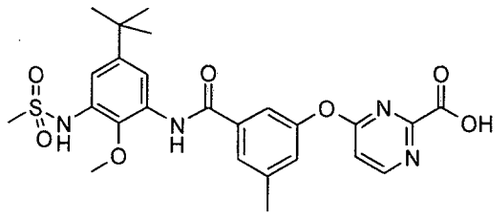
(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-formyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

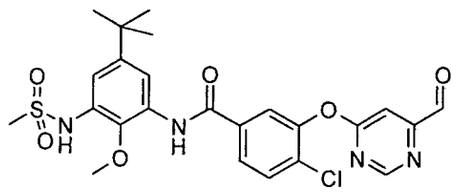
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 512 $[M+H]^+$

(3) 4-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-5-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonsäure



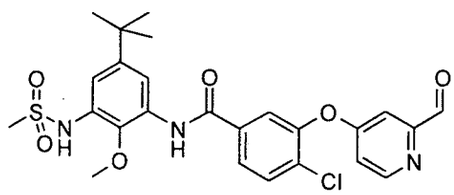
(Wird anstelle des gewünschten N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-5-methyl-benzamids erhalten)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 529 $[M+H]^+$

(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



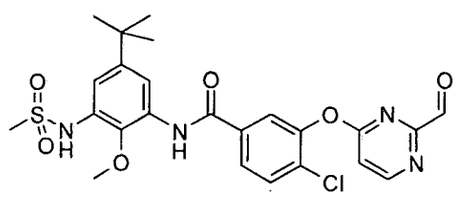
R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-formyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 532/534 (Cl) $[M+H]^+$

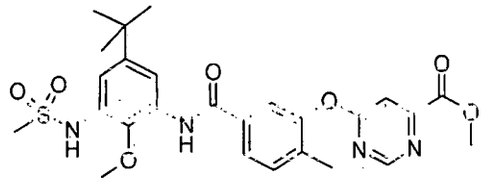
(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Beispiel VIII

6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäure-methylester



Zu 2,05 g N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in einem Gemisch aus 5 ml Acetonitril und 50 ml Methanol unter Argonatmosphäre werden 30 ml N,N-Dimethylformamid gegeben. Anschließend werden 0.81 ml Triethylamin und 242 mg Dichlor-[1,1-bis(diphenyl-phosphino)ferrocen]-palladium(II)-Dichlormethan-Komplex zugegeben. Das Gemisch wird in einem Druckgefäß mit Kohlenmonoxid versetzt (5 bar) und ca. 15 h auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

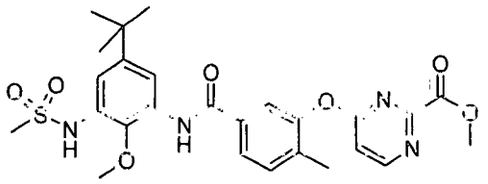
Ausbeute: 2,15 g (100 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 543 $[M+H]^+$

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

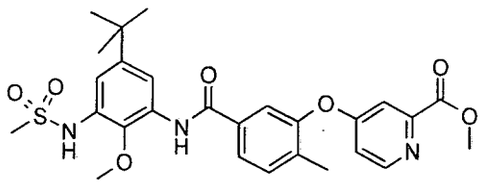
(1) 4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonsäure-methylester



R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 3:7)

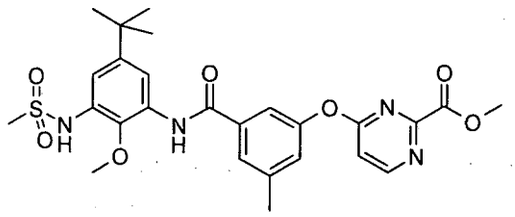
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 543 $[M+H]^+$

(2) 4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy- phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-carbonsäure-methylester



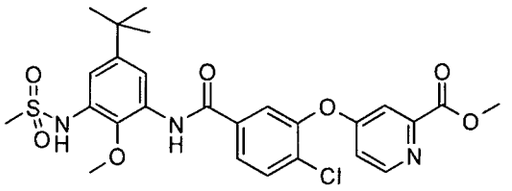
R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 542 $[M+H]^+$

(3) 4-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-5-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonsäure-methylester



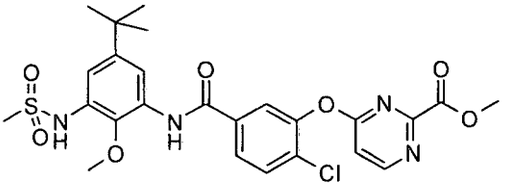
R_f-Wert: 0,40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),
Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 543 $[M+H]^+$

(4) 4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyridin-2-carbonsäuremethylester



R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 562/564 (Cl) $[M+H]^+$

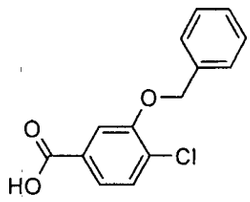
(5) 4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonsäuremethylester



R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 563/565 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel IX

3-Benzyloxy-4-chlor-benzoesäure



Zu 1.73 g 3-Hydroxy-4-chlor-benzoesäure und 3.04 g Kaliumcarbonat in 10 ml N,N-Dimethylformamid werden 2.67 ml Benzylbromid getropft, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird in 5 ml Methanol aufgenommen, mit 3 ml 10 M wässriger Kalilauge versetzt und 4 h bei 50°C gerührt. Die rötliche Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit 3 N wässriger Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

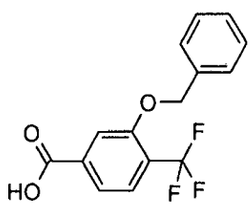
Ausbeute: 2,50g (95 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 261/263 (Cl) $[M-H]^-$

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen erhalten:

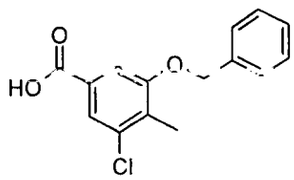
(1) 3-Benzyloxy-4-trifluormethyl-benzoesäure



R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 295 $[M-H]^-$

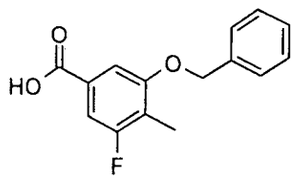
(2) 3-Benzyloxy-5-chlor-4-methyl-benzoesäure



R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 275/277 (Cl) $[M-H]^-$

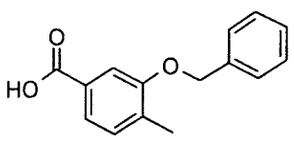
(3) 3-Benzyloxy-5-fluor-4-methyl-benzoesäure



R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 259 $[M-H]^-$

(4) 3-Benzyloxy-4-methyl-benzoesäure

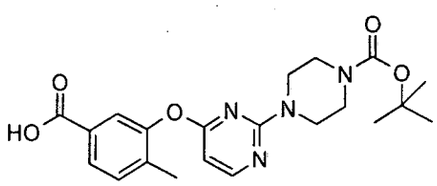


HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 3,41 min

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 241 $[M-H]^-$

Beispiel X

4-[4-(5-Carboxy-2-methyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu 1.45 g 4-[4-(5-Methoxycarbonyl-2-methyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester in 15 ml Tetrahydrofuran werden 6.77 ml 1 N Natronlauge gegeben, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es noch 3 h auf 50°C erwärmt, bis die Umsetzung vollständig ist. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, mit etwas Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

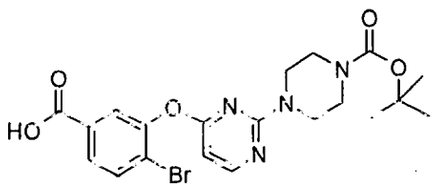
Ausbeute: 1,26 g (90 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 415 $[M+H]^+$

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[4-(2-Brom-5-carboxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

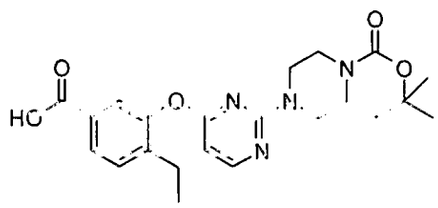


(Esterspaltung erfolgt mit Lithiumhydroxid in einem Tetrahydrofuran/Methanol-Gemisch)

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 479/481 (Br) $[M+H]^+$

(2) 4-[4-(5-Carboxy-2-ethyl-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

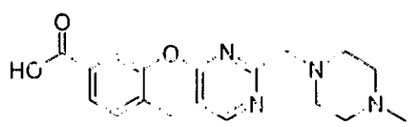


(Esterspaltung erfolgt mit Lithiumhydroxid in einem Tetrahydrofuran/Methanol-Gemisch)

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 429 $[M+H]^+$

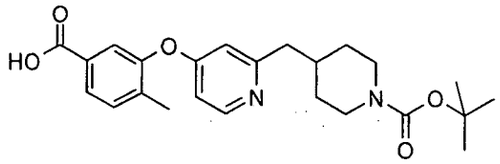
(3) 4-Methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzoesäure



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 343 $[M+H]^+$

(4) 4-[4-(5-Carboxy-2-methyl-phenoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

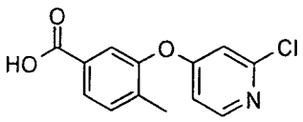


(Die Umsetzung erfolgt in Ethanol statt Tetrahydrofuran)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,70 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 427 $[M+H]^+$

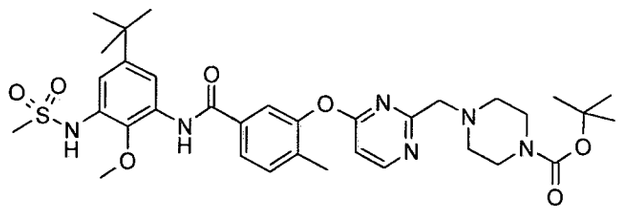
(5) 3-(2-Chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoesäure



(Die Umsetzung erfolgt in Ethanol statt Tetrahydrofuran)

Beispiel XI

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu 180 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in 8 ml $ClCH_2CH_2Cl$ werden 262 mg Piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester, 89 µl Essigsäure und 89 mg Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit etwas Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (98:2→96:4) chromatographiert. Das harzartige Produkt wird mit wenig Diethylether verrührt und stehen gelassen, bis es vollständig kristallisiert ist. Dann wird der Feststoff abgesaugt und getrocknet.

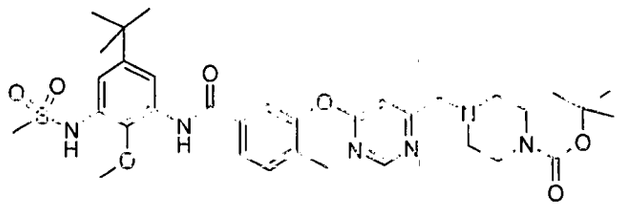
Ausbeute: 112 mg (58 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 681 $[M-H]^-$

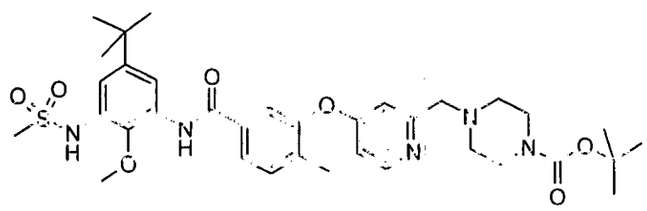
Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



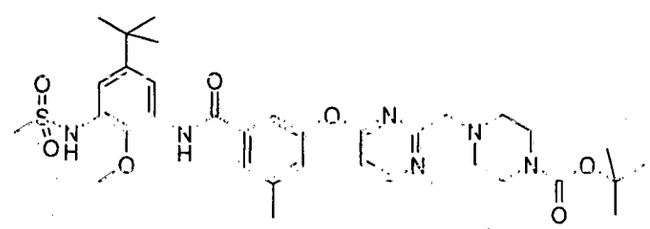
R_f-Wert: 0,84 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 683 $[M+H]^+$

(2) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



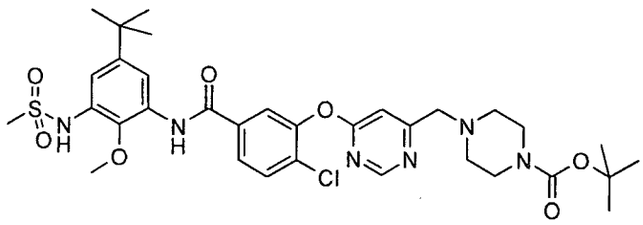
R_f-Wert: 0,72 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 682 $[M+H]^+$

(3) 4-{4-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-5-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester



R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 683 $[M+H]^+$

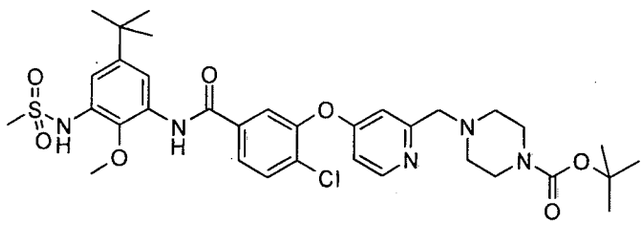
(4) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

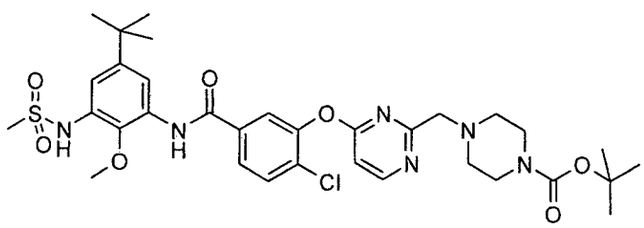
(5) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

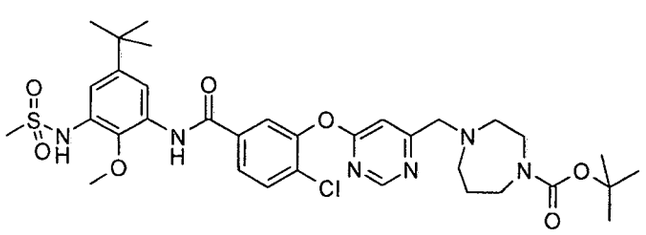
(6) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 701/703 (Cl) $[M-H]^-$

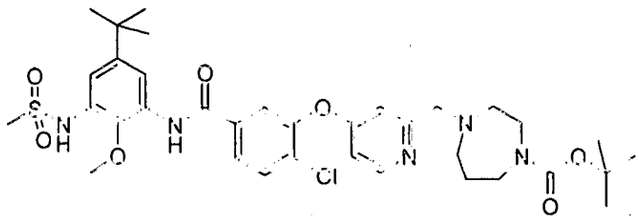
(7) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-ylmethyl}-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 717/719 (Cl) $[M+H]^+$

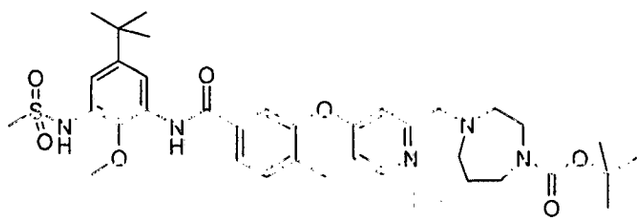
(8) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 716/718 (Cl) $[M+H]^+$

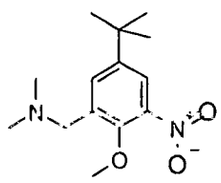
(9) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 696 $[M+H]^+$

(10) (5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzyl)-dimethyl-amin

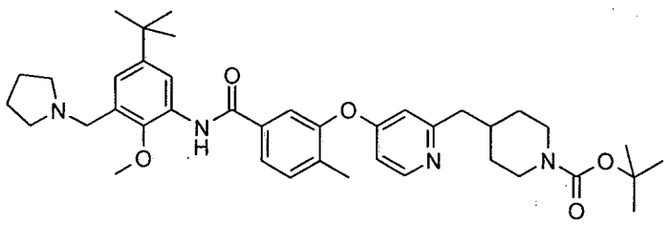


(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzaldehyd und Dimethylamin werden miteinander umgesetzt)

R_f-Wert: 0,69 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 267 $[M+H]^+$

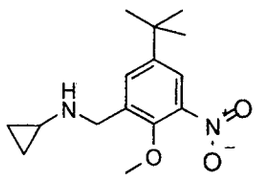
(11) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



(4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-formyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und Pyrrolidin werden miteinander umgesetzt)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 671 $[M+H]^+$

(12) (5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzyl)-cyclopropyl-amin

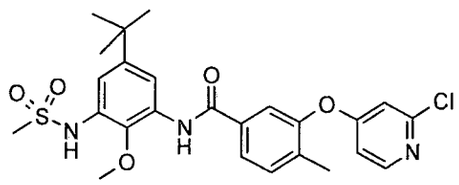


(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzaldehyd und Cyclopropylamin werden eingesetzt)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 279 $[M+H]^+$

Beispiel XII

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



Zu 2,77 g N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid in 15 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Argonatmosphäre und Eisbad-Kühlung 545 mg Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, bis keine weitere Wasserstoffentwicklung mehr zu erkennen ist. Nun werden 1,63 g 2-Chlor-4-iodpyridin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 110°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter wässriger Natriumhydrocencarbonat-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit

Petrolether/Ethylacetat (80:20—30:70) als Laufmittel chromatographiert. Das Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

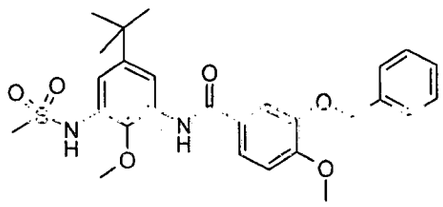
Ausbeute: 1,77 g (50 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 518/520 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel XIII

3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methoxy-benzamid



Zu 526 mg N-(3-Amino-5-tert-butyl-2methoxyphenyl)methansulfonamid-hydrochlorid in 7 ml Acetonitril werden 0,86 ml Triethylamin gegeben. Dann wird eine Lösung von 3-Benzyloxy-4-methoxy-benzoylchlorid in 3 ml Acetonitril portionsweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein heller Niederschlag ausfällt. Die helle Suspension wird teilweise eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und getrocknet.

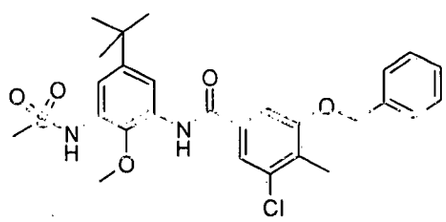
Ausbeute: 679 mg (86 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 513 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XIII werden folgende Verbindungen erhalten:

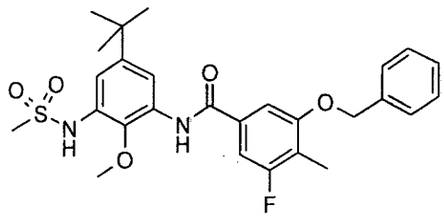
(1) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-5-chlor-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 531/533 (Cl) $[M+H]^+$

(2) 3-Benzyloxy-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-5-fluor-4-methyl-benzamid

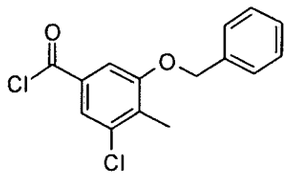


R_f-Wert: 0,68 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 515 $[M+H]^+$

Beispiel XIV

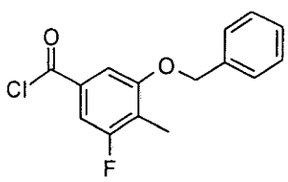
3-Benzyloxy-5-chlor-4-methyl-benzoylchlorid



350 mg 3-Benzyloxy-5-chlor-4-methyl-benzoesäure in 10 ml Acetonitril werden mit 0,60 ml Thionychlorid versetzt und 15 Minuten unter leichtem Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt und mit Toluol nachgedampft. Das Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt.

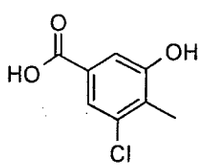
Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-Benzyloxy-5-fluor-4-methyl-benzoylchlorid



Beispiel XV

3-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-benzoesäure



840 mg 3-Amino-5-chlor-4-methyl-benzoesäure werden in 20 ml 30%iger wässriger Schwefelsäure suspendiert und 10 Minuten bei 90°C gerührt. Die feine Suspension wird mit einem Eis-Kochsalzbad abgekühlt und bei 0-5°C Innentemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 325 mg Natriumnitrit in 4.5 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten bei 0°C Innentemperatur gerührt und anschließend zu 40 ml einer bei 135°C gerührten 20%igen wässrigen Schwefelsäure-Lösung gegossen. Nach 1.5 h wird das Reaktionsgemisch im Eisbad abgekühlt, mit Eiswasser verdünnt und mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

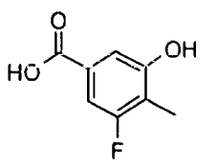
Ausbeute: 790 mg (94 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 185/187 (Cl) $[M-H]^-$

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-Fluor-5-hydroxy-4-methyl-benzoesäure



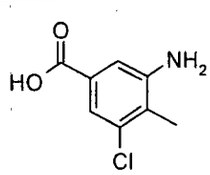
(3-Fluor-5-hydroxy-4-methyl-benzoesäuremethylester wird als Startmaterial eingesetzt; die Estergruppe wird unter den Reaktionsbedingungen zur Säure hydrolysiert)

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 169 $[M-H]^-$

Beispiel XVI

3-Amino-5-chlor-4-methyl-benzoesäure



Hergestellt durch Schütteln einer Lösung von 1,00 g 3-Chlor-4-methyl-5-nitro-benzoesäure in 20 ml Tetrahydrofuran mit 100 mg Raney-Nickel in einer Atmosphäre von 50 psi Wasserstoffpartialdruck bei Raumtemperatur. Nach 9 h Reaktionszeit wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

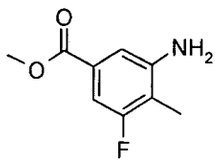
Ausbeute: 0,85 g (99 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Essigsäure = 50:50:0,1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 184/186 (Cl) $[M-H]^-$

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-Amino-5-fluor-4-methyl-benzoesäure-methylester

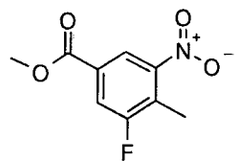


R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 7:3)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 184 $[M+H]^+$

Beispiel XVII

3-Fluor-4-methyl-5-nitro-benzoesäure-methylester



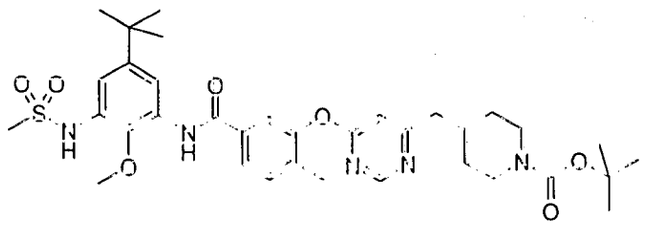
Zu 3,89 g Nitrosyltetrafluorborat in 15 ml 1,4-Dioxan wird unter Argonatmosphäre eine Lösung von 1,00 g 3-Amino-4-methyl-5-nitro-benzoesäure-methylester in 15 ml 1,4-Dioxan unter Rühren rasch zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur, eine weitere Stunde bei 55°C und anschließend weitere acht Stunden bei 90-95°C gerührt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand zwischen tert-Butylmethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat (95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 310 mg (31 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 7:3)

Beispiel XVIII

4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu 400 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in 3,5 ml N,N-Dimethylformamid und 350 µl Wasser werden unter Argonatmosphäre 750 mg Kaliumcarbonat und 55 mg Palladium-dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]*CH_2Cl_2 zugegeben. Dann werden 1,35 ml der Reaktionslösung des Hydroborierungsprodukts aus Beispiel XIX zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mehrmals mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Ethylacetat (40:60→30:70) gereinigt.

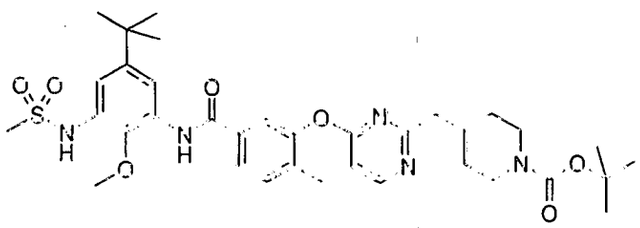
Ausbeute: 480 mg (91 % der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,59 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 682 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

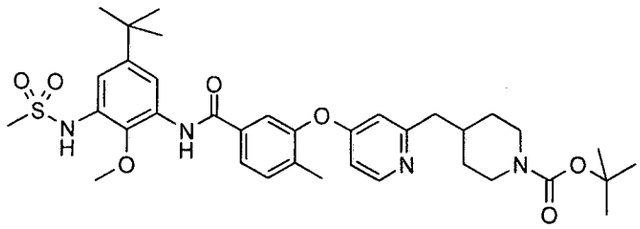
(1) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,59 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 682 $[M+H]^+$

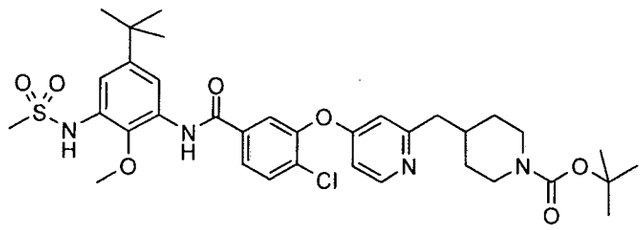
(2) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,39 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 681 $[M+H]^+$

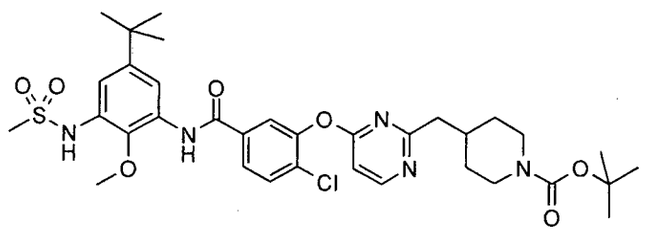
(3) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 701/703 (Cl) $[M+H]^+$

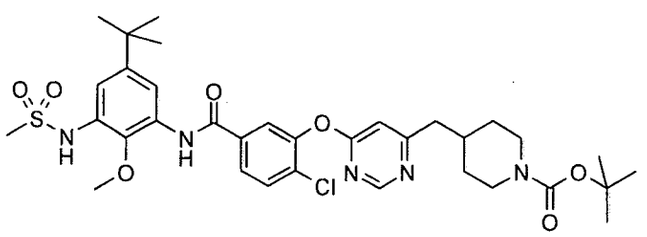
(4) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

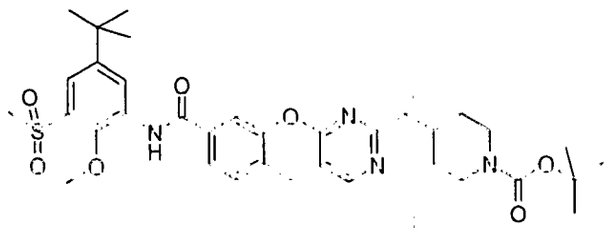
(5) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 700/702 (Cl) $[M-H]^-$

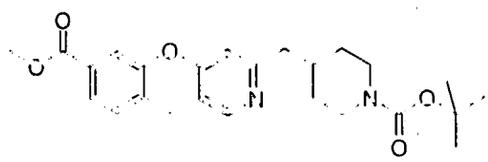
(6) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 667 $[M+H]^+$

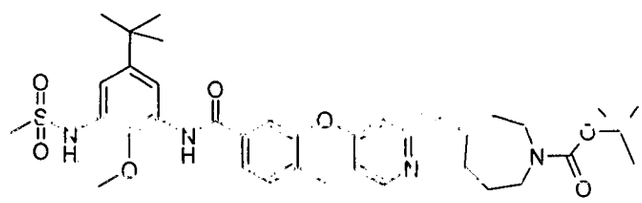
(7) 4-[4-(5-Methoxycarbonyl-2-methyl-phenoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,05 min

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 441 $[M+H]^+$

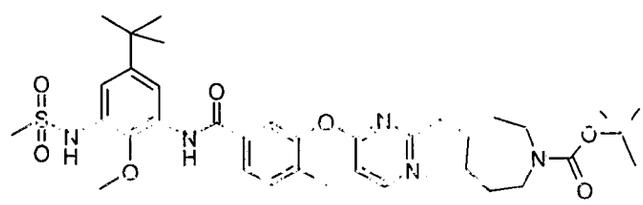
(8) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-azepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 695 $[M+H]^+$

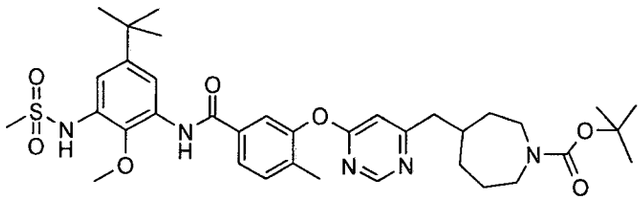
(9) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-ylmethyl}-azepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether = 7:3)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 696 $[M+H]^+$

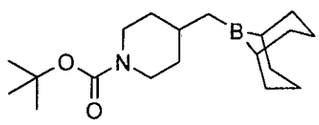
(10) 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-ylmethyl}-azepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 696 $[M+H]^+$

Beispiel XIX

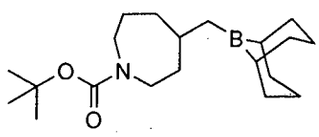
4-(9-Bora-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Zu 620 mg 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester werden unter Argonatmosphäre 6,29 ml einer 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in Tetrahydrofuran gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung weiterumgesetzt.

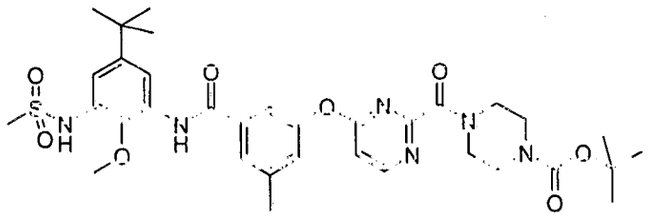
Analog Beispiel XIX wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-(9-Bora-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-azepan-1-carbonsäure-tert-butyl ester



Beispiel XX

4-{4-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-5-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonyl}-piperazin-1- carbonsäure-tert-butylester



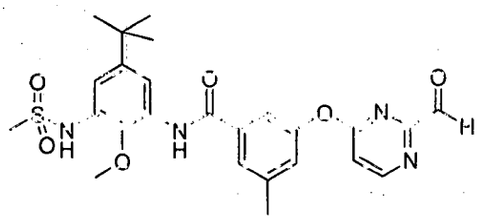
Ein Gemisch aus 39 mg 4-[3-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-5-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-carbonsäure, 25 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 25 µl Diisopropylethylamin und 15 mg Piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Kolbenrückstand über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/ Methanol (100:0→90:10) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 37 mg (72 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,15 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Beispiel XXI

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-5-methyl-benzamid



Zu einer Suspension aus 3,00 g Kieselgel in 12 ml Dichlormethan wird eine Lösung aus 400 mg Natriumperiodat in 3 ml Wasser getropft. Dann wird eine Lösung von 247 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-5-methyl-benzamid in 3 ml Dichlormethan zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch abgesaugt und der Filterkuchen mit Dichlormethan/ Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert.

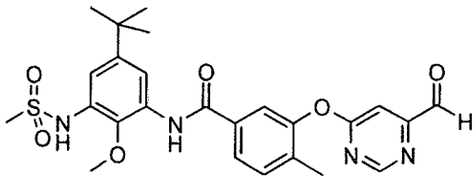
Ausbeute: 215 (93 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 513 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XXI wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid

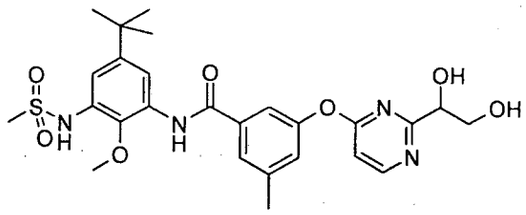


HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,46 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 513 $[M+H]^+$

Beispiel XXII

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-5-methyl-benzamid



Zu 298 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(2-vinyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid in 3 ml Aceton werden 360 mg N-Methyl-morpholin-N-oxid, 110 µl einer 4 %igen wässrigen Osmiumtetroxid-Lösung und 300 µl Wasser gegeben, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Lösung aus 400 mg Natriumsulfit in 10 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird eine halbe Stunde gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, die wässrige Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung versetzt und erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

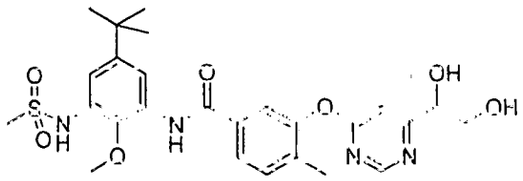
Ausbeute: 247 mg (78 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 545 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XXII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

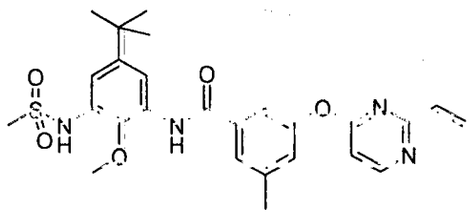


HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,15 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 545 $[M+H]^+$

Beispiel XXIII

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(2-vinyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



Zu 529 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-5-methyl-benzamid und 600 mg Kalium-vinyltrifluorborat in 8 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Toluol unter Argonatmosphäre werden 120 µl Wasser und 240 mg Tetrakistriphenylphosphinpalladium(0) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, 10%iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Cylohexan/Ethylacetat (80:20→0:100) als Laufmittel chromatographiert.

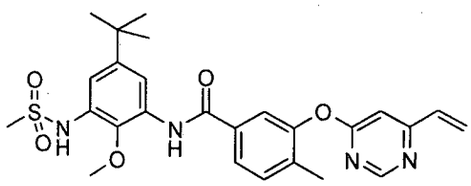
Ausbeute: 298 mg (57 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 511 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-vinyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid

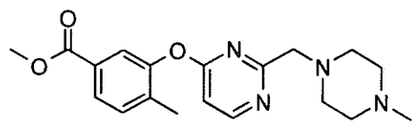


HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,08 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 511 $[M+H]^+$

Beispiel XXIV

4-Methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzoesäure-methylester



Zu 264 mg 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester in 4 ml Dimethylsulfoxid werden unter Argonatmosphäre 225 mg Kalium-tert-butanolat gegeben. Nach einigen Minuten werden 360 mg 4-Chlor-2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin in 2 ml Dimethylsulfoxid gelöst zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (96:4:0→95:4:1) gereinigt.

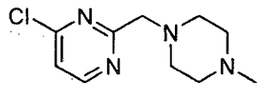
Ausbeute: 313 mg (55 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 357 $[M+H]^+$

Beispiel XXV

4-Chlor-2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin



700 mg 2-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-ol in 4 ml Acetonitril werden zum Sieden erhitzt und mit 2 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeengt, mit Eis und Dichlormethan versetzt und unter Eisbad-Kühlung mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Nach beendeter Hydrolyse wird die wässrige Phase mit

Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Ethylacetat-Extrakte werden mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird mit 2 g Kieselgel verrührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt.

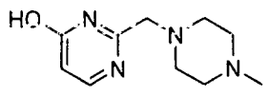
Ausbeute: 385 mg (51 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 227/229 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel XXVI

2-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-ol



Ein Gemisch aus 1,74 g 2-Chlormethyl-pyrimidin-4-ol und 1,60 ml N-Methylpiperazin in 65 ml n-Propanol wird 4,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 12 ml 1 N wässriger Natronlauge versetzt und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Toluol nachgedampft und erneut zur Trockene eingeengt. Der feste Eindampfrückstand wird mit 150 ml Aceton bei Raumtemperatur verrührt, abgesaugt und mit 100 ml Aceton gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und über Nacht im Exsikkator getrocknet.

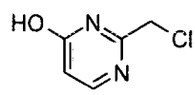
Ausbeute: 1,54 g (62 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 209 $[M+H]^+$

Beispiel XXVII

2-Chlormethyl-pyrimidin-4-ol



30,50 g Natrium-2-ethoxycarbonyl-ethenolat und 18,06 g Chloracetamidin-hydrochlorid werden mit 300 ml Wasser versetzt, und das Reaktionsgemisch wird drei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird der entstandene dunkle Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 3 N wässriger Salzsäure auf pH 5-6 eingestellt und teilweise eingeengt. Der Rückstand wird mit insgesamt 500 ml Methylethylketon extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt wird mit 30 ml Methanol kurz zum Sieden erhitzt, im Eisbad abgekühlt, abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

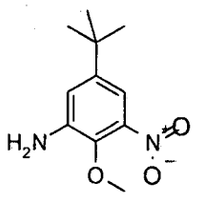
Ausbeute: 5,98 g (30 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Ethylacetat)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 145/147 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel XXXVIII

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-anilin



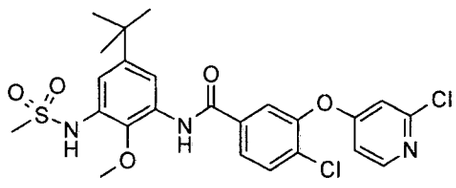
2.0 g 5-tert-Butyl-2-methoxy-1,3-dinitro-benzol werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 100 µl Wasser und 100 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle versetzt und dann zum Rückfluss erhitzt. Man tropft 1,9 ml 4-Methyl-cyclohexen zu und erhitzt für weitere 2 Stunden zum Rückfluss. Anschließend werden weitere 950 µl 4-Methyl-cyclohexen zugetropft und dann 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.7 g (96% der Theorie)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 9:1)

Beispiel XXXIX

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-benzamid



Ein Gemisch aus 500 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-Chlor-3-hydroxy-benzamid, 170 mg 2-Chlor-4-fluor-pyridin, 240 mg K_2CO_3 und 3 ml Dimethylsufloxid wird auf 50°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser

verdünnt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

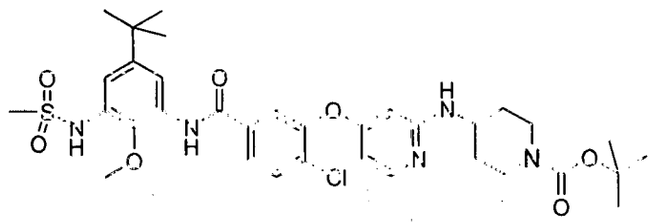
Ausbeute: 485 mg (77% der Theorie)

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 538/540/542 (2 Cl) $[M+H]^+$

Beispiel XL

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyridin-2-ylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



55 µl 2,8,9-Triisobutyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo[3.3.3]undekan und 36 mg Pd_2(Dibenzylidenaceton)$_3$ werden zu einer unter Argonatmosphäre gehaltenen Mischung aus 350 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-benzamid, 110 mg 4-Amino-piperidine-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und 290 mg KO^{t}Bu in 6 ml Toluol gegeben. Das Gemisch wird auf 105°C erwärmt und über 40 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und Ethylacetat zugegeben. Das Gemisch wird dann jeweils einmal mit verdünnter Zitronensäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4), und dann wird das Lösungsmittel entfernt. Der Kolbenrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (100:0→95:5) als Laufmittel chromatographiert.

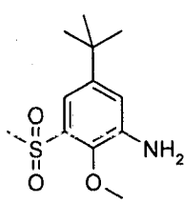
Ausbeute: 35 mg (8% der Theorie)

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel XLI

5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-anilin



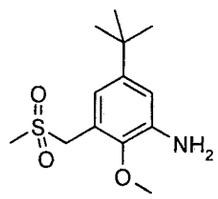
Ein Gemisch aus 14,5 g 5-tert-Butyl-1-methansulfonyl-2-methoxy-3-nitro-benzol, 3,0 g 10% Palladium auf Kohle und 250 ml Methanol wird 6 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre (50 psi) geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 1,7 g (96% der Theorie)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 4:1)

Analog Beispiel XLI werden folgende Verbindungen erhalten:

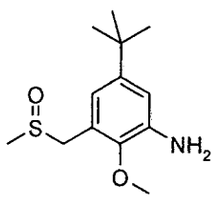
(1) 5-tert-Butyl-3-methansulfonylmethyl-2-methoxy-anilin



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,81 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 272 $[M+H]^+$

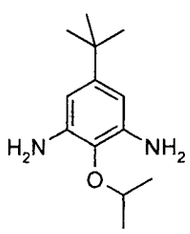
(2) 5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-anilin



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,39 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 256 $[M+H]^+$

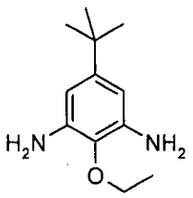
(3) 1,3-Diamino-5-tert-butyl-2-isopropoxy-benzol



(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-1,3-dinitro-benzol wird als Ausgangsverbindung eingesetzt)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 223 $[M+H]^+$

(4) 1,3-Diamino-5-tert-butyl-2-ethoxy-benzol

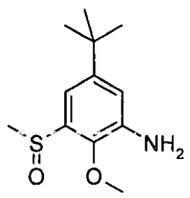


(5-tert-Butyl-2-ethoxy-1,3-dinitro-benzol wird als Ausgangsverbindung eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 1,94 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 209 $[M+H]^+$

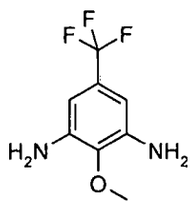
(5) 5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-anilin



(Die Umsetzung wird mit Palladiumhydroxid in Ethylacetat durchgeführt)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

(6) 1,3-Diamino-2-methoxy-5-trifluoromethyl-benzol

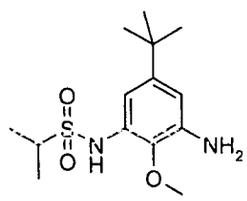


(2-Methoxy-1,3-dinitro-5-trifluormethyl-benzol wird als Ausgangsverbindung und Raney-Nickel als Katalysator eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 1,94 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 209 $[M+H]^+$

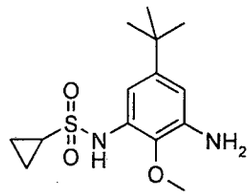
(7) Propan-2-sulfon-säure-(3-amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-amid



(Propan-2-sulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-amid wird als Ausgangsverbindung eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,42 min

(8) Cyclopropansulfonsäure-(3-amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-amid

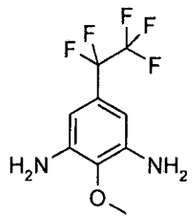


(Cyclopropansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-amid wird als Ausgangsverbindung eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,24 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 299 $[M+H]^+$

(9) 1,3-Diamino-2-methoxy-5-pentafluorethyl-benzol

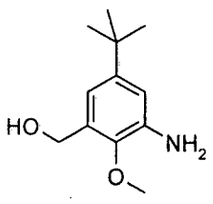


(2-Methoxy-1,3-dinitro-5-pentafluorethyl-benzol wird als Ausgangsverbindung und Raney-Nickel als Katalysator eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,19 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 257 $[M+H]^+$

(10) (3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanol

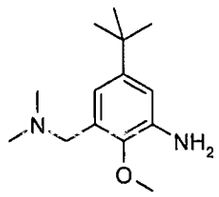


[Die Umsetzung erfolgt in Ethylacetat und Methanol (5:1)]

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,08 min

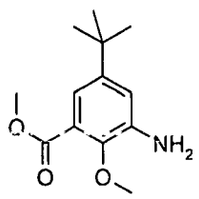
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 210 $[M+H]^+$

(11) 5-tert-Butyl-3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-anilin



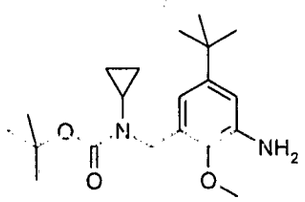
R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 237 $[M+H]^+$

(12) 3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-benzesäuremethylester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,08 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 238 $[M+H]^+$

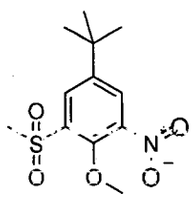
(13) (3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-benzyl)-cyclopropyl-carbaminsäure-tert-butyl-ester



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 349 $[M+H]^+$

Beispiel XLII

5-tert-Butyl-1-methansulfonyl-2-methoxy-3-nitro-benzol



850 mg 77%ige m-Chlorperoxybenzoesäure werden zu einer eisgekühlten Lösung von 500 mg 5-tert-Butyl-2-methoxy-1-methylsulfanyl-3-nitro-benzol (kann ausgehend von 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-anilin analog zu dem in *Syn. Commun.* **1984**, *14*, 215-8 oder in *Syn. Commun.* **2001**, *31*, 1857-62 beschriebenen Vorgehen erhalten werden) in 10 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 6 h bei Raumtemeperatur

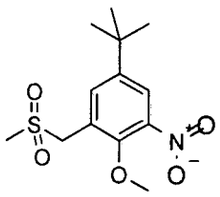
gerührt und dann mit Dichlormethan verdünnt. Die verdünnte Reaktionslösung wird mit gesättigter wässriger Na_2CO_3-Lösung und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand auf Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg (62% der Theorie)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 9:1)

Analog Beispiel XLII wird folgende Verbindung erhalten:

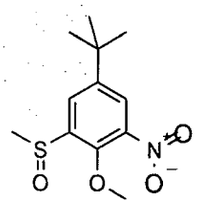
(1) 5-tert-Butyl-1-methansulfonylmethyl-2-methoxy-3-nitro-benzol



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,69 min

Beispiel XLIII

5-tert-Butyl-1-methansulfinyl-2-methoxy-3-nitro-benzol



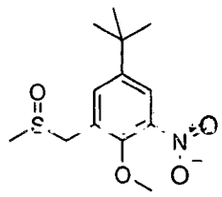
Bei Raumtemperatur werden 1,1 ml einer 35%igen wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung zu einer Lösung von 500 mg 5-tert-Butyl-2-methoxy-1-methylsulfanyl-3-nitro-benzol (kann ausgehend von 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-anilin analog zu dem in *Syn. Commun.* **1984**, *14*, 215-8 oder in *Syn. Commun.* **2001**, *31*, 1857-62 beschriebenen Vorgehen erhalten werden) in 15 ml 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol gegeben. Die Lösung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10%iger wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung gequencht. Das resultierende Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg (66% der Theorie)

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 9:1)

Analog Beispiel XLIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 5-tert-Butyl-1-methansulfinylmethyl-2-methoxy-3-nitro-benzol

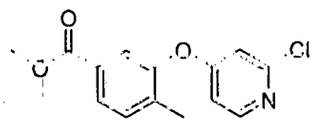


HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,28 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 286 $[M+H]^+$

Beispiel XLIV

3-(2-Chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoesäuremethylester



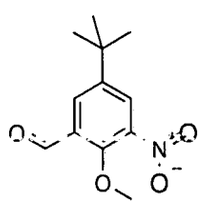
Bei Raumtemperatur werden 1,6 ml Methyliodid zu einem Gemisch aus 6,21 g 3-(2-Chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoesäure, 4,68 g Kaliumcarbonat und 30 ml N,N-Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch in eiskaltes Wasser gegeben, und der Niederschlag wird abfiltriert und bei 45°C getrocknet.

Ausbeute: 6,26 g (96% der Theorie)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 278/280 (Cl) $[M+H]^+$

Analog Beispiel XLIV werden folgende Verbindungen erhalten:

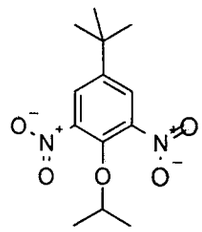
(1) 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzaldehyd



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,21 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 238 $[M+H]^+$

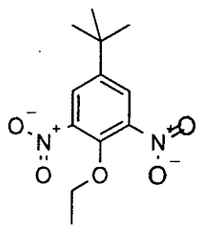
(2) 5-tert-Butyl-2-isopropoxy-1,3-dinitro-benzol



(4-tert-Butyl-2,6-dinitro-phenol und Isopropyliodid werden miteinander umgesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,68 min

(3) 5-tert-Butyl-2-ethoxy-1,3-dinitro-benzol

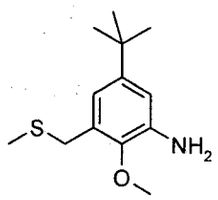


(4-tert-Butyl-2,6-dinitro-phenol und Ethyliodid werden miteinander umgesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,58 min

Beispiel XLV

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfanylmethyl-anilin



Ein Gemisch aus 1,00 g 5-tert-Butyl-2-methoxy-1-methylsulfanylmethyl-3-nitro-benzol, 4,20 g Zinndichloriddihydrat und 15 ml Ethanol wird 2 h unter Rückfluss gekocht. Danach wird das Lösungsmittel entfernt, und Wasser und Dichlormethan werden zum Rückstand gegeben. Das Gemisch wird über Celite filtriert, und der wässrige Teil des Filtrats wird abgetrennt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird auf Aluminiumoxid mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1→1:4) als Fließmittel chromatographiert.

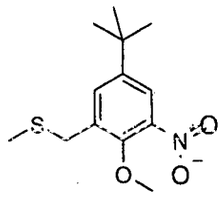
Ausbeute: 0,62 g (70% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,85 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 240 $[M+H]^+$

Beispiel XLVI

5-tert-Butyl-2-methoxy-1-methylsulfanylmethyl-3-nitro-benzol



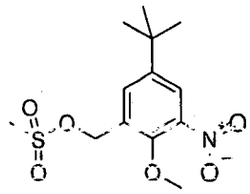
Bei Raumtemperatur werden 1,50 g Natriumthiomethylat zu einer Lösung von 4,64 g Methansulfonsäure-5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-benzylester in 50 ml 1,4-Dioxan gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 40°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand auf Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (98:2→60:40) als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 2,91 g (87% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,74 min

Beispiel XLVII

Methansulfonsäure-5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-benzylester



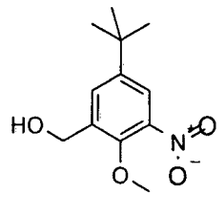
1,20 ml Methansulfonsäurechlorid werden zu einer eisgekühlten Lösung von 3,43 g (5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-methanol und 2,40 ml Triethylamin in 30 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird unter Eiskühlung 2 h gerührt und dann mit Dichlormethan verdünnt. Die verdünnte Lösung wird drei Mal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und bis zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 3,97 g (87% der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 335 $[M+NH_4]^+$

Beispiel XLVIII

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-methanol



Bei ca. 10°C werden 0,65 g Natriumborhydrid zu einer Lösung von 3,75 g 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzaldehyd in 15 ml Dichlormethan und 15 ml Methanol gegeben. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeengt. Der Rückstand wird mit wässriger Essigsäure versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und bis zur Trockene eingeengt.

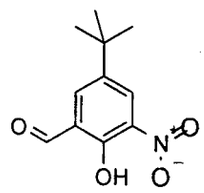
Ausbeute: 3,63 g (96% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,64 min

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 238 $[M-H]^-$

Beispiel IL

5-tert-Butyl-2-hydroxy-3-nitro-benzaldehyd



Bei -30°C werden 4,84 g Nitroniumtetrafluorborat zu einer Lösung von 5,00 g 5-tert-Butyl-2-hydroxy-benzaldehyd in 200 ml Acetonitril gegeben. Die Lösung wird innerhalb 1 h auf -15°C erwärmt und dann mit Ethylacetat und gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung versetzt. Das resultierende Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Der Rückstand wird in 2 ml Wasser und 40 ml konzentrierter Essigsäure aufgenommen, und das resultierende Gemisch wird 2 h unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wird in eiskaltes Wasser gegossen, und der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und in Ethylacetat gelöst. Die organische Lösung wird getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Das zurückbleibende Öl verfestigt sich rasch.

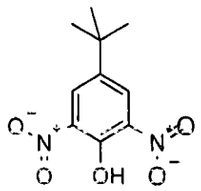
Ausbeute: 5,89 g (94% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,04 min

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 222 $[M-H]^-$

Analog Beispiel IL werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-tert-Butyl-2,6-dinitro-phenol

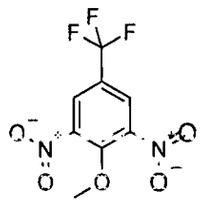


(4-tert-Butyl-phenol wird mit 2,7 Äquivalenten Nitroniumtetrafluorborat umgesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,09 min

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 239 $[M-H]^-$

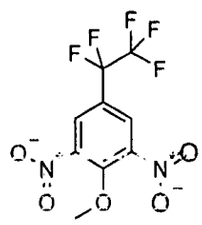
(2) 2-Methoxy-1,3-dinitro-5-trifluormethyl-benzol



(1-Methoxy-2-nitro-4-trifluormethyl-benzol wird als Ausgangsverbindung eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,93 min

(3) 2-Methoxy-1,3-dinitro-5-pentafluorethyl-benzol

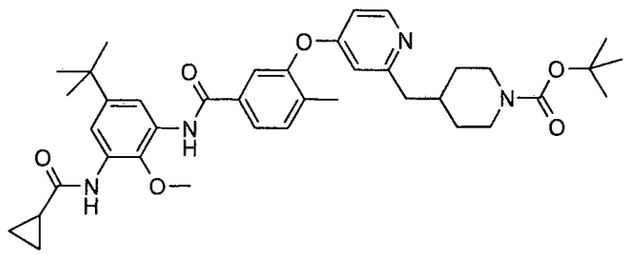


(1-Methoxy-4-pentafluoroethyl-benzol wird mit 2,7 Äquivalenten Nitroniumtetrafluorborat umgesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,23 min

Beispiel L

4-(4-{5-[5-tert-Butyl-3-(cyclopropancarbonyl-amino)-2-methoxy-phenylcarbamoyl]-2-methyl-phenoxy}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



Bei Raumtemperatur werden 36 µl Cyclopropancarbonsäurechlorid zu einer Lösung von 160 mg 4-{4-[5-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und 70 µl Triethylamin in 2 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (50:50→0:100) als Fließmittel chromatographiert.

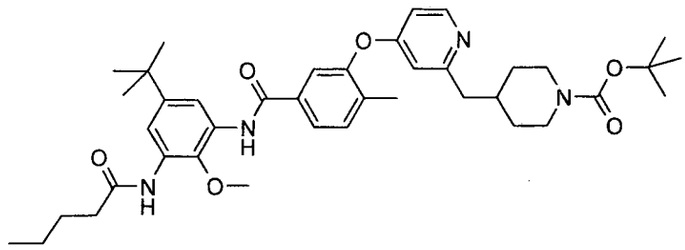
Ausbeute: 5,89 g (94% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,56 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 671 $[M+H]^+$

Analog Beispiel L werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pentanoylamino-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

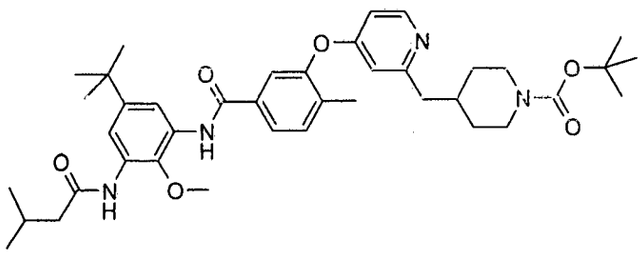


(Valeriansäurechlorid wird als Acylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,80 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 687 $[M+H]^+$

(2) 4-(4-{5-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-phenylcarbamoyl]-2-methyl-phenoxy}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

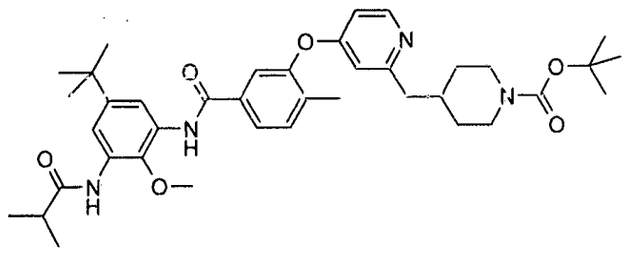


(Isovaleriansäurechlorid wird als Acylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,77 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 687 $[M+H]^+$

(3) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-isobutyrylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



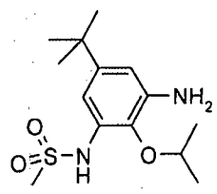
(Isobuttersäurechlorid wird als Acylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,62 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 673 $[M+H]^+$

Beispiel LI

N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-isopropoxy-phenyl)-methansulfonamid



Bei Raumtemperatur werden 0,20 ml Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zu einer Lösung von 0,48 g 1,3-Diamino-5-tert-butyl-2-isopropoxy-benzol und 0,35 ml Pyridin in 5 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (90:10→40:60) als Fließmittel chromatographiert.

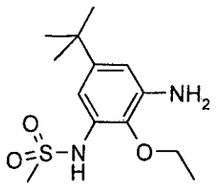
Ausbeute: 0,35 g (54% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,42 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 301 $[M+H]^+$

Analog Beispiel LI werden folgende Verbindungen erhalten:

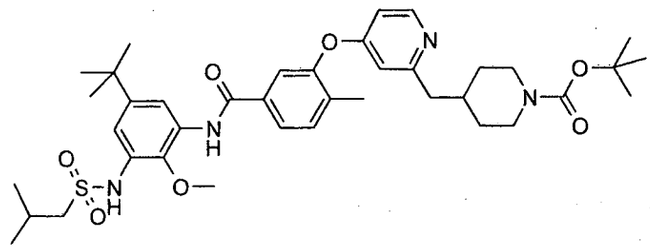
(1) N-(3-Amino-5-tert-butyl-2-ethoxy-phenyl)-methansulfonamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,16 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 287 $[M+H]^+$

(2) 4-(4-{5-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(2-methyl-propan-1-sulfonylamino)-phenylcarbamoyl]-2-methyl-phenoxy}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidine-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

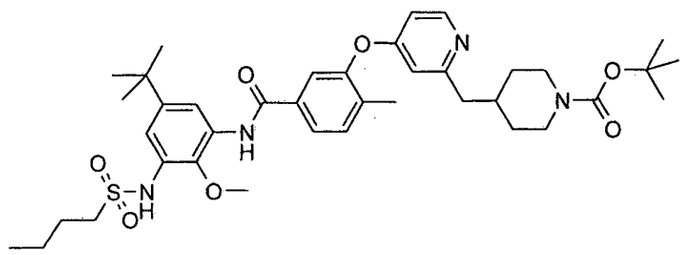


(Isobutansulfonsäurechlorid wird als Sulfonylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,86 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 723 $[M+H]^+$

(3) 4-(4-{5-[3-(Butan-1-sulfonylamino)-5-tert-butyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl]-2-methyl-phenoxy}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

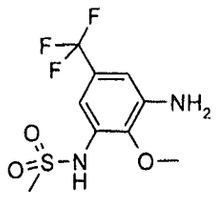


(n-Butansulfonsäurechlorid wird als Sulfonylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,85 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 723 $[M+H]^+$

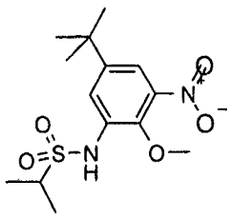
(4) N-(3-Amino-2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-methansulfonamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,93 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 285 $[M+H]^+$

(5) Propan-2-sulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-amid

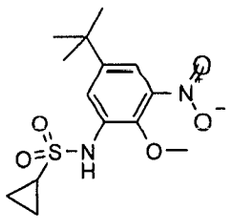


(Isopropylsulfonsäurechlorid wird als Sulfonylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,18 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 331 $[M+H]^+$

(6) Cyclopropansulfonsäure-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-amid

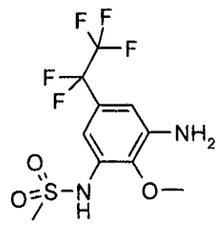


(Cyclopropylsulfonsäurechlorid wird als Sulfonylierungsreagenz eingesetzt)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,09 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 329 $[M+H]^+$

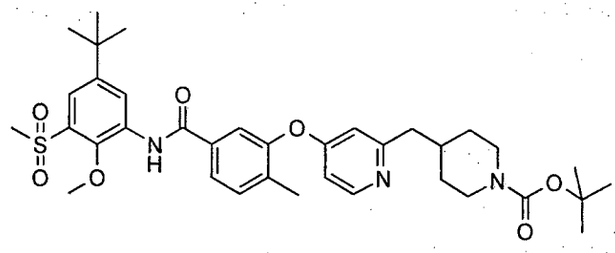
(7) N-(3-Amino-2-methoxy-5-pentafluorethyl-phenyl)-methansulfonamid



Massenspektrum (ESI^+): m/z = 335 $[M+H]^+$

Beispiel LII

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



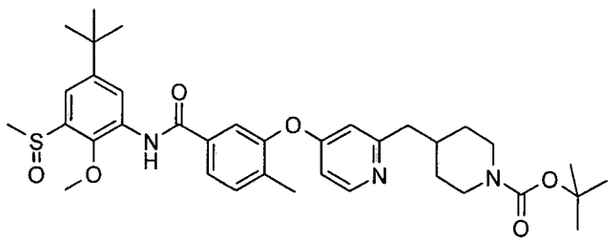
Bei Raumtemperatur werden nacheinander 10 µl N,N-Dimethylformamid und 100 µl Oxalylchlorid zu einer Lösung von 140 mg 4-[4-(5-Carboxy-2-methyl-phenoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester in 2 ml Acetonitril getropft. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 2 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 85 mg 5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-anilin und 180 µl Triethylamin versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (50:40→0:100) als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 0,35 g (54% der Theorie)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 666 $[M+H]^+$

Beispiel LIII

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl ester



Bei Raumtemperatur werden 560 µl einer 50%igen Lösung von Propanphosphorsäurecycloanhydrid in Ethylacetat zu einer Lösung von 120 mg 4-[4-(5-Carboxy-2-methyl-phenoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester, 68 mg 5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-anilin und 145 µl Triethylamin in 4 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Lösung wird auf 80°C erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Danach wird die Lösung bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser und gesättigter

wässriger Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird auf Kieselgel mit Dichlormethan/10% methanolischer Ammoniaklösung (99:1→90:10) als Fließmittel chromatographiert.

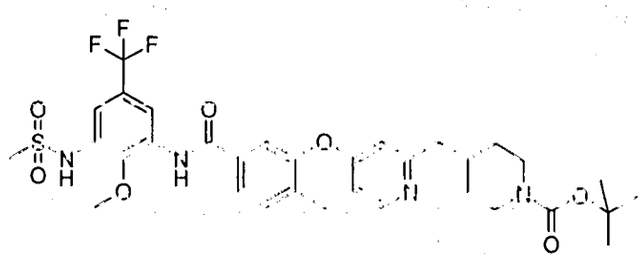
Ausbeute: 105 mg (57% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,21 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 650 $[M+H]^+$

Analog Beispiel LIII werden folgende Verbindungen erhalten:

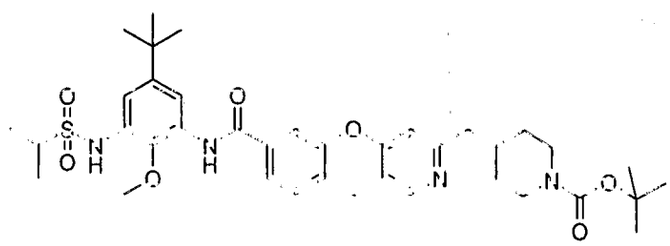
(1) 4-{4-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,35 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 693 $[M+H]^+$

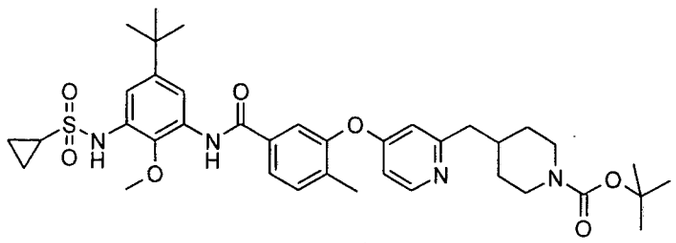
(2) 4-(4-{5-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(propan-2-sulfonylamino)-phenylcarbamoyl]-2-methyl-phenoxy}-pyridin-2-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,67 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 709 $[M+H]^+$

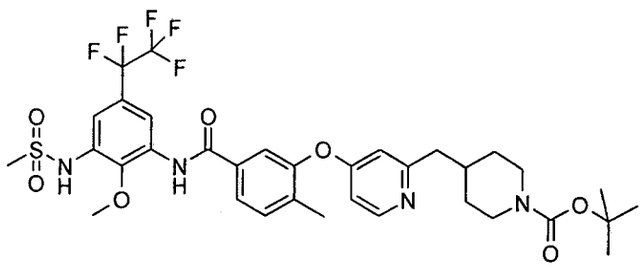
(3) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-cyclopropansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,63 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 707 $[M+H]^+$

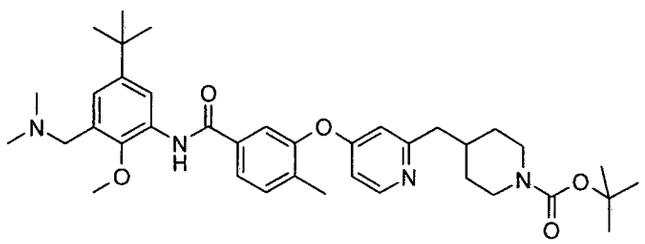
(4) 4-{4-[5-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-pentafluorethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,55 min

Massenspektrum (EI): m/z = 316 $[M^*]^+$

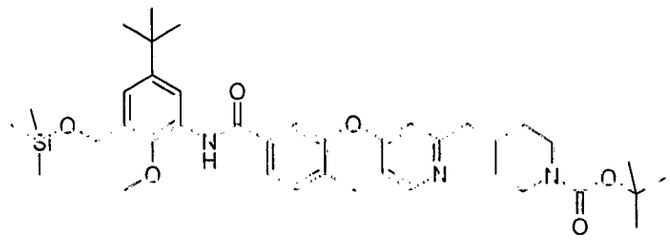
(5) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,71 min

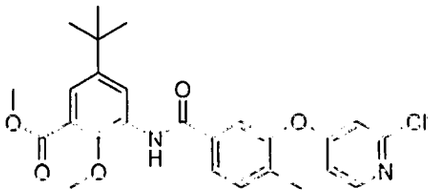
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 645 $[M+H]^+$

(6) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-trimethylsilyloxymethyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,33 min

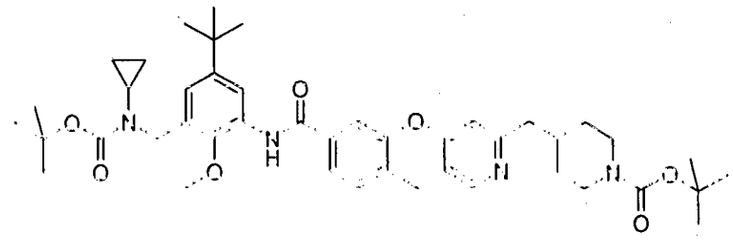
(7) 5-tert-Butyl-3-[3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoylamino]-2-methoxy-benzoesäuremethylester



HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 4,21 min

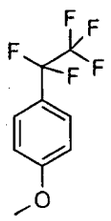
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 483/485 (Cl) $[M+H]^+$

(8) 4-[4-(5-{3-[(tert-Butoxycarbonyl-cyclopropyl-amino)-methyl]-5-tert-butyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl}-2-methyl-phenoxy)-pyridin-2-ylmethyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



Beispiel LIV

1-Methoxy-4-pentafluorethyl-benzol



Eine Mischung aus 2,00 g 4-Iod-anisol, 2,00 g Pentafluorethyl-trimethylsilan, 0,60 g Kaliumfluorid, 2,43 g Kupferiodid und 15 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei 80°C gerührt. Danach wird das Gemisch noch weitere 36 h bei 80°C gerührt,

wobei nach 4 h, 12 h und 24 h jeweils noch einmal 2,00 g Pentafluorethyl-trimethylsilan zugegeben werden. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 2 M wässrige Ammoniak-Lösung zugegeben und das Gemisch filtriert. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) als Fließmittel chromatographiert.

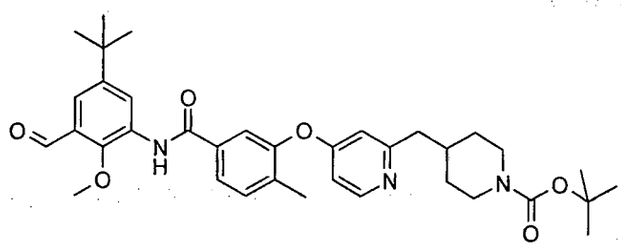
Ausbeute: 1,14 g (59% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,40 min

Massenspektrum (EI): m/z = 226 $[M^*]^+$

Beispiel LV

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-formyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



120 mg 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on („Dess-Martin-Periodinan") werden zu einer eisgekühlten Lösung von 200 mg 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester in 6 ml Dichlormethan gegeben. Das Kühlbad wird entfernt, und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger K_2CO_3-Lösung und wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (99:1→90:10) als Fließmittel chromatographiert.

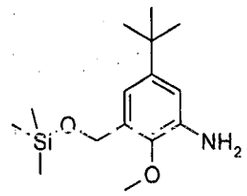
Ausbeute: 55 mg (46% der Theorie)

HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 4,34 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 616 $[M+H]^+$

Beispiel LVI

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-trimethylsilyloxymethyl-phenylamin



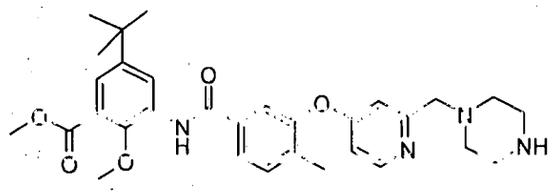
Bei Raumtemperatur werden 0,45 ml Trimethylsilylchlorid zu einer Lösung von 0,50 g (3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanol und 0,39 g Imidazol in 6 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit wässriger 10% K_2CO_3-Lösung und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (95:5→50:50) als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 0,51 g (76% der Theorie)

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2)

Beispiel LVII

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzoylamino]-benzoesäuremethylester



Bei Raumtemperatur werden 1,4 mL einer 5-6 M isopropanolischen Salzsäure-Lösung zu einer Lösung von 270 mg 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methoxycarbonyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester in 6 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan verdünnt. Die Lösung wird mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wird vollständig entfernt.

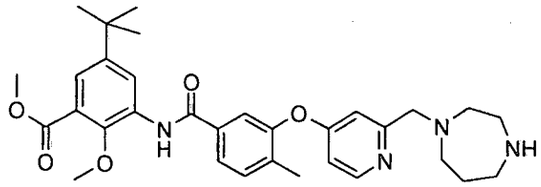
Ausbeute: 215 mg (94 % der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,61 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 547 $[M+H]^+$

Analog Beispiel LVII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 5-tert-Butyl-3-[3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoylamino]-2-methoxy-benzoesäuremethylester

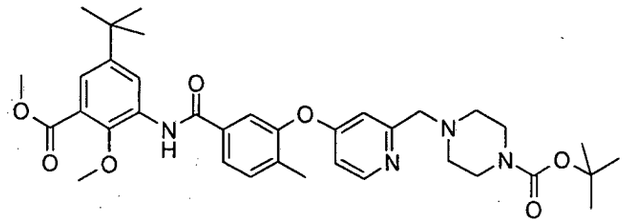


HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,73 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 561 $[M+H]^+$

Beispiel LVIII

4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methoxycarbonyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester



Eine Mischung aus 414 mg 5-tert-Butyl-3-[3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzoylamino]-2-methoxy-benzoesäuremethylester, 370 mg Kalium-(4-tert-butyloxycarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-trifluorborat, 0,84 g Cs_2CO_3, 0,80 ml Wasser und 8 ml Tetrahydrofuran wird 10 min mit Argon gespült. Danach werden 200 mg 2-Dicyclohexylphosphinyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (XPhos) und 20 mg Palladium(II)acetat zugegeben, und das Gemisch wird auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Argonatmosphäre über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und wässriger gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wird entfernt, und der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (99:1→90:10) und anschließend auf reversed phase (HPLC, Xbridge C18) mit Methanol/Wasser/Ammoniak chromatographiert.

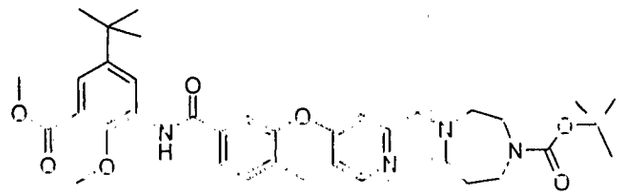
Ausbeute: 270 mg (49 % der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3,54 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 647 $[M+H]^+$

Analog Beispiel LVIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methoxycarbonyl-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyridin-2-ylmethyl}-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butyl-ester

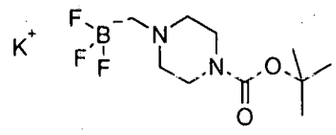


HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 4,39 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 661 $[M+H]^+$

Beispiel LIX

Kalium-(4-tert-butyloxycarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-trifluorborat



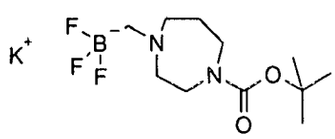
5,00 g Kalium-brommethyl-trifluorborat werden zu einer Lösung von 4,87 g Piperazin-1-carbonsäure-tert-butyl-ester in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 3 h bei 80°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wird entfernt, und der Rückstand wird in 50 ml Aceton suspendiert und mit 3,44 g Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit Diisopropylether versetzt und der nach einer Weile entstehende farblose Niederschlag abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 4,20 g (55% der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 267 $[M]^-$ [4-tert-butyloxycarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-trifluorborat]

Analog Beispiel LIX wird folgende Verbindung erhalten:

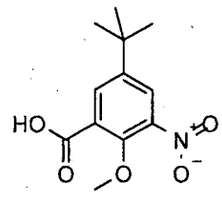
(1) Kalium-(4-tert-butyloxycarbonyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-trifluorborat



Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 281 $[M]^-$ [4-tert-butyloxycarbonyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-trifluorborat]

Beispiel LX

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzoesäure

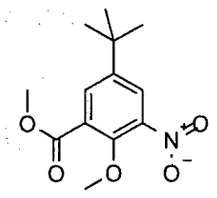


Eine Mischung aus 2,3 ml 65% Salpetersäure und 2,6 ml 96% Schwefelsäure wird zu einer eisgekühlten Lösung von 5,00 g 5-tert-Butyl-2-methoxy-benzoesäure in 15 ml 96% Schwefelsäure getropft. Die Lösung wird 1,5 h im Kühlbad und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in Eiswasser gegeben, und der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen. Die Dichlormethanphase wird getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wird vollständig entfernt.

Ausbeute: 5,40 g (89% der Theorie)

Beispiel LXI

5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzoesäuremethylester



2,3 ml Thionylchlorid werden zu einer eisgekühlten Lösung von 5,40 g 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzoesäure in 50 ml Methanol getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf 60°C erwärmt. Die Lösung wird über Nacht bei 60°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird vollständig eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das wässrige Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wird entfernt, und der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (98:2→60:40) chromatographiert.

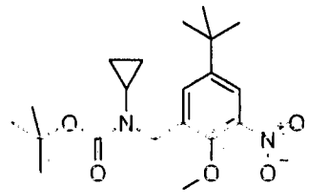
Ausbeute: 2,69 g (47% der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 4,30 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 268 $[M+H]^+$

Beispiel LXII

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzyl)-cyclopropyl-carbaminsäure-tert-butyl-ester

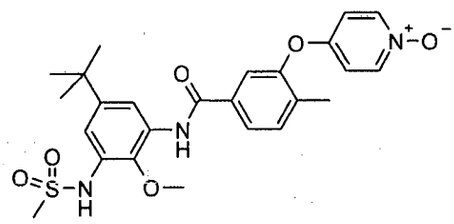


Bei Raumtemperatur werden 0,44 g (tBuOCO)$_2$O zu einer Lösung von 0,53 g (5-tert-Butyl-2-methoxy-3-nitro-benzyl)-cyclopropylamin, 0,3 ml Triethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 6 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wird entfernt, und der Rückstand wird ohne weitere Reinigung zur Reduktion der Nitrogruppe eingesetzt.

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(1-oxy-pyridin-4-yloxy)-benzamid



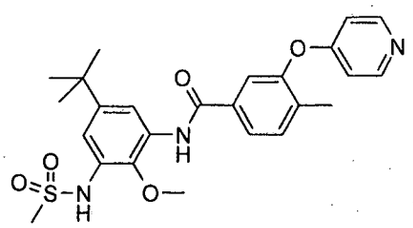
Zu 800 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid in 5 ml N-Methylpyrrolidinon werden unter Argonatmosphäre 962 mg Cäsiumcarbonat gegeben. Nach 30 Minuten werden 306 mg 4-Chlorpyridin-N-oxid zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 100°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden nochmals 255 mg 4-Chlorpyridin-N-oxid und 641 mg Cäsiumcarbonat zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird weitere 24 h bei 100°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (93:7) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 781 mg (80 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 500 $[M+H]^+$

Beispiel 2

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(pyridin-4-yloxy)-benzamid



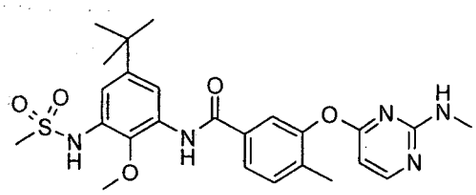
150 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(1-oxy-pyridin-4-yloxy)-benzamid in 10 ml Tetrahydrofuran werden in Gegenwart von 20 mg Rhodium auf Aktivkohle (5% Rh) bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffpartialdruck hydriert. Nach 2 h werden weitere 20 mg Katalysator zugegeben. Da die Umsetzung noch nicht vollständig ist, werden anschließend nochmals 50 mg und dann weitere 40 mg Katalysator zugegeben. Da keine weitere Umsetzung mehr zu beobachten ist, wird die Reaktion abgebrochen. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Reversed-Phase-Säule mit Acetonitril/Wasser/konz. Ammoniak als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 65 mg (45 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 484 $[M+H]^+$

Beispiel 3

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



Ein Gemisch aus 200 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid und 2 ml einer 2 M Methylamin-Lösung in Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur über Nacht in einem verschlossenen Mikrowellengläschen gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Cyclohexan (50:50→100:0) als Laufmittel chromatographiert.

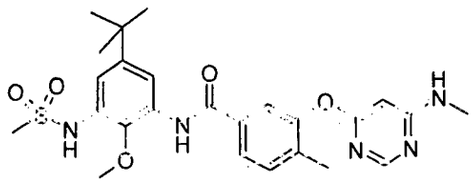
Ausbeute: 146 mg (74 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 514 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid

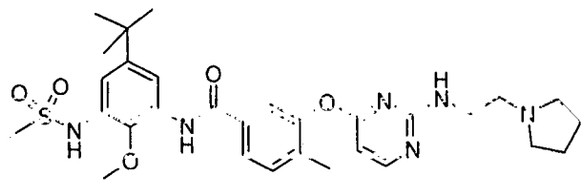


R_f-Wert: 0,11 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 514 $[M+H]^+$

Beispiel 4

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



Zu 300 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in 3 ml 1,4-Dioxan werden 147 µl 1-(2-Aminoethyl)pyrrolidin und 161 µl Triethylamin gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 5 h auf 70°C erhitzt. Anschließend wird die Heizung ausgeschaltet, und das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt, mit 3 M wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (75:25→0:100) als Laufmittel chromatographiert.

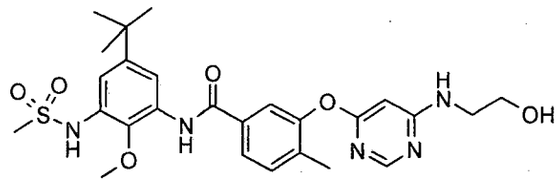
Ausbeute: 183 mg (53 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

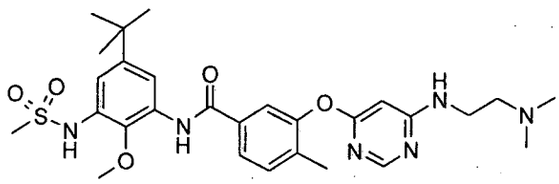


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei 50°C)

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 544 $[M+H]^+$

(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

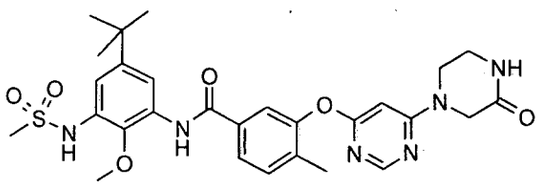


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei 50°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 571 $[M+H]^+$

(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

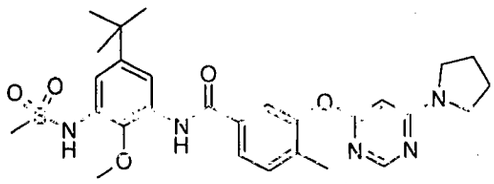


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei 50°C)

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid

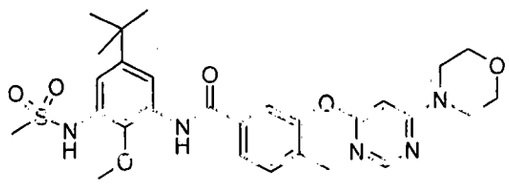


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 554 $[M+H]^+$

(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid

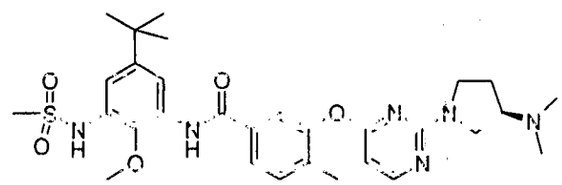


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 570 $[M+H]^+$

(6) (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

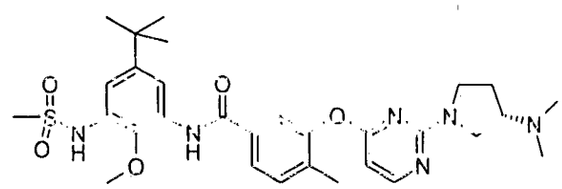


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei 50°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(7) (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

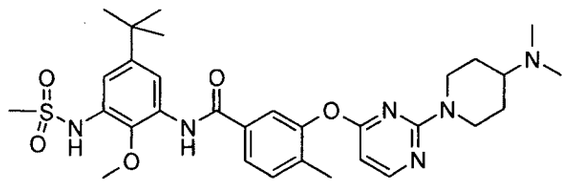


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei 50°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

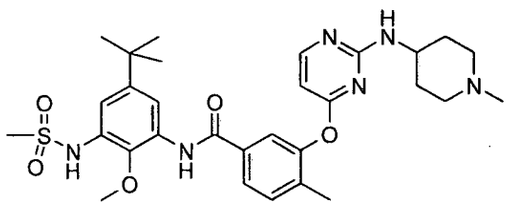
(8) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei 50°C)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

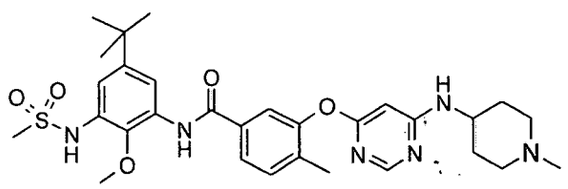
(9) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



(Umsetzung erfolgt in Dimethylformamid bei 50°C)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(10) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

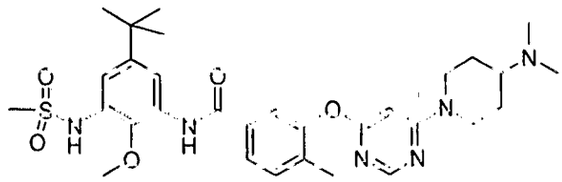


(Umsetzung erfolgt in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,70 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(11) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

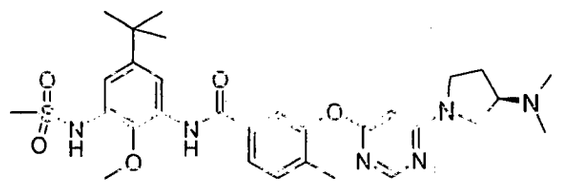


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,81 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(12) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-((*R*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

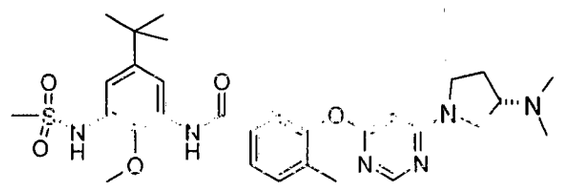


(Umsetzung erfolgt in einem Gemisch aus Acetonitril und N-Methylpyrrolidinon in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(13) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-((*S*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid

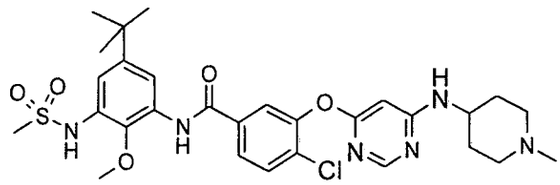


(Umsetzung erfolgt in einem Gemisch aus Acetonitril und N-Methylpyrrolidinon in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(14) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chloro-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

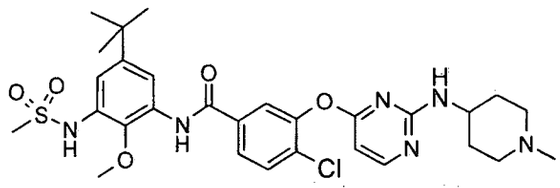


(Umsetzung erfolgt ohne zusätzliche Base mit 2,5 Äquivalenten 1-Methyl-piperidin-4-ylamin in Acetonitril bei 60°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(15) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

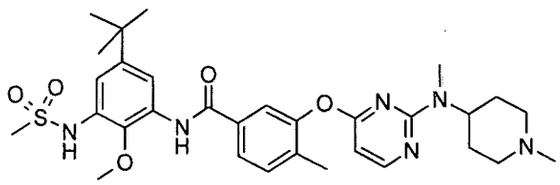


(Umsetzung erfolgt ohne zusätzliche Base mit 2,5 Äquivalenten 1-Methyl-piperidin-4-ylamin in Acetonitril bei 90°C)

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(16) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid

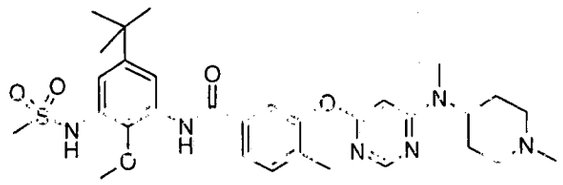


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid mit Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(17) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid

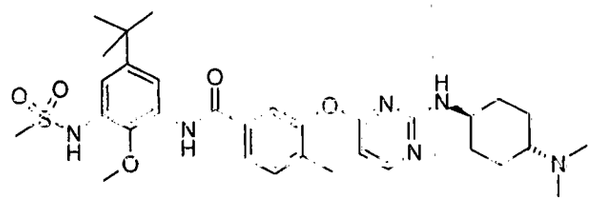


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid mit Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

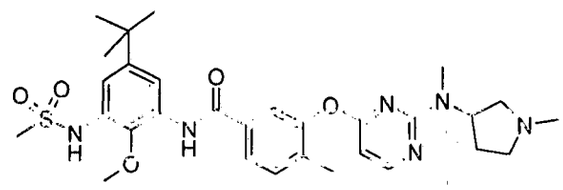
(18) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(*trans*-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid mit Diisopropylethylamin bei 40°C)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 625 $[M+H]^+$

(19) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid

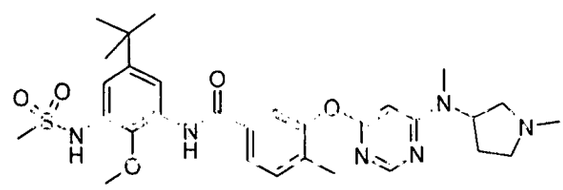


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid mit Diisopropylethylamin bei 40°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(20) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid

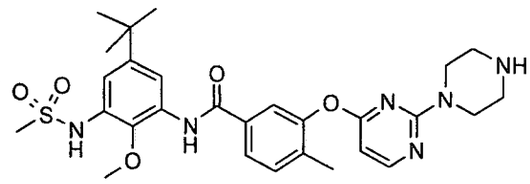


(Umsetzung erfolgt in N,N-Dimethylformamid mit Diisopropylethylamin bei 40°C)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

Beispiel 5

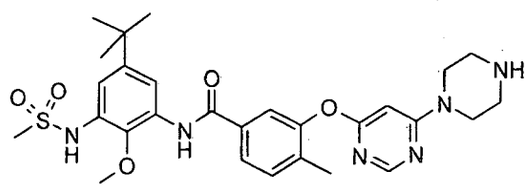
N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid x Trifluoressigsäure



Zu 433 mg 4-{4-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-2-yl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester in 5 ml Dichlormethan werden 1,5 ml Trifluoressigsäure gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die farblose Lösung eingeengt, mit Diethylether versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Exsikkator getrocknet.
Ausbeute: 299 mg (68 % der Theorie)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

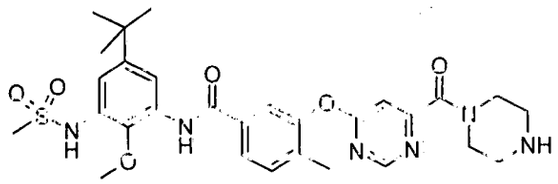
Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten; abweichend von dem beschriebenen Vorgehen wurden einige der nachfolgenden Verbindungen nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie auf Kieselgel als Basen isoliert:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



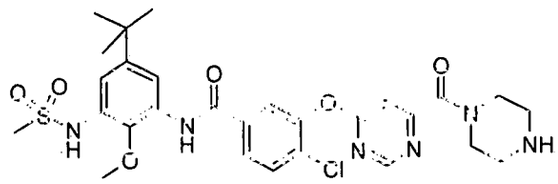
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid x Trifluoressigsäure



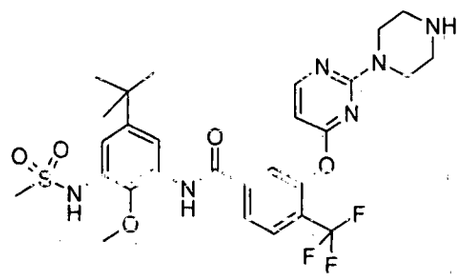
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



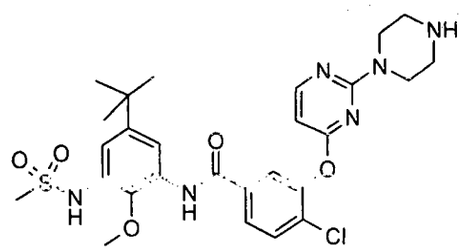
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-4-trifluormethyl-benzamid x Trifluoressigsäure



R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 623 $[M+H]^+$

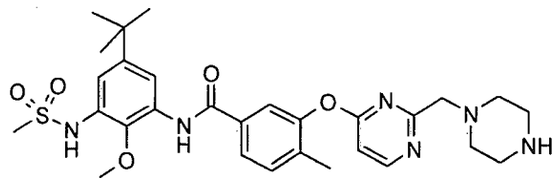
(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

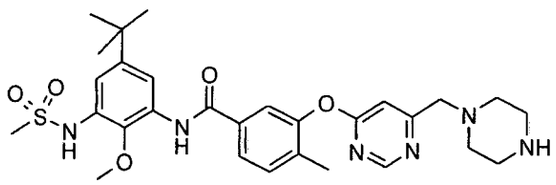
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 589/591 (Cl) $[M+H]^+$

(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



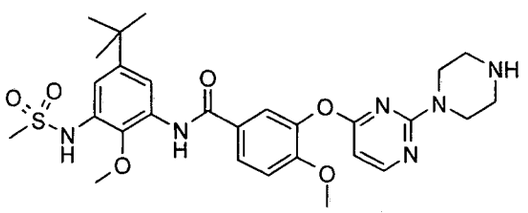
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(7) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



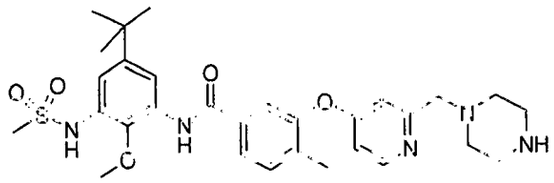
R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(8) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



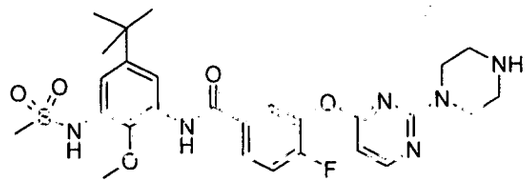
R_f-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 585 $[M+H]^+$

(9) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid x Trifluoressigsäure



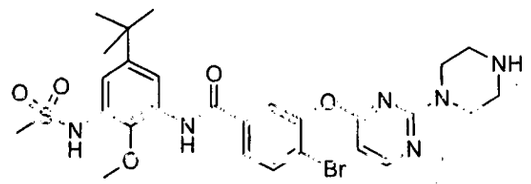
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 582 $[M+H]^+$

(10) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-fluor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid x Trifluoressigsäure



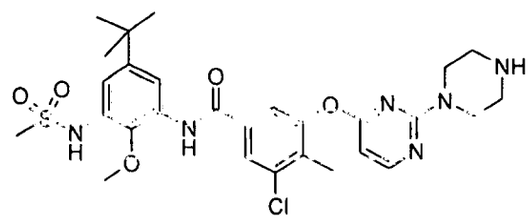
R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 573 $[M+H]^+$

(11) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-brom-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



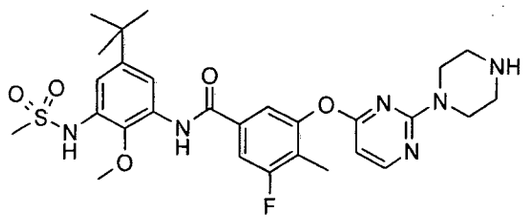
R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 633/635 (Br) $[M+H]^+$

(12) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

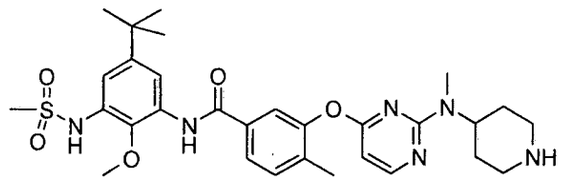
(13) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-fluor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 587 $[M+H]^+$

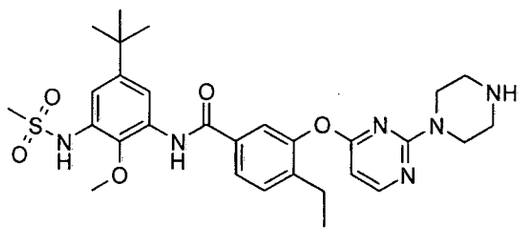
(14) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(N-methyl-N-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

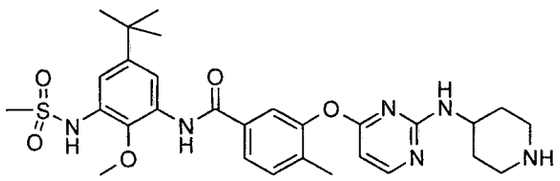
(15) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-ethyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

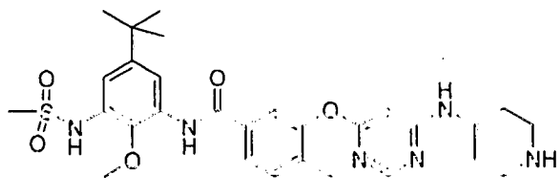
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(16) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



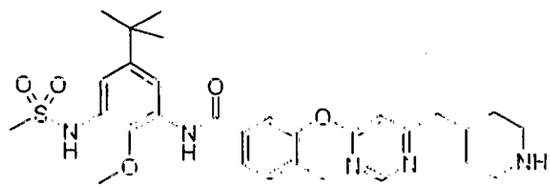
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(17) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid × Trifluoressigsäure



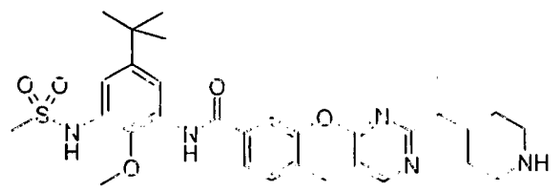
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(18) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 582 $[M+H]^+$

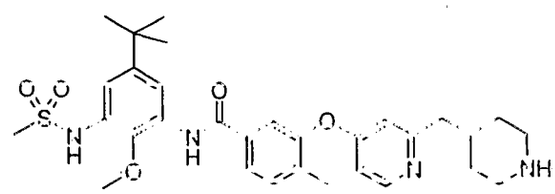
(19) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,72 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 582 $[M+H]^+$

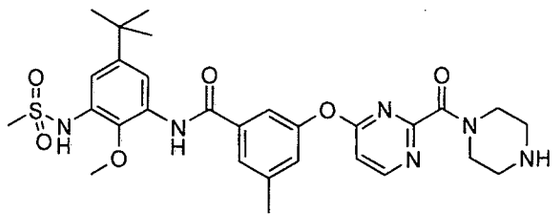
(20) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,31 min

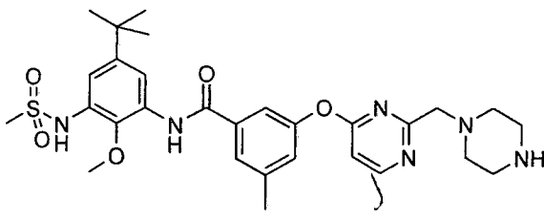
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 581 $[M+H]^+$

(21) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid x Trifluoressigsäure



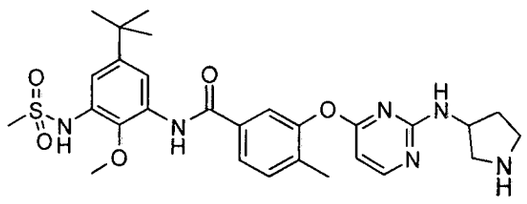
R_f-Wert: 0,45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(22) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



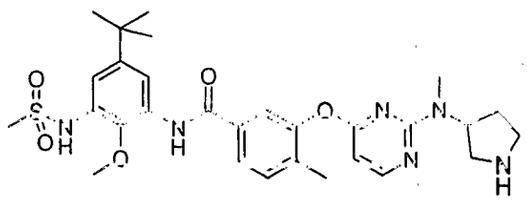
R_f-Wert: 0,5 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(23) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



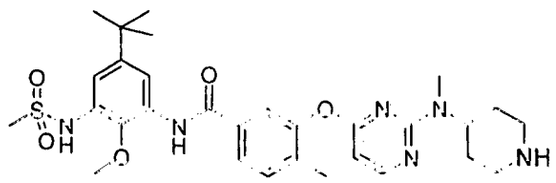
HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,73 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

(24) N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(methyl-pyrrolidin-3-yl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



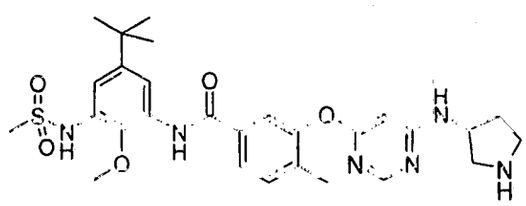
R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(25) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(methyl-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



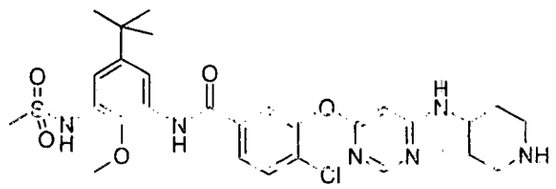
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(26) N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(pyrrolidin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamide



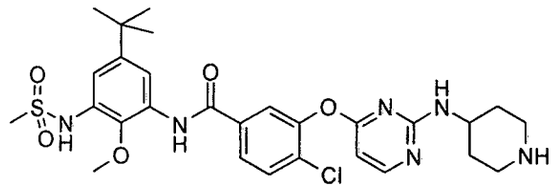
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

(27) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

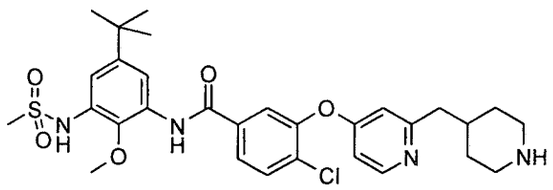
(28) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

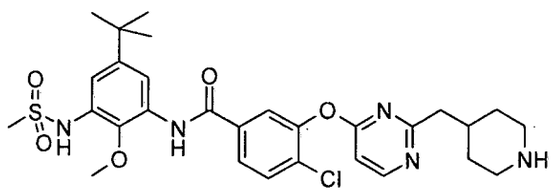
(29) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 601/603 (Cl) $[M+H]^+$

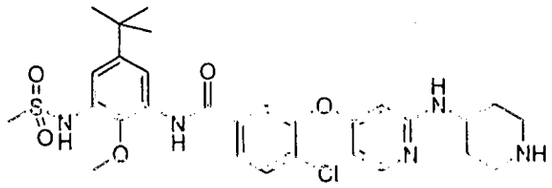
(30) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

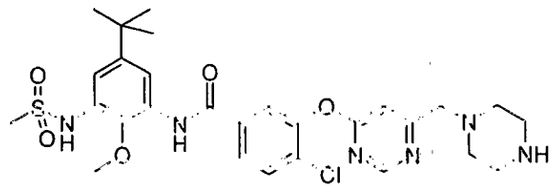
(31) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

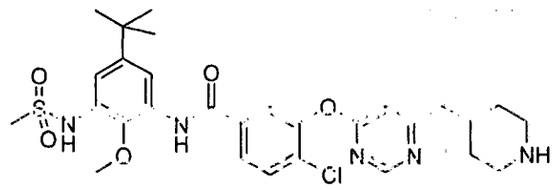
(32) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

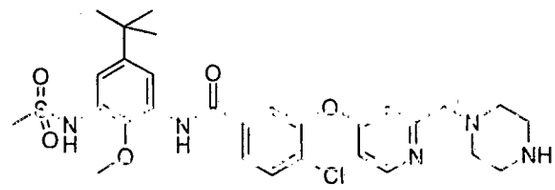
(33) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

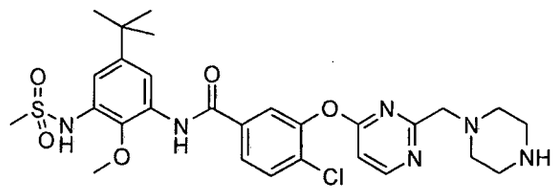
(34) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

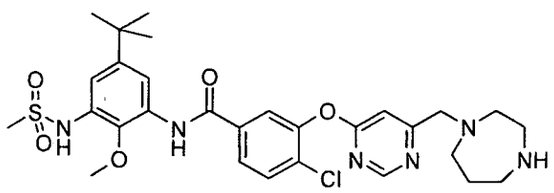
(35) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

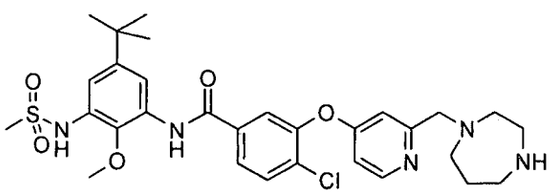
(36) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

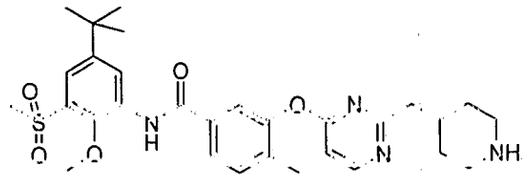
(37) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

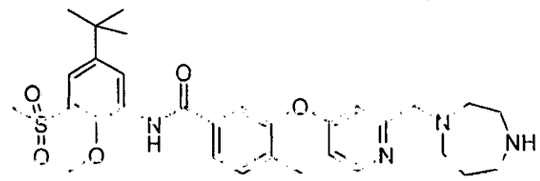
(38) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 567 $[M+H]^+$

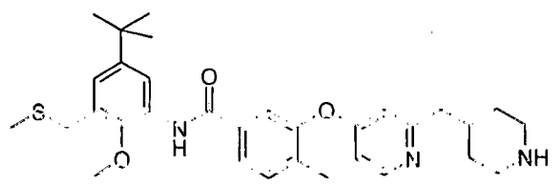
(39) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

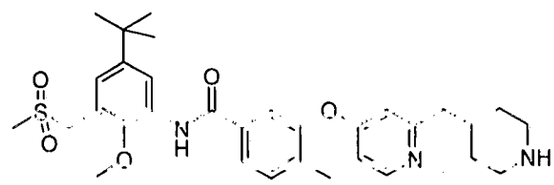
(40) N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfanylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,81 min

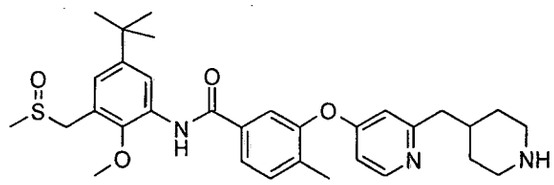
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 548 $[M+H]^+$

(41) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



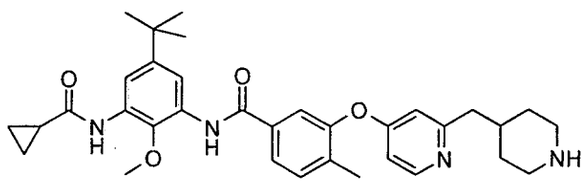
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 580 [M+H]$^+$

(42) N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfinylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 564 [M+H]$^+$

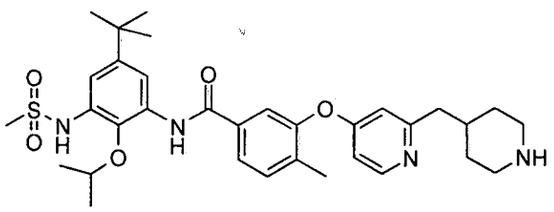
(43) N-[5-tert-Butyl-3-(cyclopropancarbonyl-amino)-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,46 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 571 [M+H]$^+$

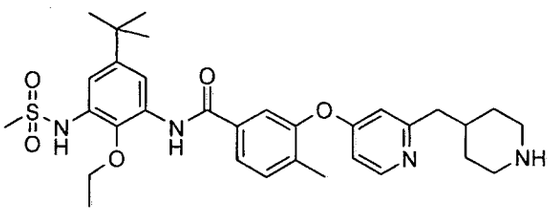
(44) N-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,55 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 609 [M+H]$^+$

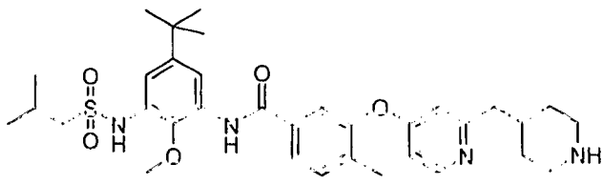
(45) N-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,45 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 595 $[M+H]^+$

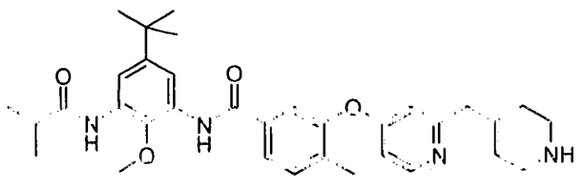
(46) N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(2-methyl-propan-1-sulfonylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,78 min

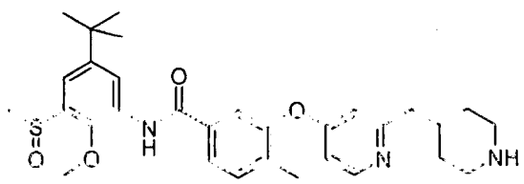
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 623 $[M+H]^+$

(47) N-(5-tert-Butyl-3-isobutyrylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 573 $[M+H]^+$

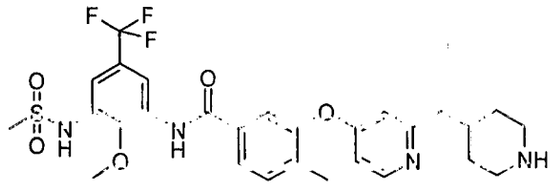
(48) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,18 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 550 $[M+H]^+$

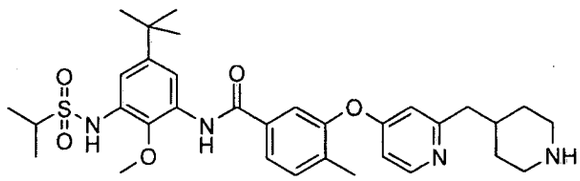
(49) N-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,27 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 593 $[M+H]^+$

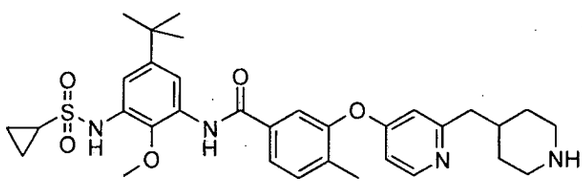
(50) N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(propan-2-sulfonylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,56 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 609 $[M+H]^+$

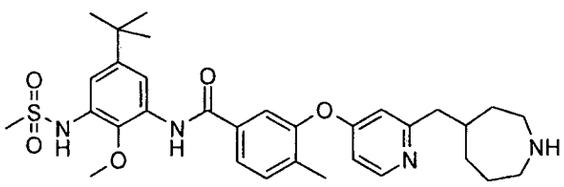
(51) N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,51 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 607 $[M+H]^+$

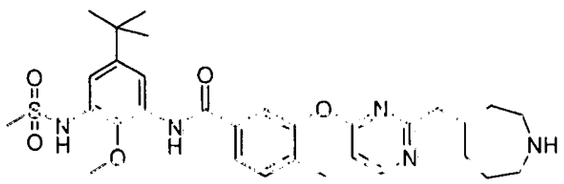
(52) 3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 595 $[M+H]^+$

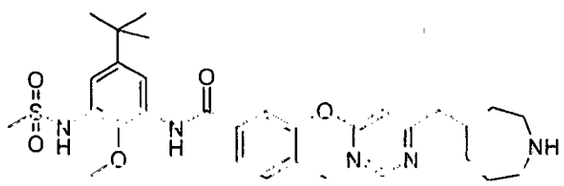
(53) 3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

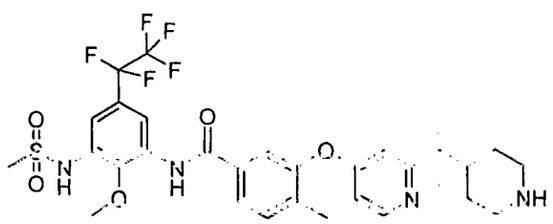
(54) 3-(6-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

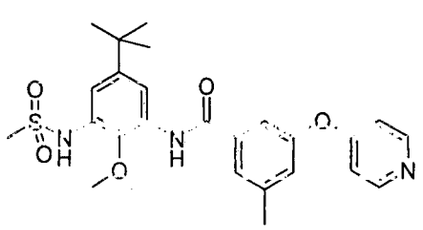
(55) N-(3-Methansulfonylamino-2-methoxy-5-pentafluorethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 643 $[M+H]^+$

Beispiel 6

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(pyridin-4-yloxy)-benzamid



Zu 200 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-5-methyl-benzamid und 325 mg Cäsiumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Argon 200 mg 4-Iodpyridin, 20 µl 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion und 35 mg Kupfer(I)chlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 160°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das dunkle Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (99:1→90:10) chromatographiert.

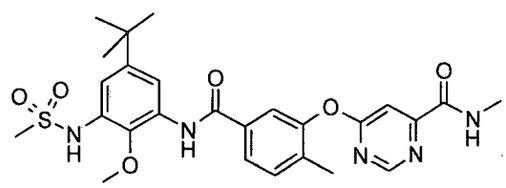
Ausbeute: 112 mg (47% der Theorie)

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 484 $[M+H]^+$

Beispiel 7

6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäure-methylamid



Zu 140 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-4-methyl-benzamid und 46 mg Kalium-tert-butylat in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Argon 65 mg 6-Chlor-pyrimidin-4-carbonsäure-methylamid gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird es mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Ethylacetat (40:60→20:80) als Laufmittel chromatographiert. Das Chromatographieprodukt wird mit tert-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

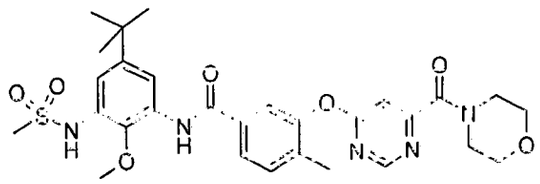
Ausbeute: 104 mg (56 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 542 $[M+H]^+$

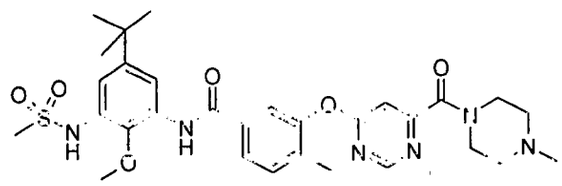
Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



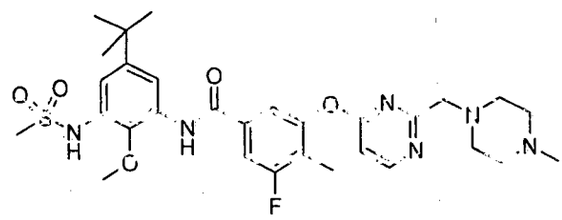
R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 598 $[M+H]^+$

(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



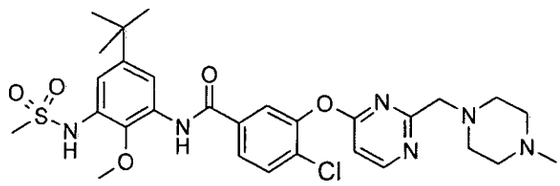
R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-fluor-4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur)
R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 615 $[M+H]^+$

(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

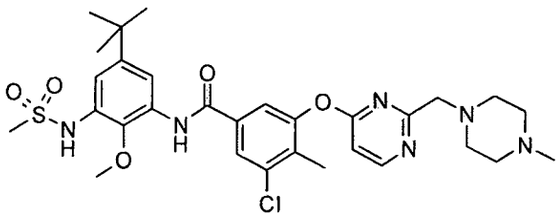


(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



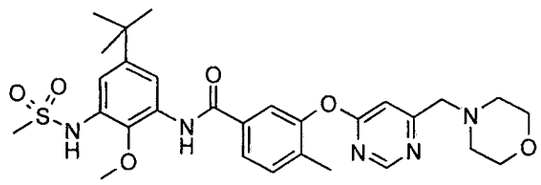
(Umsetzung erfolgt in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel 8

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



Zu 200 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-formyl-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid in 4 ml 1,2-Dichlorethan werden 114 µl Eisessig und 171 µl Morpholin gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 107 mg Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben, und das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, fünf Minuten gerührt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt und der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Ethylacetat (50:50→5:95) gefolgt von Ethylacetat/Methanol (95:5→80:20) als Laufmittel chromatographiert.

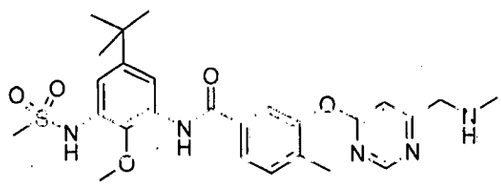
Ausbeute: 20 mg (11 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,8 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

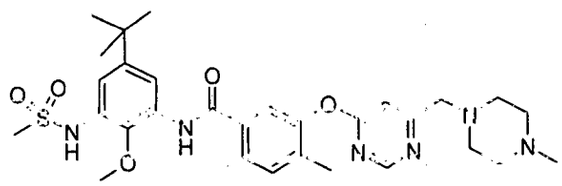
(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 528 $[M+H]^+$

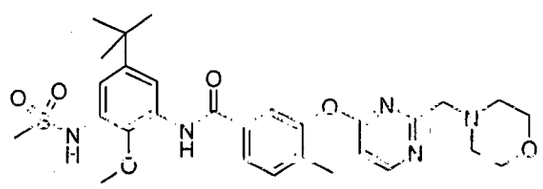
(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

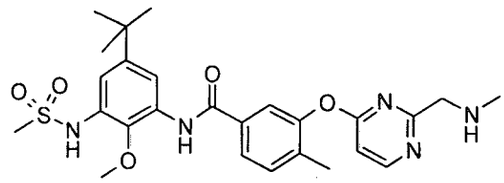
(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)

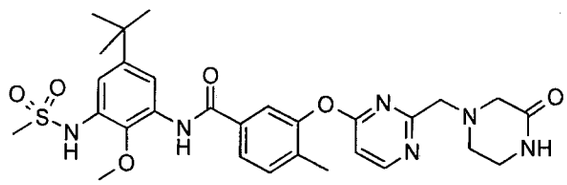
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



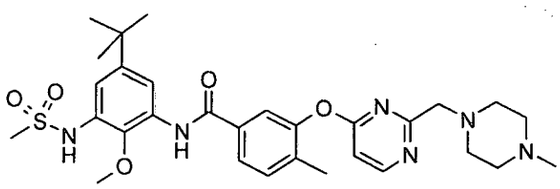
R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 528 $[M+H]^+$

(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



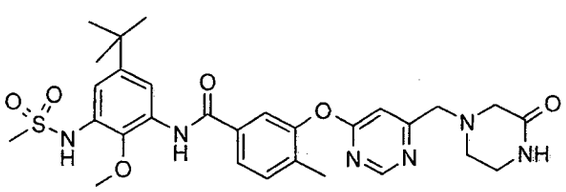
R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



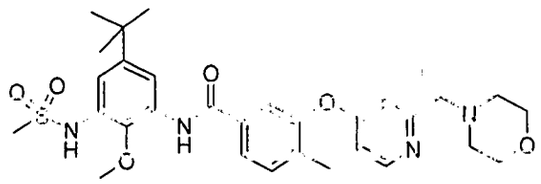
R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 595 $[M-H]^-$

(7) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

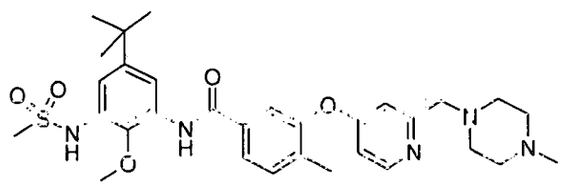
(9) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

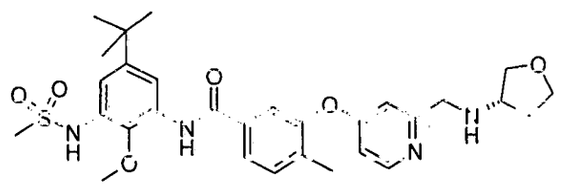
(10) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

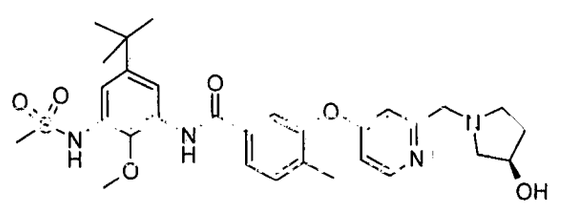
(11) (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

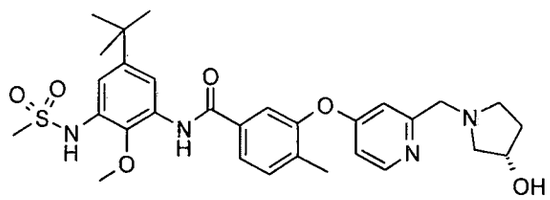
(12) (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

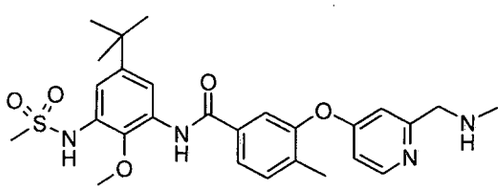
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(13) (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



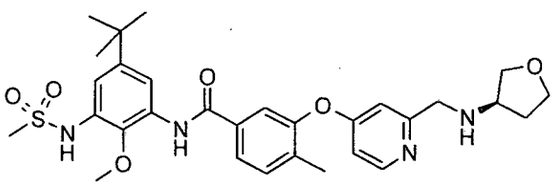
R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(14) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



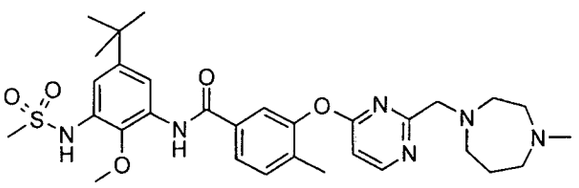
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 527 $[M+H]^+$

(15) (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



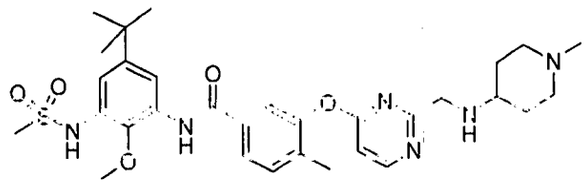
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(16) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



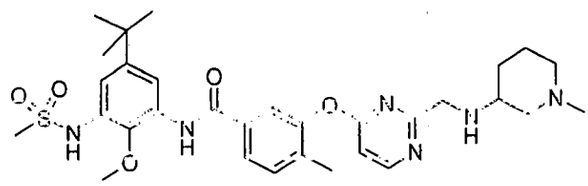
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(17) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



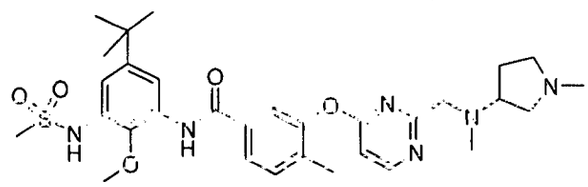
R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(18) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



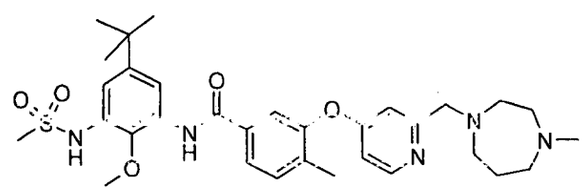
R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(19) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-{[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

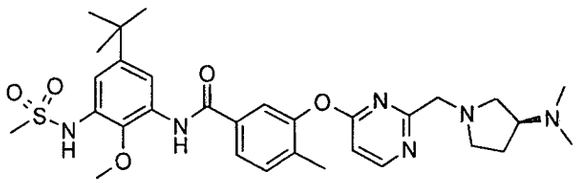
(20) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

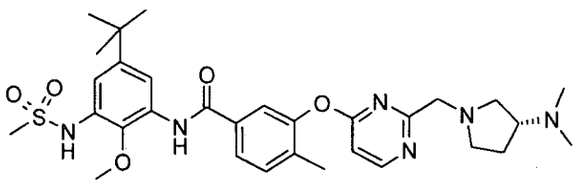
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 610 $[M+H]^+$

(21) (*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



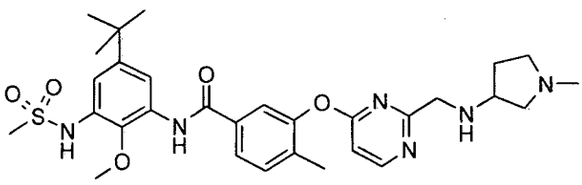
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(22) (*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

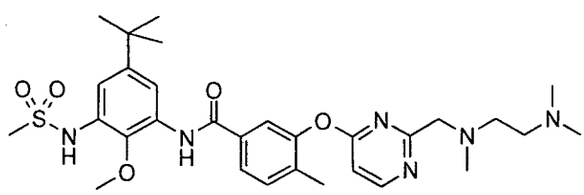
(23) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-pyrrolidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

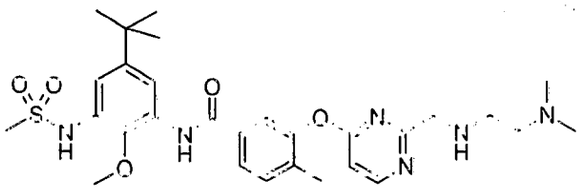
(24) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,63 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 599 $[M+H]^+$

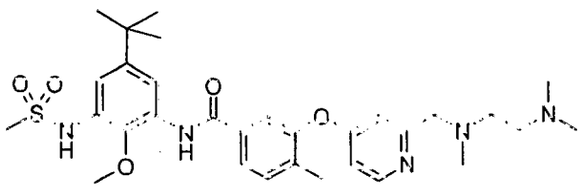
(25) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,32 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 585 $[M+H]^+$

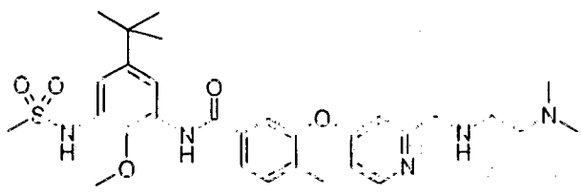
(26) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,41 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 598 $[M+H]^+$

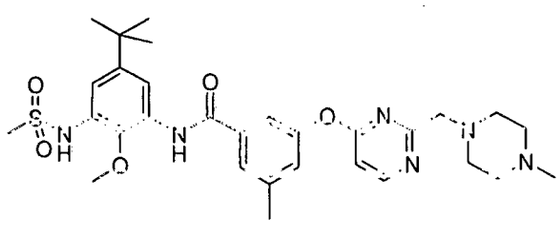
(27) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,39 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

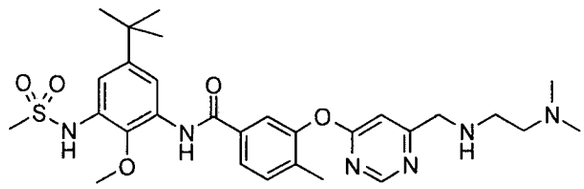
(28) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

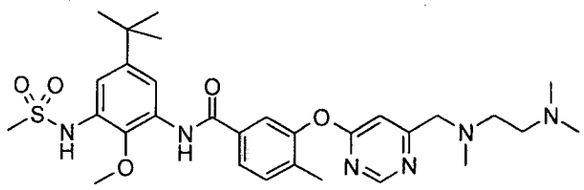
(29) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,38 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 585 $[M+H]^+$

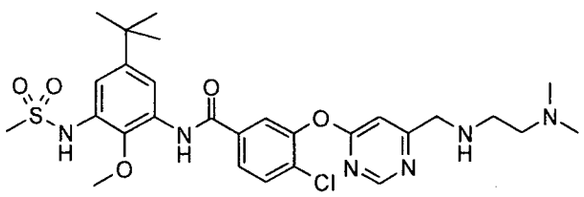
(30) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,73 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 599 $[M+H]^+$

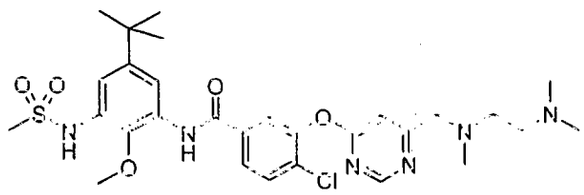
(31) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 605/607 (Cl) $[M+H]^+$

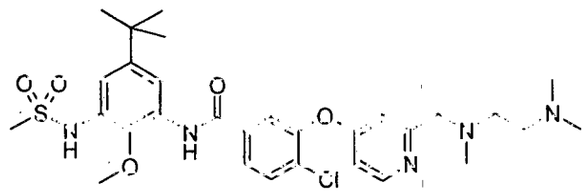
(32) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 619/621 (Cl) $[M+H]^+$

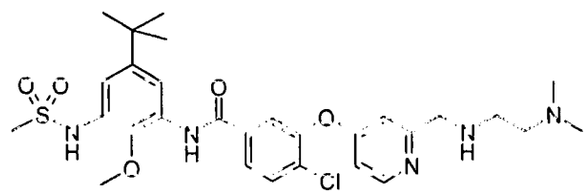
(33) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 618/620 (Cl) $[M+H]^+$

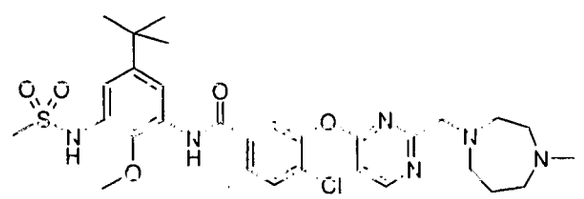
(34) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 604/606 (Cl) $[M+H]^+$

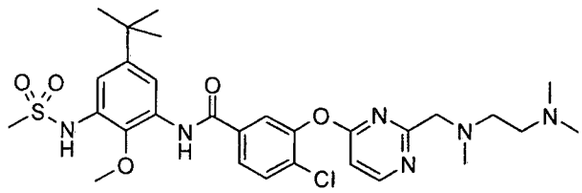
(35) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

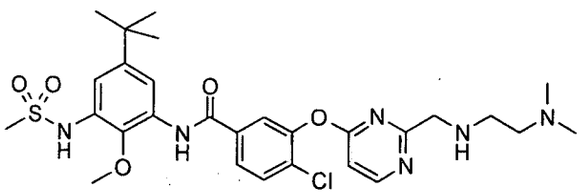
(36) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid



R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 619/621 (Cl) $[M+H]^+$

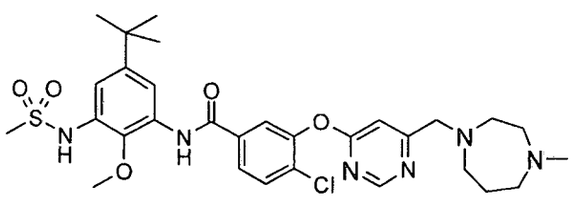
(37) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid



R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 605/607 (Cl) $[M+H]^+$

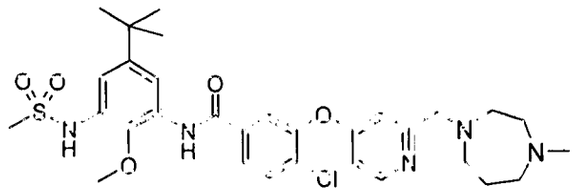
(38) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

(39) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid

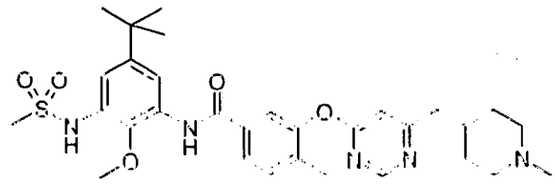


R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 630/632 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel 9

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



Zu 260 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid in 10 ml Methanol werden 40 µl Paraformaldehyd (37%ig in Wasser) und 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 4 bar hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über Aluminiumoxid mit Dichlormethan/Methanol (99:1→95:5) als Laufmittel chromatographiert.

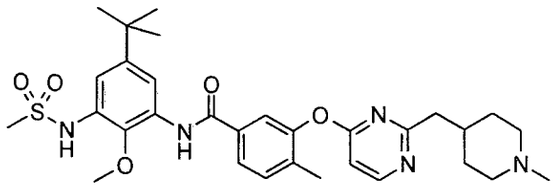
Ausbeute: 172 mg (65 % der Theorie)

HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,69 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen erhalten:

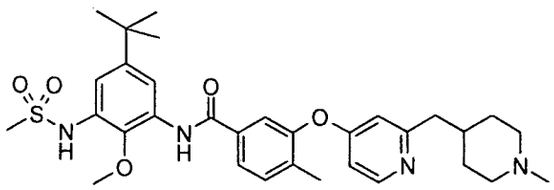
(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,78 min

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

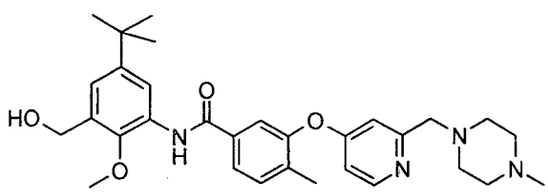
(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,27 min

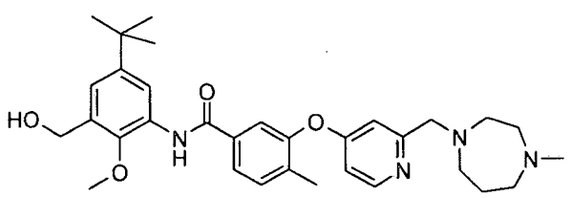
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 595 $[M+H]^+$

(3) N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 533 $[M+H]^+$

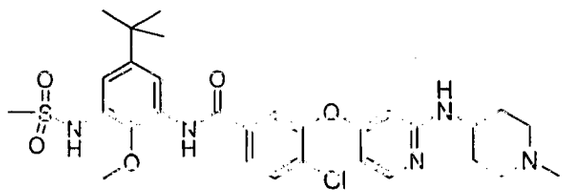
(4) N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 547 $[M+H]^+$

Beispiel 10

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



48 µl 2,8,9-Triisobutyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo[3.3.3]undekan und 31 mg Pd_2(Dibenzylidenaceton)$_3$ werden zu einer unter Argonatmosphäre gehaltenen Mischung aus 300 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-chlor-pyridin-4-yloxy)-benzamid, 110 mg 1-Methyl-piperidin-4-ylamin und 250 mg KO^{t}Bu in 5 ml Toluol gegeben. Das Gemisch wird auf 105°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und Ethylacetat zugegeben. Das Gemisch wird dann mit wenig Wasser gewaschen und dann zweimal mit 1 M wässriger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen, sauren Extrakte werden mit wässriger K_2CO_3-Lösung alkalisch eingestellt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und dann vom Lösungsmittel befreit. Der Kolbenrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/methanol. Ammoniak (97:2:1→96:3:1) als Laufmittel chromatographiert.

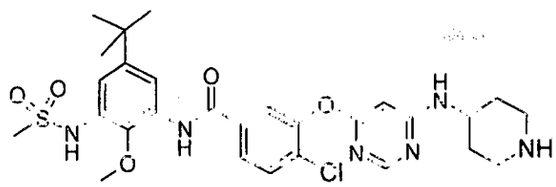
Ausbeute: 18 mg (5 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

Beispiel 11

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



1 mL 5-6 M isopropanolische Salzsäure wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 138 mg 4-{6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylcarbamoyl)-2-chlor-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester in 2 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die Lösung mit wässriger K_2CO_3-Lösung alkalisch eingestellt. Die alkalische Lösung wird mit einem ca. 20:1 Dichlormethan/Methanol-Gemisch

extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrrührt und dann getrocknet.

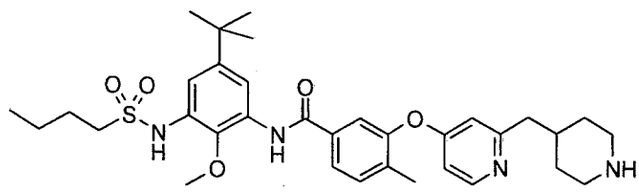
Ausbeute: 105 mg (89 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

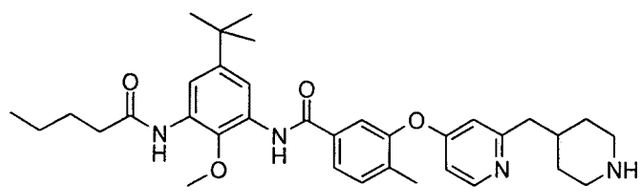
(1) N-[3-(Butan-1-sulfonylamino)-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,81 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 623 $[M+H]^+$

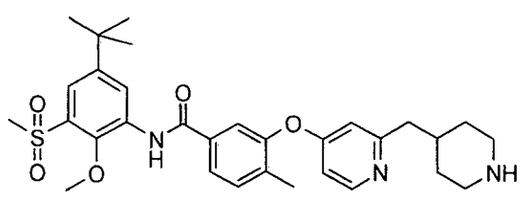
(2) N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pentanoylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,69 min

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 587 $[M+H]^+$

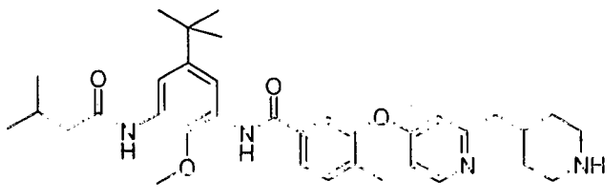
(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,46 min

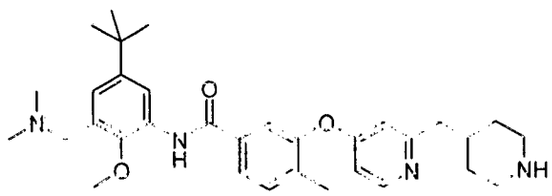
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 566 $[M+H]^+$

(4) N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



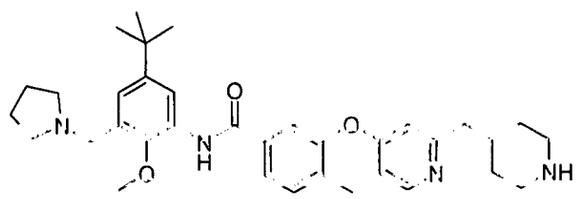
HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 2,65 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 587 $[M+H]^+$

(5) N-(5-tert-Butyl-3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



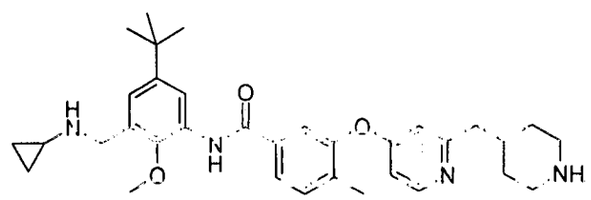
HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 4,40 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 545 $[M+H]^+$

(6) N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 1,94 min
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 571 $[M+H]^+$

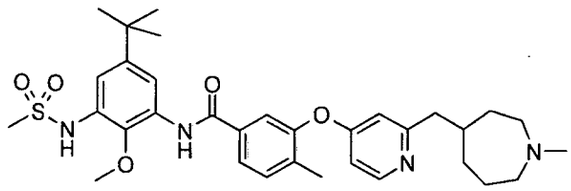
(7) N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 557 $[M+H]^+$

Beispiel 12

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



Bei Raumtemperatur werden 141 mg Natrium-triacetoxyborhydrid zu einer Lösung von 330 mg 3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonyl-amino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid und 50 µl einer 37%igen wässrigen Formaldehyd-Lösung in 5 ml Methanol gegeben. Dann wird die Lösung eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Dir organische Phase wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und danach getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird entfernt und der Kolbenrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak-Lösung (94:5:1→90:9:1) als Laufmittel chromatographiert.

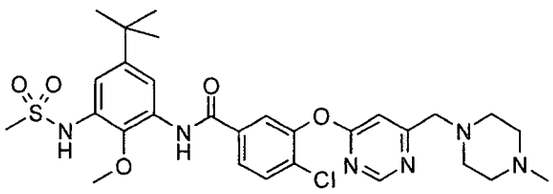
Ausbeute: 226 mg (67 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 609 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen erhalten:

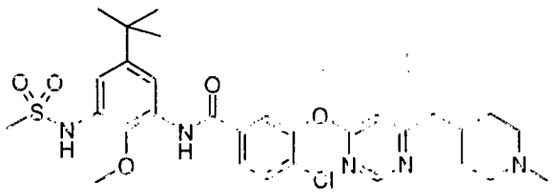
(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

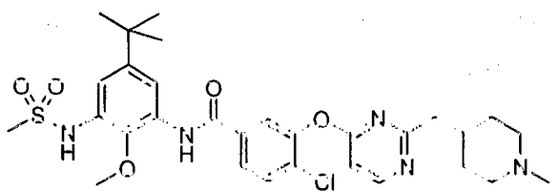
(2) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

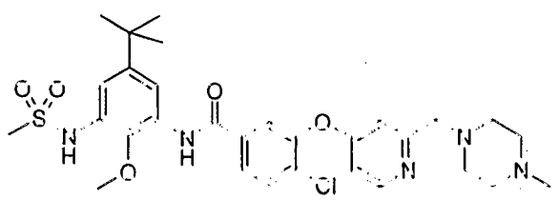
(3) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

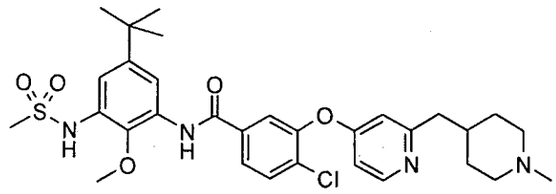
(4) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

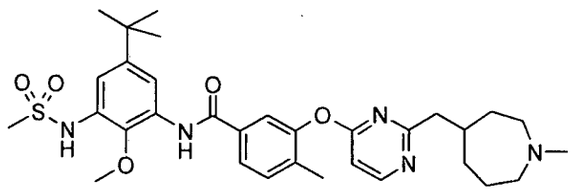
(5) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 615/617 (Cl) $[M+H]^+$

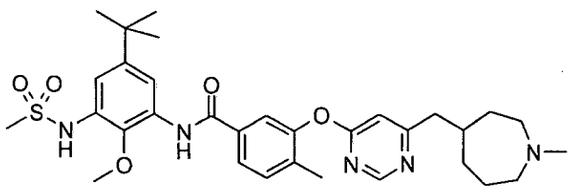
(6) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 610 $[M+H]^+$

(7) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

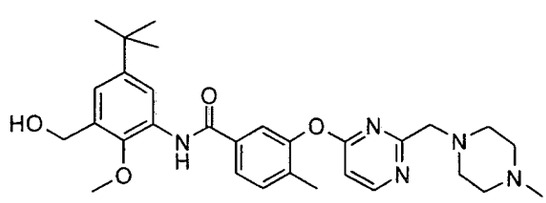


R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 90:10:0,1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 610 $[M+H]^+$

Beispiel 13

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid



Zu 120 mg 4-Methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzoesäure in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Argonatmosphäre 144 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorphosphat, 110 µl Diisopropylethylamin und 14 mg 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor 66 mg (3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanol zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser und wässriger $NaHCO_3$-Lösung verdünnt. Das resultierende Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinten Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak-Lösung (97:3:0→96:3:1) als Laufmittel chromatographiert.

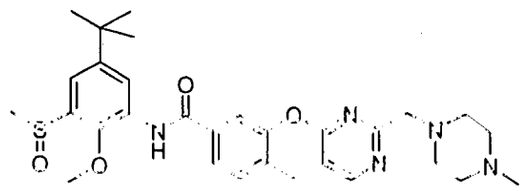
Ausbeute: 20 mg (18% der Theorie)

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 534 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 13 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid

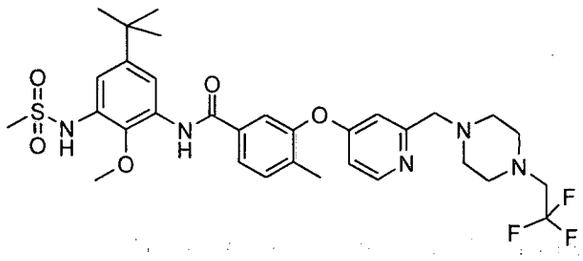


R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/methanolischer Ammoniak = 95:5:0,1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 566 $[M+H]^+$

Beispiel 14

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid



Bei Raumtemperatur werden 40 µl Trifluormethansulfonsäure-2,2,2-trifluorethylester zu einer Lösung von 149 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid und 100 µl Ethyldiisopropylamin in 2 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 100 µl Trifluormethansulfonsäure-2,2,2-trifluor-ethylester zugegeben werden. Nach weiteren 24 h Rührens bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (99:1→80:20) als Laufmittel chromatographiert.

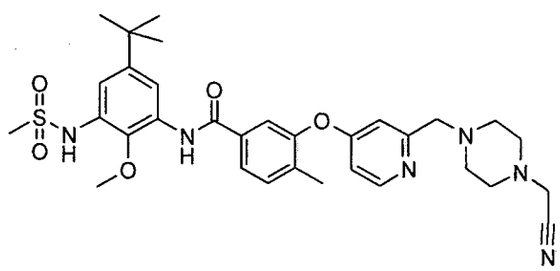
Ausbeute: 89 mg (52% der Theorie)

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 664 $[M+H]^+$

Beispiel 15

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid



Bei Raumtemperatur werden 18 µl Bromacetonitril zu einer Mischung von 149 mg N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid, 71 mg Kaliumcarbonat und 2 ml Acetonitril gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Ethylacetat verdünnt. Das resultierende Gemisch wird mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über HPLC (reversed phase, XBridge C18) mit Wasser/Methanol (90:10→0:100) als Laufmittel chromatographiert.

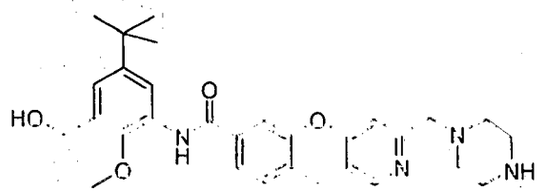
Ausbeute: 48 mg (30% der Theorie)

R_f-Wert: 0,82 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 80:20)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 621 $[M+H]^+$

Beispiel 16

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid



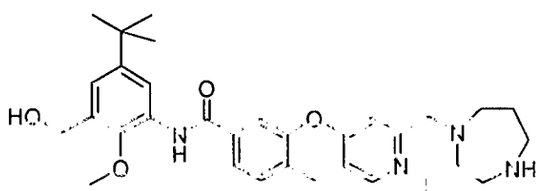
0,78 ml einer 1 M Lösung von $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 210 mg 5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzoylamino]-benzoesäuremethylester in 4 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird 2 h bei 0°C gerührt und dann mit 0,80 ml einer wässrigen 2 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird über $MgSO_4$ getrocknet und bis zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 195 mg (98% der Theorie)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 519 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 16 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 533 $[M+H]^+$

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirksubstanz" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75.0	mg
Calciumphosphat	93.0	mg
Maisstärke	35.5	mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
Magnesiumstearat	1.5	mg
	230.0	mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht:	230	mg
Stempel:	9	mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel B

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:		
Wirksubstanz	100.0	mg
Milchzucker	80.0	mg
Maisstärke	34.0	mg
Polyvinylpyrrolidon	4.0	mg
Magnesiumstearat	2.0	mg
	220.0	mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht:	220 mg
Durchmesser:	10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel C

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:		
Wirksubstanz	150.0	mg
Milchzucker pulv.	89.0	mg
Maisstärke	40.0	mg
Kolloide Kieselgelsäure	10.0	mg

Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
Magnesiumstearat	1.0 mg
	300.0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300	mg
Stempel:	10	mm, flach

Beispiel D

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150.0	mg
Maisstärke getr.	ca.	180.0	mg
Milchzucker pulv.	ca.	87.0	mg
Magnesiumstearat		3.0	mg
ca.		420.0	mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel E

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel F

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1.00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
Rohrzucker	10.00 g
Glycerin	5.00 g
Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
Aroma	0.30 g

Wasser dest. ad 100.00 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers,

der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel G

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		10.0	mg
0.01 n Salzsäure	s.q.		
Aqua bidest	ad	2.0	ml

Herstellung:
Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel H

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0	mg
0.01 n Salzsäure	s.q.	
Aqua bidest	ad 10.0	ml

Herstellung:
Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0	mg
Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
	20.0	mg

Herstellung:
Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70.0 mg
Kapselgröße: 3

Beispiel J

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

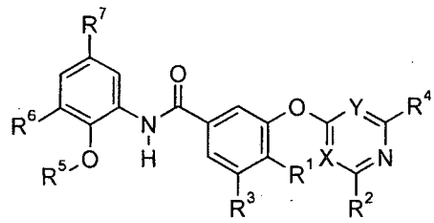
Wirksubstanz	2.500	mg
Benzalkoniumchlorid	0.001	mg
1N-Salzsäure q.s.		
Ethanol/Wasser (50/50)	ad	15.000 mg

Herstellung:
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Ansprüche

1. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1 L_1-R_8 ist,

wobei L_1 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen,

wobei R_8 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl,

wobei R_8 teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei in Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO, SO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

R^2 L_2-R_9 ist,

wobei L_2 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen

wobei R_9 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{4-8}-Cycloalkenyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{6-10}-Aryl,

C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl,

wobei R_9 teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei in den genannten Alkyl-Resten optional eine oder zwei CH_2-Gruppe gegen O und/oder NR^N ausgetauscht sind,

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten eine oder zwei CH_2-Gruppen unabhängig voneinander durch NR^N, O, S, CO, SO oder SO_2 und eine oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können, und

R^3 L_3-R_{10} ist

wobei L_3 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ und C_1-C_4-Alkylen

wobei R_{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{4-8}-Cycloalkenyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, C_{5-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl

wobei R_{10} teilweise oder vollständig fluoriert und/oder mit einem oder mehreren Substituenten L substituiert sein kann, und

wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat,

R^4 L_4-R_{11} ist

wobei L_4 ausgewählt ist aus einer Bindung, O, CO, NH, CONH, NHCO,

wobei R_{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, Amino, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{3-8}-Heterocycloalkyl, Trifluoromethyl, Difluormethyl, Cyan, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylsulfanyl,

R^5 C_{1-6}-Alkyl,

R^6 L_5-R_{12} ist,

wobei L_5 ausgewählt ist aus einer Bindung, NH, C_{1-3}-Alken-NH, NHCO, CONH,

wobei R_{12} C_{1-6}-alkyl, NH-(C_{1-3}-alkyl)$_2$, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{3-8}-Heretocycloalkyl, OH C_{1-4}-Alkylsulfanyl, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{3-8}-Cycloalkylsulfonylamino,

R^7 C_{1-6}-Alkyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,

X,Y unabhängig voneinander N oder C-R_{13}, wobei X und Y nicht beide N sein können und R_{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, OH, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und Cyan,

R^N ausgewählt ist aus H, C_{1-4}-Alkyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Cyanmethyl, Acetyl, Methylsulfonyl, C_{6-10}-Arylmethyl,

L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyan, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkyloxy, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, Difluormethyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Acetylamino, C_{6-10}-Aryl und C_{5-10}-Heteroaryl.

2. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide nach Anspruch 1

in denen

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, C_{6-10}-Aryl-C_{1-3}-alkyl, C_{5-10}-Heteroaryl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C_{1-4}-Alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Nitro, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino,

Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-(C_{1-4}-Alkyl)piperazin-1-yl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-6}-Alkyloxy, C_{3-7}-Cycloalkyloxy, C_{6-10}-Aryloxy, C_{1-4}-Alkylsulfanyl, C_{1-4}-Alkylsulfinyl und C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl- und Heterocycloalkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und/oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Cyan, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und C_{1-3}-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein kann,

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat, und

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{6-10}-Aryl-C_{1-4}-alkyl, C_{5-10}-Heteroaryl-C_{1-4}-alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-carbonyl, Cyan, Aminocarbonyl, Carboxy, Amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, C_{1-4}-Alkyloxy, C_{6-10}-Aryl, C_{5-10}-Heteroaryl, Hydroxy,

wobei alle genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und/oder ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-3}-Alkyl, Cyan, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-Alkyl)amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino, C_{6-10}-Aryl und C_{5-10}-Heteroaryl substituiert sein können,

wobei in den genannten Alkyl-Resten optional eine oder zwei CH_2-Gruppe gegen O und/oder NR^N ausgetauscht sind,

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten eine oder zwei CH_2-Gruppen

unabhängig voneinander durch NR^N, O, S, CO, SO oder SO_2 und eine oder zwei CH-Gruppen durch N ersetzt sein können, und

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Trifluormethyl, Difluormethyl, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat,

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Trifluoromethyl, Difluormethyl, Cyan, Carboxy, Aminocarbonyl, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, C_{1-4}-Alkylsulfanyl,

R^5 C_{1-4}-Alkyl ist,

R^6 ausgewählt ist aus Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cyclo-alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Azetidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfanyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfinyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino, C_{1-6}-Alkylsulfonylamino, C_{3-6}-Cycloalkylsulfonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfinyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

R^7 ausgewählt ist aus C_4-Alkyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,

X,Y unabhängig voneinander N oder CR_{13}, wobei X und Y in der selbenBedeutung N ausgeschlossen ist und R_{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Cyano,

R^N ausgewählt ist aus H, C_{1-4}-Alkyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Cyanmethyl, Acetyl, Methylsulfonyl, C_{6-10}-Arylmethyl,

L ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3}-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und Cyan,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C_{6-10}-Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von einander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können; und

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können;

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl,

Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy,C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

wobei die genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Cyan, Hydroxy, C_{1-3}- Alkyloxy, Acetylamino, Methylsulfonylamino und C_{1-3}-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in den genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, CO oder SO_2 und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können, und

wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat,

bedeutet.

4. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, Trifluormethyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy, C_{1-4}- Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und C_{1-4}-Alkylsulfonyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

5. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl und Trifluormethyl, wobei R^1 nicht Wasserstoff ist, wenn R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat.

6. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl,

Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Piperidin-4-ylamino-C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Trifluormethyl,

Cyan, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl,

Amino, C_{1-4}-Alkylamino, C_{3-6}-Cycloalkylamino, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkylamino, Pyrrolidin-3-ylamino, Piperidin-3-ylamino, Piperidin-4-ylamino, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperidin-C_{1-3}-alkyl-amino, Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl-amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino,

Hydroxy, C_{1-4}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, C_{3-6}-Cycloalkyloxy, C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyloxy, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-3}-alkyloxy, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyloxy, Pyrrolidinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Piperidin-C_{2-3}-alkyloxy, Piperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Morpholinyl-C_{2-3}-alkyloxy, Homopiperazinyl-C_{2-3}-alkyloxy,

wobei die oben genannten Alkyl-, Cycloalkyl- und N-Heterocycloalkyl-Reste ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-3}-Alkyl, Cyan, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, Acetylamino, Methylsulfonylamino, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyloxy substituiert sein können, und
wobei in den oben genannten Cycloalkyl-Resten ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O und/oder CO und in den genannten N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO_2 substituiert sein können, und
wobei optional alle in den oben genannten Resten beinhalteten NH-Gruppen durch N-Me, N-Et, N-*i*Pr, N-Acetyl und N-SO_2Me ersetzt sind.

7. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl, Tetrahydrofuran-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, Azepanyl-C_{1-3}-alkyl,
Piperazinyl-C_{1-3}-alkyl,4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl,

4-Cyanmethyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl, Homopiperazinyl-C_{1-3}-alkyl, Morpholinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(Pyrrolidin-3-yl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidin-3-ylamino-C_{1-3}-alkyl, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-3}-alkyl]-amino-C_{1-3}-alkyl, N-(Piperidinyl)-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Piperidinylamino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkyl- aminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, C_{5-6}-Cycloalkylamino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Pyrrolidin-3-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-amino, Piperidin-4-ylamino, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(piperidin-4-yl)-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkylamino, N-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Pyrrolidin-1-yl-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy-C_{2-3}-alkyl-amino, Hydroxy,

wobei in den zuvor genannten N- und O-Heterocycloalkyl-Resten optional eine CH_2-Gruppe durch C=O ersetzt ist und jeder dieser Cyclen optional mit einem Rest ausgewählt aus C_{1-3}-alkyl, Amino, C_{1-3}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino und Hydroxy substituiert ist, bedeutet.

8. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Methylaminomethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Dimethylaminopyrrolidin-1-ylmethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-N-methyl-aminomethyl, Piperidin-4-ylmethyl, N-Methyl-piperidin-4-ylmethyl, Azepan-4-ylmethyl, 1-Methyl-azepan-4-ylmethyl, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl, N-(2-Dimethyl-aminoethyl)-aminomethyl, N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-aminomethyl, 1-Methylpiperidin-4-ylaminomethyl, 1-Methylpiperidin-3-yl-aminomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl, 4-(1,1,1-Trifluorethyl)-piperazin-1-ylmethyl, 4-Cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl, Piperazin-2-on-4-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylaminomethyl, Homo-piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Methylaminocarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Methylamino, 4-Dimethylaminocyclohexyl-amino, 3-Dimethyl-amino-pyrrolidin-1-yl,

Pyrrolidin-3-ylamino, N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-amino, N-Methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-amino, Piperidin-4-ylamino, 1-Methyl-piperidin-4-ylamino, N-Methyl-N-piperidin-4-yl-amino, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Morpholin-4-yl, 2-(Dimethylamino)ethyl-amino, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethylamino, 2-Hydroxy-ethylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino, Hydroxy,.

9. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, C_{3-6}-Cycloalkyl, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Difluormethyl, Hydroxy, C_{1-3}-Alkyloxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy und Cyan , wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

10. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C_{1-3}-Alkyloxy und Cyan , wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

11. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Fluor und Chlor, wobei R^3 nicht Wasserstoff ist, wenn R^1 die Bedeutung Wasserstoff hat.

12. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-3}-Alkyl, Trifluoromethyl, Carboxy, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylamino-carbonyl, Amino, C_{1-3}-Alkylamino, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino, Hydroxy und C_{1-3}-Alkyloxy .

13. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Dimethylamino, Hydroxy und Methoxy .

14. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 Wasserstoff ist.

15. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 ausgewählt ist aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.

16. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 ausgewählt ist aus Methyl, Ethyl und Isopropyl.

17. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 Methyl ist.

18. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 ausgewählt ist aus Dimethylamino-C_{1-3}-alkyl, Cyclopropylamino-C_{1-3}-alkyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfanyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfinyl-C_{1-3}-alkyl, Methylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino, C_{3-5}-Cycloalkyl-carbonylamino, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino, C_{3-5}-Cycloalkylsulfonylamino, C_{1-3}-Alkylsulfinyl und C_{1-3}-Alkylsulfonyl.

19. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 ausgewählt ist aus Dimethylaminomethyl, Cyclopropylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylamino, Hydroxymethyl, Methylsulfanylmethyl, Methylsulfinylmethyl, Methylsulfonylmethyl, n-Butylcarbonyl-amino, Isopropylcarbonyl-amino, Isobutylcarbonylamino, Cyclopropylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, n-Butylsulfonylamino, Isobutylsulfonyl-amino, Cyclopropyl-sulfonylamino, Methylsulfinyl und Methylsulfonyl.

20. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 Methylsulfonylamino ist.

21. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 ausgewählt ist aus Isobutyl, tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

22. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 ausgewählt ist aus tert-Butyl, Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

23. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 tert-Butyl ist.

24. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass
X und Y unabhängig voneinander ausgewählt aus N, C-H, C-F, C-Cl, C-C_{1-3}-alkyl und C_{1-3}-alkyloxy sind, mit der Einschränkung, dass X und Y nicht in der selben Bedeutung N vorkommen.

25. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass X und Y unabhängig voneinander ausgewählt aus N, C-H, C-F und C-Me sind, mit der Einschränkung, dass X und Y nicht in der selben Bedeutung N vorkommen.

26. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass X und Y CH und CH, N und CH oder CH und N sind.

27. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß Anspruch 1, die durch eine der Ausführungsformen E-1, E-2, E-3, E-4, E-5, E-6, E-7, E-8, E-9, E-10, E-11 E-12, E-13 und E-14 (Tabelle 1) definiert sind.

28. Heteroaryloxy-substituierte Benzoesäureamide gemäß Anspruch 1, die durch die Ausführungsform E-4 (Tabelle 1) definiert sind.

29. N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(pyridin-4-yloxy)-benzamid;
N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;
N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylamino-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

(*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

(*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-4-trifluormethyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-fluor-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-brom-3-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-fluor-4-methyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(N-methyl-N-piperidin-4-yl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-ethyl-5-(2-piperazin-1-yl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-(pyridin-4-yloxy)-benzamid;

6-[5-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenylaminocarbonyl)-2-methyl-phenoxy]-pyrimidin-4-carbonsäure-methylamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

(*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid;

(*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

(*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-methylaminomethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

(*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(tetrahydro-furan-3-ylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-{[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-homopiperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

(*S*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

(*R*)-N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[(1-methyl-pyrrolidin-3-ylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(pyrrolidin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-chlor-4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{6-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(piperidin-4-ylamino)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(*trans*-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{6-[methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-{[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-{2-[(2-dimethylamino-ethylamino)-methyl]-pyrimidin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(6-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-chlor-3-[2-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-methylsulfanylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-[5-tert-Butyl-3-(cyclopropancarbonyl-amino)-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(2-methyl-propan-1-sulfinylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-[3-(Butan-1-sulfonylamino)-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pentanoylamino-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-isobutyrylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinylmethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid;

3-(2-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

3-(6-Azepan-4-ylmethyl-pyrimidin-4-yloxy)-N-(5-tert-butyl-3-methanesulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[6-(1-methyl-azepan-4-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(3-Methanesulfonylamino-2-methoxy-5-pentafluoroethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamide;

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfinyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrimidin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-{2-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-4-yloxy}-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-methansulfonylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[2-(4-cyanmethyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperazin-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-4-methyl-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-hydroxymethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-pyridin-4-yloxy]-benzamid;

N-(5-tert-Butyl-3-cyclopropylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(2-piperidin-4-ylmethyl-pyridin-4-yloxy)-benzamid

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Gemische.

30. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29 mit anorganischen oder organischen Säuren.

31. Verwendung einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 30 als Arzneimittel.

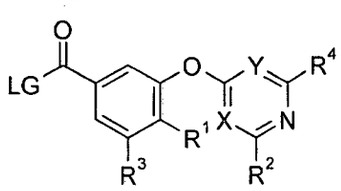
32. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 30 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen, Konservierungs- und/oder Verdünnungsmitteln.

33. Verwendung mindestens einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 30, zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen geeignet ist.

34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Atemwegserkrankung um COPD oder Asthma handelt.

35. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 29 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 30 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe, Konservierungs- und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

36. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass
eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



II

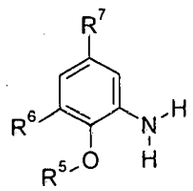
in der R^1 bis R^4, X und Y die in den Ansprüchen 1 bis 14 und 24 bis 28 angegebenen Bedeutungen besitzen und LG

Fluor, Chlor, Brom, Cyan, C_{1-10}-Alkoxy, C_{1-6}-Alkylsulfanyl, C_{2-4}-Alkenyl-oxy, C_{2-4}-Alkinyloxy, Benzotriazol-1-yloxy, [1,2,3]Triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy, C_{5-10}-Heteroaryl (über N an II gebunden), Succinyl-N-oxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyloxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyloxy, Pyrrol-1-ylcarbonyloxy, Piperidin-1-yl-carbonyloxy, Morpholin-4-ylcarbonyloxy, Tri-(C_{1-4}-alkyl)carbamimidoyloxy, N,N,N',N'-Tetra-(C_{1-4}-alkyl)-uronium-O-yl, N,N'-Dicyclohexyluron-O-yl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-uronyl, Di-(C_{1-4}-alkyloxy)-phosphoryloxy, Bis(di-C_{1-4}-alkylamino)-phosphoryloxy, Dipyrrolidinyl-phosphoryloxy, C_{6-10}-Arylsulfanyl, C_{5-10}-Heteroarylsulfanyl, C_{6-10}-Aryloxy oder C_{5-10}-Heteroaryloxy,

wobei alle in der Definition erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyl-Gruppen mit Fluor, Chlor, C_{1-3}-Alkyl und/oder C_{1-3}-Alkoxy einfach oder mehrfach substituiert sein können,

wobei alle in der Definition erwähnten Aryl-Gruppen für Phenyl oder Naphthyl und alle Heteroaryl-Gruppen für Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl stehen, die, sowohl Aryl- als auch Heteroaryl-Gruppen, optional einfach oder mehrfach mit identischen oder unterschiedlichen Resten ausgewählt von Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkyloxy, Nitro, Cyan und Di-(C_{1-3}-alkyl)amino substituiert sind, ist,

mit einem Anilin der allgemeinen Formel



in der R^5, R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1, 2, 15 bis 23, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen

optional in Gegenwart einer Base und/oder eines Additivs wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Ethyldiisopropylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Kaliumcarbonat oder 1-Hydroxybenzotriazol,

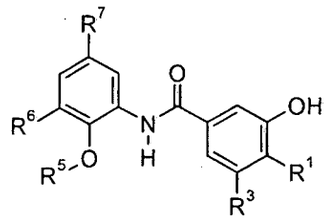
zur Reaktion gebracht wird; und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend unter a) und b) beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

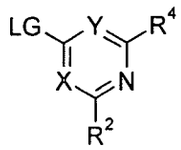
37. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel III



III

in der R^1, R^3, R^5, R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1 bis 5, 9 bis 11, 15 bis 23, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

in der R^2 und R^4 die in den Ansprüchen 1, 2, 6 bis 8, 12 bis 14, 24 bis 26, 27 und 28 angegebenen Bedeutungen besitzen und LG eine Austrittsgruppe darstellt, insbesondere bedeutet LG

F, Cl, Br, I, O-C_{1-6}-Alkyl, O-C_{6-10}-Aryl, $S(O)_n$-C_{1-4}-Alkyl, $S(O)_m$-C_{5-10}-Aryl, OSO_2-C_{1-4}-Alkyl, OSO_2-C_{6-10}-Aryl, NO_2,

wobei alle erwähnten Alkyl-Gruppen optional mit Fluor, C_{1-3}-Alkyl und/oder C_{1-3}-Alkoxy einfach oder mehrfach substituiert sind, und

wobei alle erwähnten Aryl-Gruppen für Phenyl oder Naphthyl stehen, die optional einfach oder mehrfach mit identischen oder unterschiedlichen Resten

ausgewählt aus Fluor, Chlor, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-3}-Alkyloxy, Nitro und Cyan substituiert sind,

wobei n und m unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 sein können,

in Gegenwart einer Base, z.B. NaH, KH, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, NEt_3 oder $EtNiPr_2$,

optional in Gegenwart eines Katalysators, z.B. eines Cu- oder Pd-Komplexes,

umgesetzt wird; und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend unter a) und b) beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

falls gewünscht eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/061024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/68 C07D239/34 C07D239/47 C07D401/12 C07D403/04
C07D403/06 C07D405/12 C07D401/06 C07D403/12 A61P11/00
A61K31/505 A61K31/444 A61K31/4433 A61K31/443 A61K31/4439

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47897 A (PHARMACOPEIA INC [US]; SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1,14,21,29 page 1, lines 1-4 page 3, lines 1-10 table 1	1-37
X	WO 2005/085202 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BURGDORF LARS THORE [DE]; BUCHSTALLER HANS-PET) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application example 2; compounds 13, 16, 21, 24 claims 1,11,12,17 page 8, line 25	1-37

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

☒ See patent family annex.

*. Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 Oktober 2009	13/10/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/061024

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147897 A	05-07-2001	AU 2457201 A	09-07-2001
		AU 2735201 A	09-07-2001
		CA 2394727 A1	05-07-2001
		CA 2396693 A1	05-07-2001
		EP 1242385 A1	25-09-2002
		EP 1246823 A1	09-10-2002
		JP 2003519130 T	17-06-2003
		JP 2003519143 T	17-06-2003
		WO 0147921 A1	05-07-2001
WO 2005085202 A	15-09-2005	AU 2005219496 A1	15-09-2005
		CA 2557302 A1	15-09-2005
		DE 102004009238 A1	08-09-2005
		EP 1718614 A1	08-11-2006
		JP 2007523921 T	23-08-2007
		US 2007142440 A1	21-06-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/061024

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D213/68 C07D239/34 C07D239/47 C07D401/12 C07D403/04
C07D403/06 C07D405/12 C07D401/06 C07D403/12 A61P11/00
A61K31/505 A61K31/444 A61K31/4433 A61K31/443 A61K31/4439

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47897 A (PHARMACOPEIA INC [US]; SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche 1,14,21,29 Seite 1, Zeilen 1-4 Seite 3, Zeilen 1-10 Tabelle 1	1-37
X	WO 2005/085202 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BURGDORF LARS THORE [DE]; BUCHSTALLER HANS-PET) 15. September 2005 (2005-09-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2; Verbindungen 13, 16, 21, 24 Ansprüche 1,11,12,17 Seite 8, Zeile 25	1-37

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
1. Oktober 2009	13/10/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

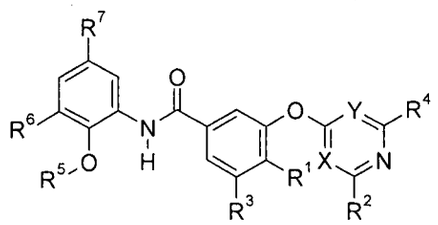
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/061024

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147897	A	05-07-2001	AU	2457201 A	09-07-2001
			AU	2735201 A	09-07-2001
			CA	2394727 A1	05-07-2001
			CA	2396693 A1	05-07-2001
			EP	1242385 A1	25-09-2002
			EP	1246823 A1	09-10-2002
			JP	2003519130 T	17-06-2003
			JP	2003519143 T	17-06-2003
			WO	0147921 A1	05-07-2001
WO 2005085202	A	15-09-2005	AU	2005219496 A1	15-09-2005
			CA	2557302 A1	15-09-2005
			DE	102004009238 A1	08-09-2005
			EP	1718614 A1	08-11-2006
			JP	2007523921 T	23-08-2007
			US	2007142440 A1	21-06-2007

Nuevas benzamidas, su preparación y su uso como medicamentos

Son objeto de la invención amidas de ácido benzoico sustituidas de la fórmula general I

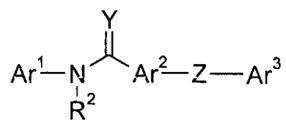


I

en donde los radicales y grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X e Y se definen a continuación, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Otro objeto de esta invención se refiere a medicamentos que contienen un compuesto según la invención de la fórmula I, así como al uso de un compuesto según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas. Además de ello, son objeto de esta invención procedimientos para la preparación de un medicamento, así como de un compuesto de acuerdo con la invención.

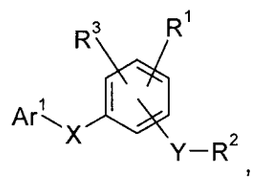
En la literatura se proponen compuestos que poseen una acción inhibidora sobre la enzima (MAP)-quinasa proteína activada por el mitógeno p38 (también p38 MAP-quinasa o p38-quinasa), por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial de EPOC y asma ¿ver, por ejemplo *Journal of Allergy and Clinical immunology* 2007, *119*, 1055-1062 y *Drug Discovery Today* 2007, *12*, 479-486, así como la literatura allí citada).

En la publicación internacional WO 2005/085202 (Merck), se describen compuestos de la fórmula general



en donde Ar^1, Ar^2, Ar^3, Z, Y y R^2 se definen como allí, como inhibidores de la tirosina y Raf-quinasa que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la angiogénesis.

En la publicación internacional WO 2005/086904 (Amgen), se reivindican compuestos de la fórmula general



en donde R^1, R^2, R^3, X, Y y Ar^1 se definen como allí, como moduladores del receptor PPARγ.

Los inventores no conocen que las benzamidas de la presente estructura general se describen como inhibidores de la enzima p38 MAP-quinasa.

Misión de la invención

La presente invención tiene el objeto de mostrar nuevas amidas de ácido benzoico sustituidas, en especial aquellas que poseen una actividad sobre la enzima p38 MAP-quinasa. Otro objeto de la presente invención consiste en mostrar amidas de ácido benzoico sustituidas que poseen *in vitro* y/o *in vivo* una acción inhibidora sobre la enzima p38 MAP-quinasa y presentan propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas apropiadas para poderlas utilizar como medicamentos.

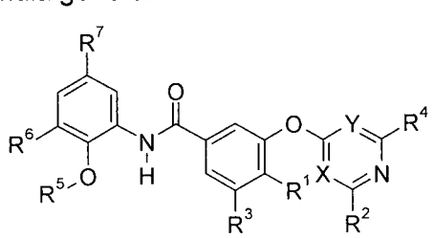
Además es objeto de la presente invención poner a disposición nuevos medicamentos que son apropiados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial de EPOC y asma.

Asimismo es objeto de esta invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención.

Otras misiones de la presente invención resultan para el experto en la materia directamente a partir de las explicaciones que anteceden y siguientes.

Objeto de la invención

Un primer objeto de la invención son heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de la fórmula general I



I

en la cual

R^1 es L_1-R_8,

en donde L_1 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4,

en donde R_8 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_8 puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde en radicales de heterocicloalquilo el grupo metileno puede estar sustituido con CO, SO o SO_2, y

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno, y

R^2 es L_2-R_9,

en donde L_2 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4

en donde R_9 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_9 puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde en los radicales alquilo mencionados opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están intercambiados por O y/o NR^N,

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados, de modo independiente entre sí, por NR^N, O, S, CO, SO o SO_2 y uno o dos grupos CH pueden estar reemplazados por N, y

R^3 es L_3-R_{10}

en donde L_3 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4

en donde R_{10} está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_{10} puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde R^3 no es hidrógeno, cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno,

R^4 es L_4-R_{11}

en donde L_4 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO,

en donde R_{11} está seleccionado de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-sulfanilo,

R^5 es alquilo C_{1-6},

R^6 es L_5-R_{12},

en donde L_5 está seleccionado de un enlace, NH, alquen C_{1-3}-NH, NHCO, CONH,

en donde R_{12} es alquilo C_{1-6}, NH-(alquilo C_{1-3})$_2$, cicloalquilo C_{3-8}, heretocicloalquilo C_{3-8}, OH, alquil C_{1-4}-sulfanilo, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-8}-sulfonilamino,

R^7 es alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

X,Y son, de modo independiente entre sí, N o C-R_{13}, en donde X e Y no pueden ser ambos N y R_{13} está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, OH, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano,

R^N está seleccionado de H, alquilo C_{1-4}, 1,1,1-trifluoroetilo, cianometilo, acetilo, metilsulfonilo, aril C_{6-10}-metilo,

L está seleccionado del grupo compuesto por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-oxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, difluorometilo, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilamino, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10},

En una forma de realización preferida,

R^1 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, aril C_{6-10}-alquilo C_{1-3}, heteroaril C_{5-10}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilo, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C_{1-4})-piperazin-1-ilcarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4})piperazin-1-ilo, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-6}-oxi, cicloalquil C_{3-7}-oxi, aril C_{6-10}-oxi, alquil C_{1-4}-sulfanilo, alquil C_{1-4}-sulfinilo y alquil C_{1-4}-sulfonilo,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados y/o pueden estar mono- o disustituidos con

sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, acetilamino, metilsulfonilamino y alquilo C_{1-3}, y

en donde en radicales cicloalquilo uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, modo independiente entre sí, de O, S, CO, SO o SO_2, y

en donde en radicales de N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar reemplazado por CO o SO_2,

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno, y

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, aril C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heteroaril C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi, amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alquil C_{1-4}-oxi, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, hidroxi,

en donde todos los radicales de alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo mencionados pueden estar parcial o totalmente fluorados y/o pueden estar mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, acetilamino, metilsulfonilamino, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10},

en donde en los radicales alquilo mencionados opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están intercambiados por O y/o NR^N,

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados, de modo independiente entre sí, por NR^N, O, S, CO, SO o SO_2 y uno o dos grupos CH pueden estar reemplazados por N, y

R^3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, difluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno,

R^4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, alquil C_{1-4}-sulfanilo,

R^5 es alquilo C_{1-4},

R^6 está seleccionado de amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6} amino-alquilo C_{1-3}, azetidin-1-il-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-il-alquilo C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfanil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfinil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-6}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilamino, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo,

R^7 está seleccionado de alquilo C_4, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

X,Y son, de modo independiente entre sí, N o CR_{13}, en donde X e Y están excluidos en el mismo significado de N y R_{13} está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano,

R^N está seleccionado de H, alquilo C_{1-4}, 1,1,1-trifluoroetilo, cianometilo, acetilo, metilsulfonilo, aril C_{6-10}-metilo,

L está seleccionado del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilamino, metilsulfonilamino y ciano,

en donde por los grupos arilo C_{5-10} mencionados en la definición de los radicales previamente mencionados se han de entender grupos fenilo o naftilo que, de modo independiente entre sí, pueden estar mono- o disustituidos con radicales L iguales o diferentes; y

por los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los radicales previamente mencionados se ha de entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

o un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en donde uno o dos grupos metina están reemplazadas por átomos de nitrógeno,

o un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en donde uno a tres grupos metina están reemplazadas por átomos de nitrógeno,

en donde los grupos heteroarilo previamente mencionados pueden estar, de modo independiente entre sí, mono- o disustituidos con radicales L iguales o diferentes;

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles.

En otra forma de realización preferida,

R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-

aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo,

en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo mencionados pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, acetilamino, metilsulfonilamino y alquilo C_{1-3}, y

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O, CO o SO_2 y en los radicales de N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2, y

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida,

R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida,

R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida,

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidin-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-4-ilamino-alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, cicloalquil C_{3-6}-amino, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-amino, pirrolidin-3-ilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, pirrolidinil-alquil C_{1-3}-amino, piperidin-alquil C_{1-3}-amino, piperazinil-alquil C_{1-3}-amino, morfolinil-alquil C_{1-3}-amino, homopiperazinil-alquil C_{1-3}-amino, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, cicloalquil C_{3-6}-oxi, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-oxi,

alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-oxi, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-oxi, pirrolidinil-alquil C_{2-3}-oxi, piperidin-alquil C_{2-3}-oxi, piperazinil-alquil C_{2-3}-oxi, morfolinil-alquil C_{2-3}-oxi, homopiperazinil-alquil C_{2-3}-oxi,

en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo antes mencionados pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de alquilo C_{1-3}, ciano, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi y alquil C_{1-3}-oxi, y

en donde en los radicales cicloalquilo antes mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O y/o CO y en los radicales de N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2, y en donde opcionalmente todos los grupos NH contenidos en los radicales antes mencionados están reemplazados por N-Me, N-Et, N-*i*Pr, N-acetilo y N-SO_2Me.

En otra forma de realización preferida,

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, tetrahidrofuran-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidinil-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, 4-cianometil-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, N-(pirrolidin-3-il)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-amino-alquilo C_{1-3}, N-(piperidinil)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, piperidinilamino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, amino, alquil C_{1-3} amino, cicloalquil C_{5-6}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-(alquil C_{1-3})-N-(pirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, N-(C_{1-3}-alquil)-N-(piperidin-4-il)-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-amino, N-[di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-il-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi,

en donde en los radicales de N- y O-heterocicloalquilo previamente mencionados opcionalmente un grupo CH_2 está reemplazado por C=O y cada uno de estos ciclos está sustituido opcionalmente con un radical seleccionado de alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino e hidroxi.

En otra forma de realización preferida,

R^2 está seleccionado de hidrógeno, metilo, metilaminometilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilmetilo, 3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-N-metil-aminometilo, piperidin-4-ilmetilo, N-metil-piperidin-4-ilmetilo, azepan-4-ilmetilo,

1-metil-azepan-4-ilmetilo, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-aminometilo, N-(2-dimetil-aminoetil)-aminometilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-aminometilo, 1-metilpiperidin-4-ilaminometilo, 1-metilpiperidin-3-il-aminometilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metil-piperazin-1-ilmetilo, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetilo, 4-cianometil-piperazin-1-ilmetilo, piperazin-2-on-4-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilaminometilo, homo-piperazin-1-ilmetilo, 4-metilhomopiperazin-1-ilmetilo, metilaminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, metilamino, 4-dimetilaminociclohexil-amino, 3-dimetil-amino-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-metil-N-pirrolidin-3-il-amino, N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, 1-metil-piperidin-4-ilamino, N-metil-N-piperidin-4-il-amino, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(dimetilamino)etil-amino, 2-(pirrolidin-1-il)etilamino, 2-hidroxi-etilamino, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino, hidroxi.

En otra forma de realización preferida, R^3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, R^3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, flúor, cloro, trifluorometilo, alquil C_{1-3}-oxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, R^3 está seleccionado de hidrógeno, metilo, flúor y cloro, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, R^4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, carboxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilamino-carbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, hidroxi y alquil C_{1-3}-oxi.

En otra forma de realización preferida, R^4 está seleccionado de hidrógeno, metilo, dimetilamino, hidroxi y metoxi.

En otra forma de realización preferida, R^4 es hidrógeno.

En otra forma de realización preferida, R^5 está seleccionado de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En otra forma de realización preferida, R^5 está seleccionado de metilo, etilo e isopropilo.

En otra forma de realización preferida, R^5 es metilo.

En otra forma de realización preferida, es R^6 está seleccionado de dimetilamino-alquilo C_{1-3}, ciclopropilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, metilsulfanil-alquilo C_{1-3}, metilsulfinil-alquilo C_{1-3}, metilsulfonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-5}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, cicloalquil C_{3-5}-sulfonilamino, alquil C_{1-3}-sulfinilo y alquil C_{1-3}-sulfonilo.

En otra forma de realización preferida, R^6 está seleccionado de dimetilaminometilo, ciclopropilaminometilo, pirrolidin-1-ilamino, hidroximetilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfinilmetilo, metilsulfonilmetilo, n-butilcarbonil-amino, isopropilcarbonil-amino, isobutilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonil-amino, ciclopropil-sulfonilamino, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

En otra forma de realización preferida, R^6 es metilsulfonilamino.

En otra forma de realización preferida, R^7 está seleccionado de isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo.

En otra forma de realización preferida, R^7 está seleccionado de terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo.

En otra forma de realización preferida, R^7 es terc-butilo.

En otra forma de realización preferida, X e Y están seleccionados, de modo independiente entre sí, de N, C-H, C-F, C-Cl, C-alquilo C_{1-3} y alquil C_{1-3}-oxi, con la limitación de que X e Y no aparezcan en el mismo significado N.

En otra forma de realización preferida, X e Y están seleccionados, de modo independiente entre sí, de N, C-H, C-F y C-Me, con la limitación de que X e Y no aparezcan en el mismo significado N.

En otra forma de realización preferida, X e Y son CH y CH, N y CH o CH y N.

Los compuestos según la invención de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la enzima p38 MAP-quinasa.

Son también objeto de la presente invención las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de acuerdo con la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Son objeto de la invención los respectivos compuestos de la fórmula I en forma de sus sales farmacológicamente tolerables. Estas sales farmacológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I pueden presentarse, asimismo, en forma de los respectivos hidratos (p.ej. monohidratos, dihidratos, etc.), así como en forma de sus respectivos solvatos. Por un hidrato del compuesto según la fórmula I se entiende, en el marco de la invención, una sal cristalina, con contenido en agua

cristalina del compuesto según la fórmula I. Por un solvato del compuesto según la fórmula I se entiende, en el marco de la invención, una sal cristalina del compuesto según la fórmula I, la cual contiene moléculas de disolvente (p.ej. etanol, metanol, etc.) en la red cristalina.

Son conocidos para el experto en la materia procedimientos estándar para la obtención de hidratos y solvatos (por ejemplo la recristalización en el correspondiente disolvente o, respectivamente, en agua).

Por lo tanto, es asimismo un objeto de esta invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas las sales fisiológicamente compatibles, en calidad de medicamento.

Otro objeto de esta invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente compatible de acuerdo con la invención, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

Asimismo objeto de esta invención es el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados sobre los que se puede influir mediante inhibición de la actividad de la enzima p38 MAP-quinasa.

Otro objeto de esta invención es el uso de al menos de un compuesto según la invención para preparar un medicamento que es apropiado para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas.

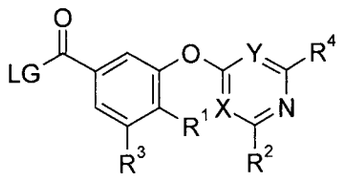
Otro objeto de esta invención es el uso de al menos un compuesto según la invención para preparar un medicamento para la inhibición de la enzima p38 MAP-quinasa.

Además, objeto de esta invención es un procedimiento para preparar un medicamento según la invención, caracterizado porque vía no química se incorpora un compuesto según la invención en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según la invención, caracterizado porque

a) para preparar compuestos de la fórmula general I, que se definen como con anterioridad y con posterioridad,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



II

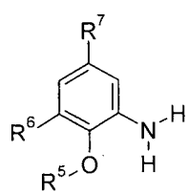
en la que R^1 a R^4, X e Y poseen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 14 y 24 a 28 y LG

es flúor, cloro, bromo, ciano, alcoxi C_{1-10}, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquenil C_{2-4}-oxi, alquinil C_{2-4}-oxi, benzotriazol-1-iloxi , [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi, heteroarilo C_{5-10} (unido a través de N con II), succinil-N-oxi, alquil C_{1-4}-carboniloxi, di-(alquil C_{1-4})aminocarboniloxi, pirrol-1-ilcarboniloxi, piperidin-1-il-carboniloxi, morfolin-4-ilcarboniloxi, tri-(alquil C_{1-4})carbamimidoiloxi, N,N,N',N'-tetra-(alquil C_{1-4})-uronio-O-ilo, N,N'-diciclohexiluron-O-ilo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-uronilo, di-(alquil C_{1-4}-oxi)-fosforiloxi, bis(di-C_{1-4}-amino)-fosforiloxi, dipirrolidinil-fosforiloxi, aril C_{6-10}-sulfanilo, heteroaril C_{5-10}-sulfanilo, aril C_{6-10}-oxi o heteroaril C_{5-10}-oxi,

en donde todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados en la definición pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, cloro, alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-3},

en donde todos los grupos arilo mencionados en la definición para fenilo o naftilo y todos los grupos heteroarilo para piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo que están sustituidos, tanto los grupos arilo como también heteroarilo, opcionalmente una o varias veces con radicales idénticos y diferentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-oxi, nitro, ciano y di-(alquil C_{1-3})amino,

con una anilina de la fórmula general



en la que R^5, R^6 y R^7 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 15 a 23, 27 y 28,

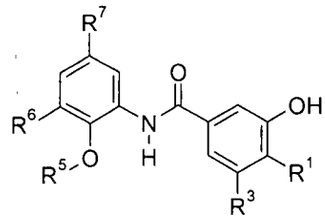
opcionalmente en presencia de una base y/o un aditivo como, por ejemplo, trietilamina, piridina, etildiisopropilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio o 1-hidroxibenzotriazol; y

en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas en a) y b) y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

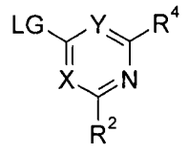
En una forma de realización preferencia del procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III



III

en la que R^1, R^3, R^5, R^6 y R^7 tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 11, 15 a 23, 27 y 28;

con un compuesto de la fórmula general IV



IV

en la que R^2 y R^4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 6 a 8, 12 a 14, 24 a 26, 27 y 28 y LG representa un grupo saliente, en especial LG es F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-6}, O-arilo C_{6-10}, $S(O)_n$-alquilo C_{1-4}, $S(O)_m$-arilo C_{5-10}, OSO_2-alquilo C_{1-4}, OSO_2-arilo C_{6-10}, NO_2,

en donde todos los grupos alquilo mencionados están sustituidos una o varias veces opcionalmente con flúor, alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-3}, y

en donde todos los grupos arilo mencionados representan fenilo o naftilo, que opcionalmente están mono o polisustituidos con radicales idénticos o diferentes seleccionados de flúor, cloro, alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-oxi, nitro y ciano,

en donde n y m pueden ser, de modo independiente entre sí, 0, 1 ó 2,

en presencia de una base, por ejemplo, NaH, KH, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, K_2CO_3, Cs_2CO_3, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NEt_3 o EtN*i*Pr_2,

opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, de un complejo de Cu o Pd; y

en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas en a) y b) y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

Descripción detallada de la invención

Siempre que no se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en especial R^1 a R^7, R^N, X, Y y L, tienen los significados indicados con anterioridad y con posterioridad.

Si los radicales, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, entonces pueden presentar un mismo o diferentes significados.

Las formas de realización preferidas de la invención se reproducen por medio de las siguientes definiciones:

a) Las definiciones ***(a^i)*** para R^1 según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(a^1)*** pasando por de especial preferencia ***(a^2)*** a de muy especial preferencia ***(a^3)***, son las siguientes:

(a^1): Con preferencia, R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo,

en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo mencionados pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, acetilamino, metilsulfonilamino y alquilo C_{1-3}, y

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O, CO o SO_2 y en los radicales N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2 y

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

(a^2): Con preferencia especial, R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo,

di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

(a³): Con preferencia muy especial, R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

b) Las definiciones ***(b')*** para R^2 según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(b¹)*** pasando por de especial preferencia ***(b²)*** a de muy especial preferencia ***(b³)***, son las siguientes:

(b¹): Con preferencia, R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidin-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-4-ilamino-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6},
ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo,
amino, alquil C_{1-4}-amino, cicloalquil C_{3-6}-amino, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-amino, pirrolidin-3-ilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, pirrolidinil-alquil C_{1-3}-amino, piperidin-alquil C_{1-3}-amino, piperazinil-alquil C_{1-3}-amino, morfolinil-alquil C_{1-3}-amino, homopiperazinil-alquil C_{1-3}-amino, acetilamino, metilsulfonilamino,
hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, cicloalquil C_{3-6}-oxi, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-oxi, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-oxi, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-oxi, pirrolidinil-alquil C_{2-3}-oxi, piperidin-alquil C_{2-3}-oxi, piperazinil-alquil C_{2-3}-oxi, morfolinil-alquil C_{2-3}-oxi, homopiperazinil-alquil C_{2-3}-oxi,

en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo antes mencionados pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de alquilo C_{1-3}, ciano, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi y alquil C_{1-3}-oxi, y
en donde en los radicales cicloalquilo antes mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O y/o CO y en los radicales N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2, y

en donde opcionalmente todos los grupos NH contenidos en los radicales antes mencionados están reemplazados por NR^N.

*(**b**^{2})*: Con preferencia especial, R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, tetrahidrofuran-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidinil-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, 4-cianometil-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, N-(pirrolidin-3-il)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-amino-alquilo C_{1-3}, N-(piperidinil)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, piperidinilamino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, cicloalquil C_{5-6}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-(alquil C_{1-3})-N-(pirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, N-(alquil C_{1-3})-N-(piperidin-4-il)-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-amino, N-[di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-il-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi,
en donde en los radicales de heterocicloalquilo previamente mencionados opcionalmente un grupo CH_2 está reemplazado por C=O y cada uno de estos ciclos está sustituido opcionalmente con un radical seleccionado de alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino e hidroxi.

*(**b**^{3})*: Con preferencia muy especial, R^2 es hidrógeno, metilo, metilaminometilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilmetilo, 3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-N-metil-aminometilo, piperidin-4-ilmetilo, N-metil-piperidin-4-ilmetilo, azepan-4-ilmetilo, 1-metil-azepan-4-ilmetilo, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-aminometilo, N-(2-dimetilaminoetil)-aminometilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-aminometilo, 1-metilpiperidin-4-ilaminometilo, 1-metilpiperidin-3-ilaminometilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetilo, 4-cianometil-piperazin-1-ilmetilo, piperazin-2-on-4-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilaminometilo, homopiperazin-1-ilmetilo, 4-metilhomopiperazin-1-ilmetilo, metilaminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, metilamino, 4-dimetilaminociclohexil-amino, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-metil-N-pirrolidin-3-il-amino, N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, 1-metil-piperidin-4-ilamino, N-metil-N-piperidin-4-il-amino, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(dimetilamino)etil-amino, 2-(pirrolidin-1-il)etilamino, 2-hidroxi-etilamino, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino, hidroxi.

c) Las definiciones ***(c^i)*** para R^3 según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(c^1)*** pasando por de especial preferencia ***(c^2)*** a de muy especial preferencia ***(c^3)***, son las siguientes:

(c^1): Con preferencia, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

(c^2): Con preferencia especial, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, flúor, cloro, trifluorometilo, alquil C_{1-3}-oxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

(c^3): Con preferencia muy especial, R^3 es hidrógeno, metilo, flúor, cloro, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

d) Las definiciones ***(d^i)*** para R^4 según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(d^1)*** pasando por de especial preferencia ***(d^2)*** a de muy especial preferencia ***(d^3)***, son las siguientes:

(d^1): Con preferencia, R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, carboxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi.

(d^2): Con preferencia especial, R^4 es hidrógeno, metilo, dimetilamino, hidroxi, metoxi.

(d^3): Con preferencia muy especial, R^4 es hidrógeno.

e) Las definiciones ***(e^i)*** para X e Y (X/Y) según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(e^1)*** pasando por de especial preferencia ***(e^2)*** a de muy especial preferencia ***(e^3)***, son las siguientes:

(e^1): Con preferencia, X/Y son CR/CR, N/CR y CR/N, en donde R es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_{1-3} y alquil C_{1-3}-oxi.

(e^2): Con preferencia especial, X/Y son CR/CR, N/CR y CR/N, en donde R es hidrógeno, flúor o metilo.

(e^3): Con preferencia muy especial, X/Y son CH/CH, N/CH y CH/N.

f) Las definiciones ***(f^i)*** para R^N según su mayor preferencia, comenzando con preferido ***(f^1)*** pasando por de especial preferencia ***(f^2)*** a de muy especial preferencia ***(f^3)***, son las siguientes:

(f^1): Con preferencia, R^N es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, acetilo, metilsulfonilo, 1,1,1-trifluoroetilo y cianometilo,

(f^2): Con preferencia especial, R^N es hidrógeno, metilo, acetilo, metilsulfonilo, 1,1,1-trifluoroetilo y cianometilo,

(f³): Con preferencia muy especial, R^N es hidrógeno, metilo, 1,1,1-trifluoroetilo y cianometilo,

g) Las definiciones *(g^i)* para L según su mayor preferencia, comenzando con preferido *(g¹)* pasando por de especial preferencia *(g²)* a de muy especial preferencia *(g³)*, son las siguientes:

(g¹): Con preferencia, L es flúor, cloro, bromo, C_{1-3}-alquilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3}, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilamino y ciano.

(g²): Con preferencia especial, L es flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, acetilamino y ciano.

(g³): Con preferencia muy especial, L es flúor, metilo, metoxi, acetilamino y ciano.

h) Las definiciones *(h^i)* para R^5 según su mayor preferencia, comenzando con preferido *(h¹)* pasando por de especial preferencia *(h²)* a de muy especial preferencia *(h³)*, son las siguientes:

(h¹): Con preferencia, R^5 es metilo, etilo, n-propilo e isopropilo,

(h²): Con preferencia especial, R^5 es metilo, etilo e isopropilo,

(h³): Con preferencia muy especial, R^5 es metilo,

j) Las definiciones *(j^i)* para R^6 según su mayor preferencia, comenzando con preferido *(j¹)* pasando por de especial preferencia *(j²)* a de muy especial preferencia *(j³)*, son las siguientes:

(j¹): Con preferencia, R^6 es dimetilamino-alquilo C_{1-3}, ciclopropilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, metilsulfanil-alquilo C_{1-3}, metilsulfinil-alquilo C_{1-3}, metilsulfonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-5}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, cicloalquil C_{3-5}-sulfonilamino, alquil C_{1-3}-sulfinilo y alquil C_{1-3}-sulfonilo,

(j²): Con preferencia especial, R^6 es dimetilaminometilo, ciclopropilaminometilo, pirrolidin-1-ilmetilo, hidroximetilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfinilmetilo, metil-sulfonilmetilo, n-butilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonil-amino, isobutilsulfonilamino, ciclopropilsulfonilamino, metilsulfinilo y metilsulfonilo,

(j³): Con preferencia muy especial, R^6 es metilsulfonilamino.

k) Las definiciones *(k^i)* para R^7 según su mayor preferencia, comenzando con preferido *(k¹)* pasando por de especial preferencia *(k²)* a de muy especial preferencia *(k³)*, son las siguientes:

(k¹): Con preferencia, R^7 es isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo,

(k²): Con preferencia especial, R^7 es terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo,

(k^3): Con preferencia muy especial, R^7 es terc-butilo,

Cada $\mathbf{a}^i$, $\mathbf{b}^i$, $\mathbf{c}^i$, $\mathbf{d}^i$, $\mathbf{e}^i$, $\mathbf{f}^i$, $\mathbf{g}^i$, $\mathbf{h}^i$, $\mathbf{j}^i$, $\mathbf{k}^i$ representa una forma de realización definida individual del correspondiente grupo como se representó con anterioridad. De acuerdo con las definiciones antes representadas, cada una de las formas de realización preferidas se caracteriza completamente por medio de la expresión ($\mathbf{a}^i\mathbf{b}^i\mathbf{c}^i\mathbf{d}^i\mathbf{e}^i\mathbf{f}^i\mathbf{g}^i\mathbf{h}^i\mathbf{j}^i\mathbf{k}^i$), en donde el índice i representa una forma de realización individual y cada uno de los índices i se puede ajustar de modo independiente entre sí. Todas las formas de realización individuales que están comprendidas por la expresión entre paréntesis, en donde los índices i se pueden regular y combinar de cualquier manera según la definición antes representada, deben estar comprendidas por la presente invención.

En la siguiente tabla 1, se enumeran a modo de ejemplo con preferencia ascendente desde la primera hasta la última línea las formas de realización preferidas E-1 a E-14. Conforme a ello, la forma de realización E-14, representada en la última línea de la tabla 1, tiene la máxima preferencia.

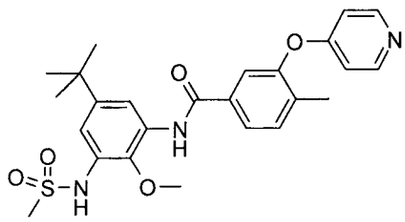
Tabla 1.

	R^1	R^2	R^3	R^4	X/Y	R^N	L	R^5	R^6	R^7
E-1	a^1	b^1	c^1	d^1	e^1	f^1	g^1	h^1	j^1	k^1
E-2	a^1	b^2	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-3	a^2	b^1	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-4	a^2	b^2	c^2	d^2	e^2	f^2	g^2	h^2	j^2	k^2
E-5	a^2	b^2	c^3	d^2	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-6	a^2	b^2	c^3	d^3	e^2	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-7	a^2	b^2	c^2	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-8	a^1	b^1	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-9	a^2	b^1	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-10	a^1	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-11	a^2	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-12	a^2	b^3	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-13	a^3	b^2	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^2	j^2	k^2
E-14	a^3	b^3	c^3	d^3	e^3	f^3	g^3	h^3	j^3	k^3

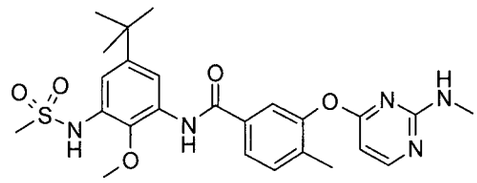
incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

Compuestos preferidos de la fórmula general I están seleccionados del grupo :

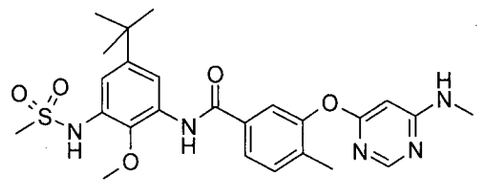
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(piridin-4-iloxi)-benzamida



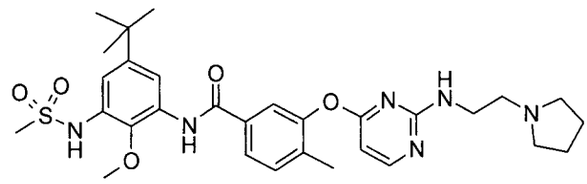
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



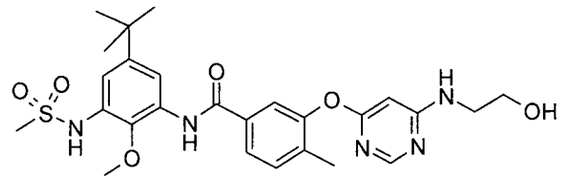
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



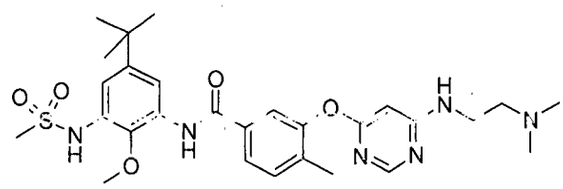
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



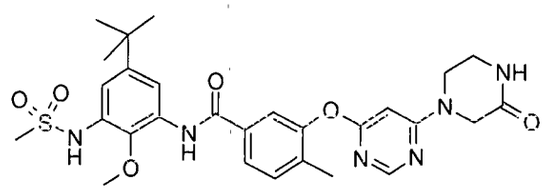
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



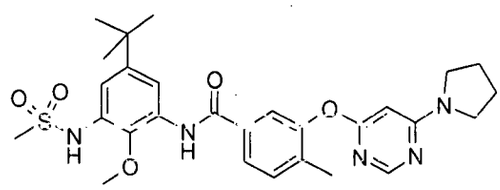
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



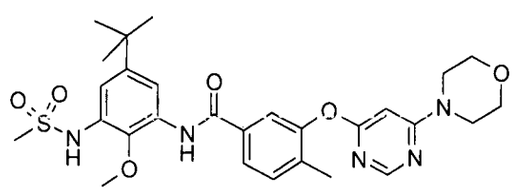
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



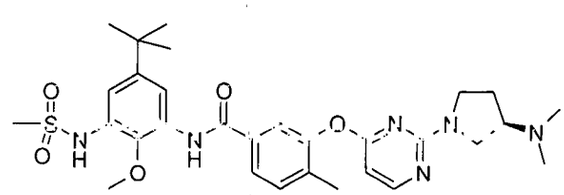
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



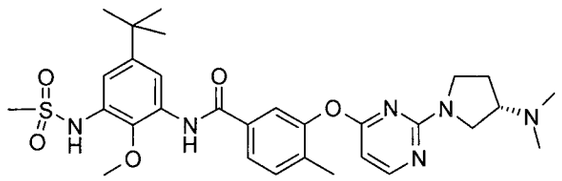
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



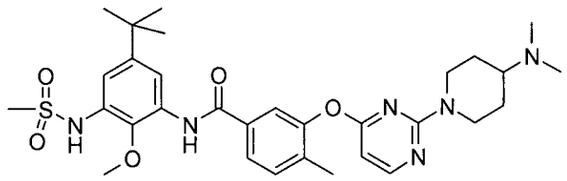
- (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



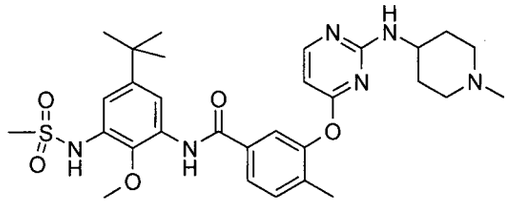
- (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



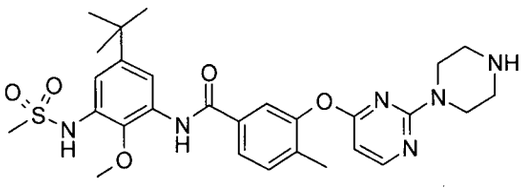
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



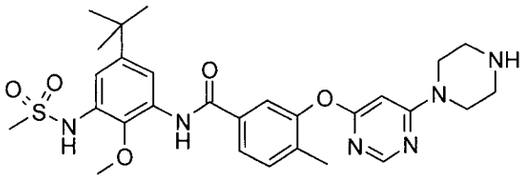
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



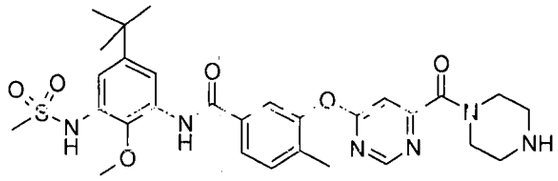
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



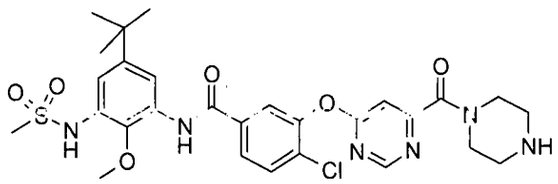
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



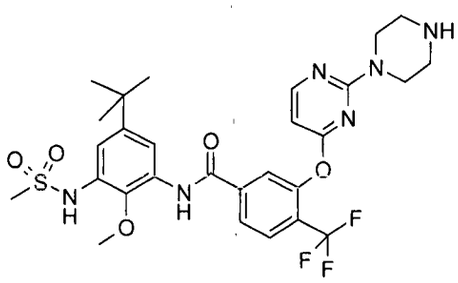
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



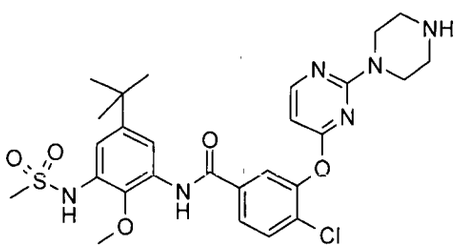
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



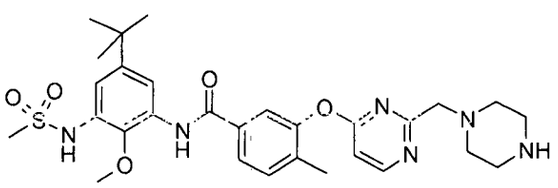
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-4-trifluorometil-benzamida



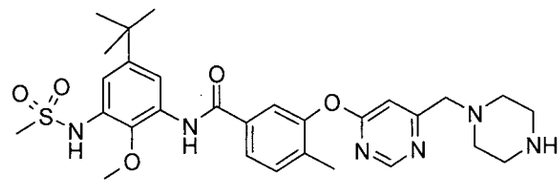
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



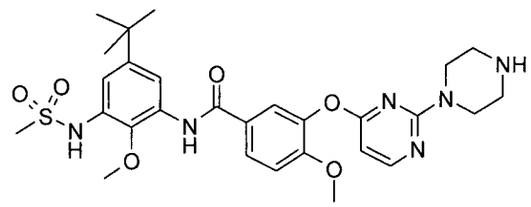
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



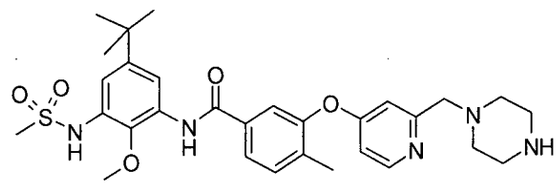
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



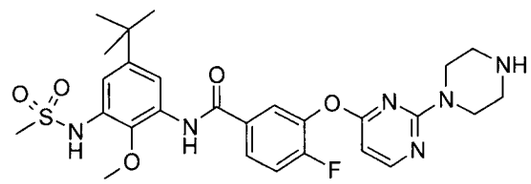
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



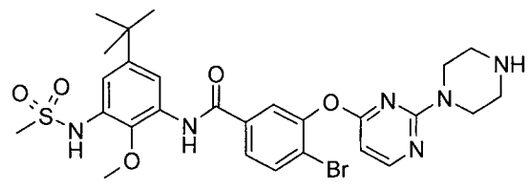
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



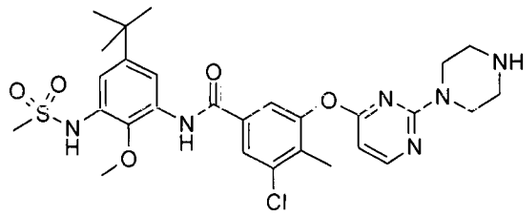
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-fluoro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



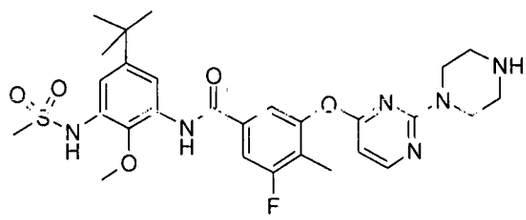
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-bromo-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



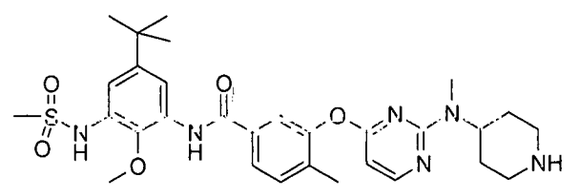
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



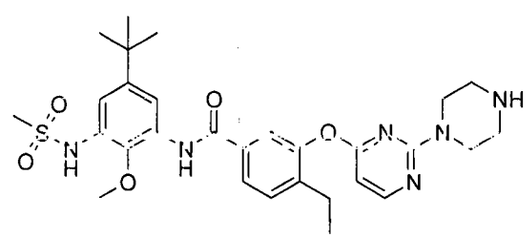
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-fluoro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



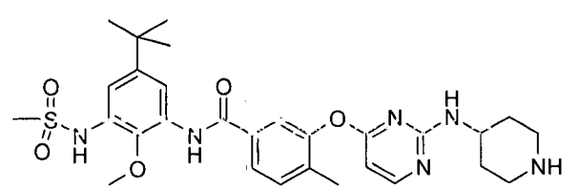
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(N-metil-N-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



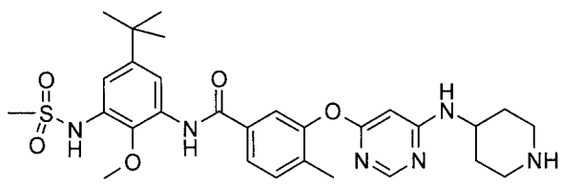
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



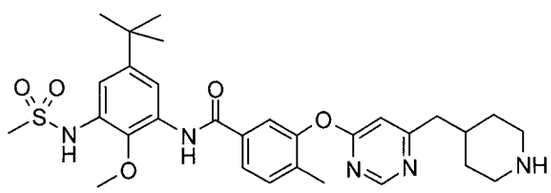
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



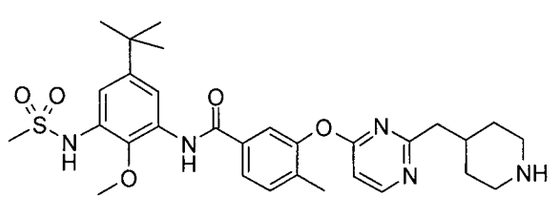
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



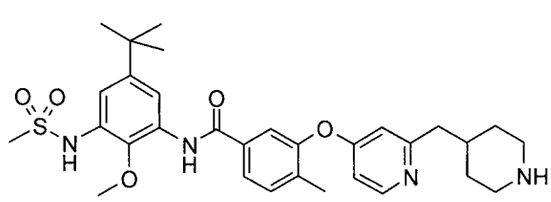
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



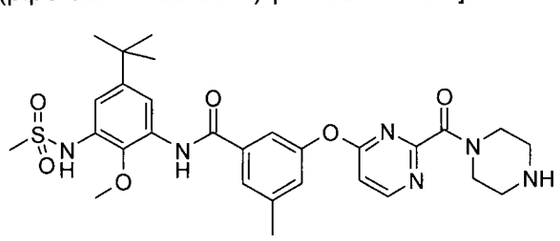
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



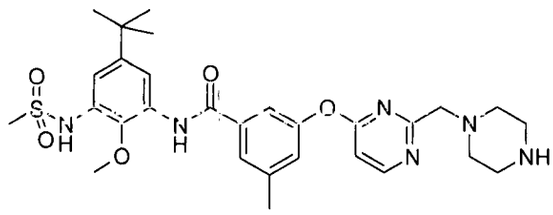
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



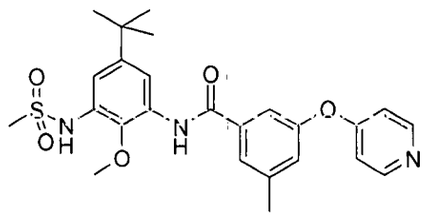
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



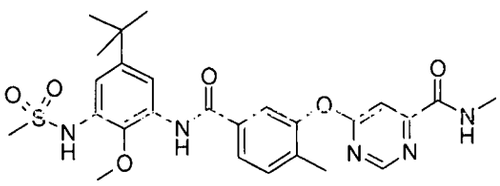
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



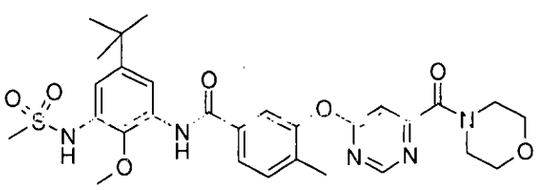
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(piridin-4-iloxi)-benzamida



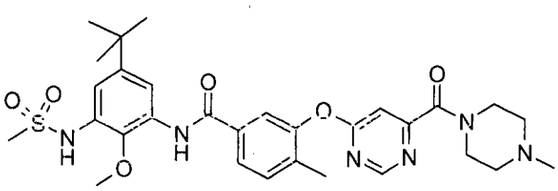
- metilamida del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2
-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico



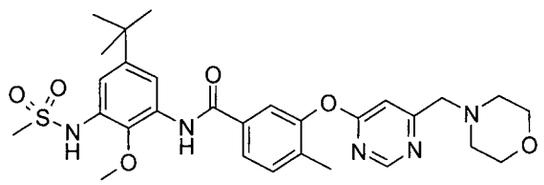
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(morfolin-4-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



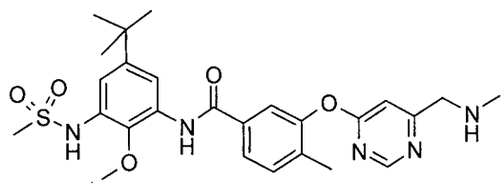
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



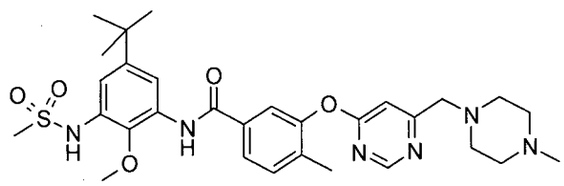
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



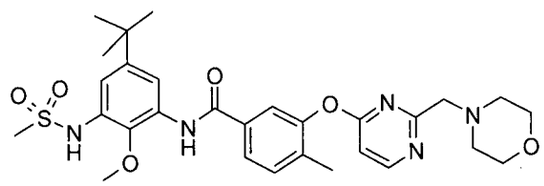
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



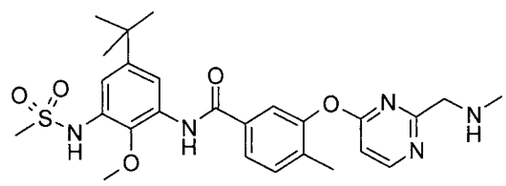
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



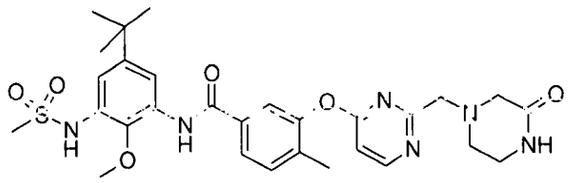
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



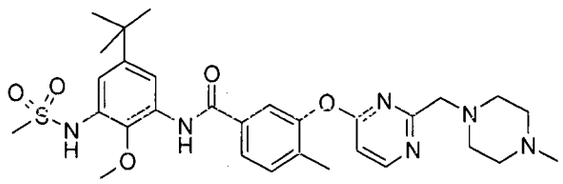
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



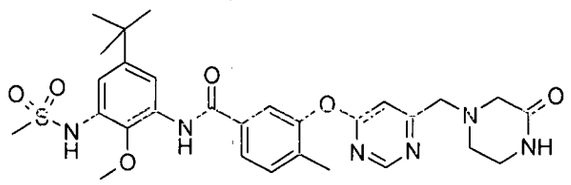
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



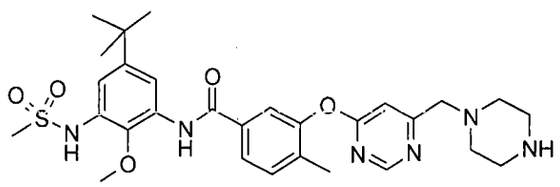
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



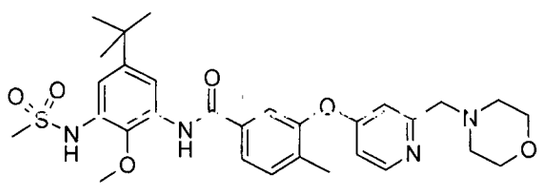
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



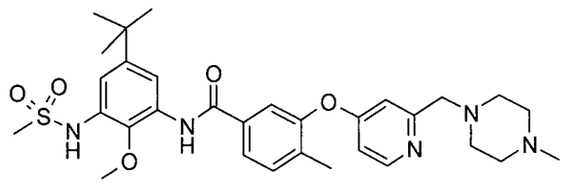
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



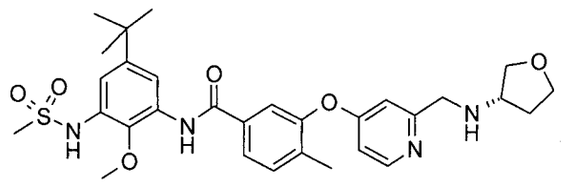
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



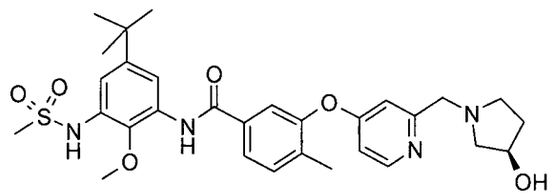
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



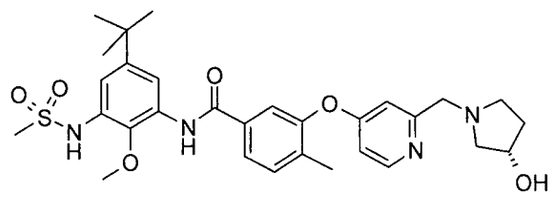
- (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



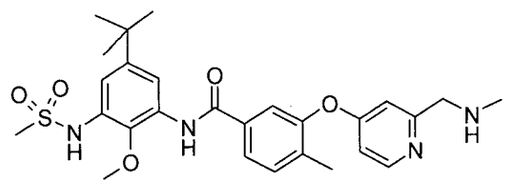
- (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



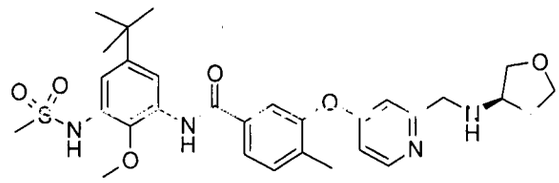
- (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



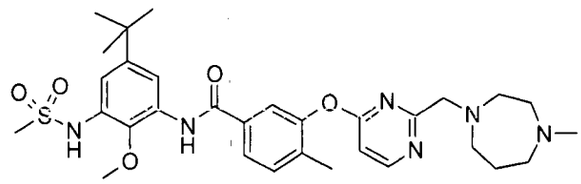
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-piridin-4-iloxi)-benzamida



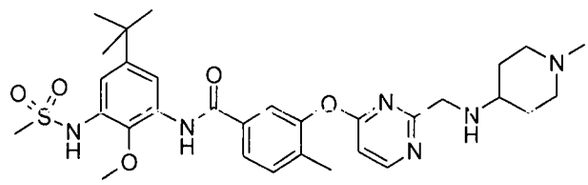
- (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



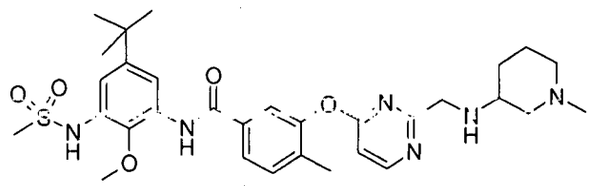
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



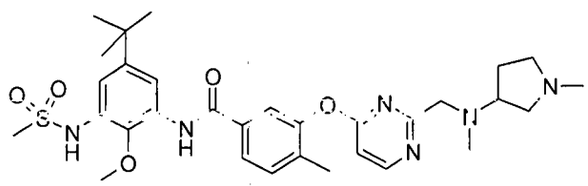
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



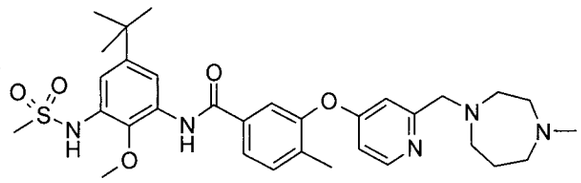
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



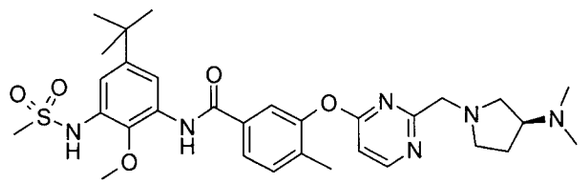
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



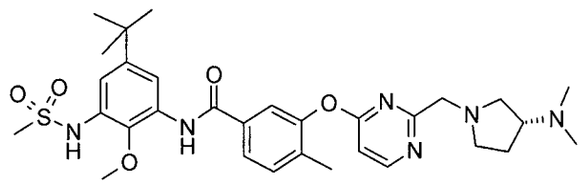
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



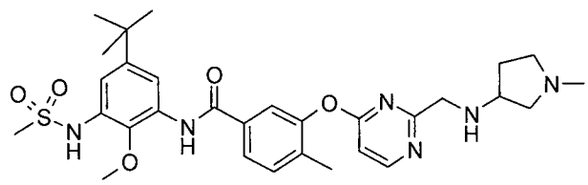
- (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



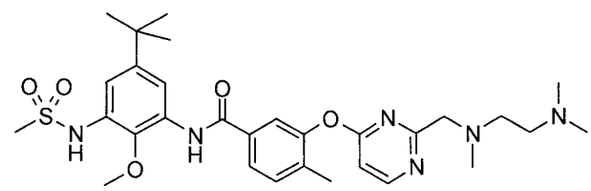
- (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



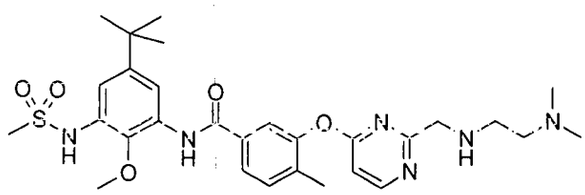
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



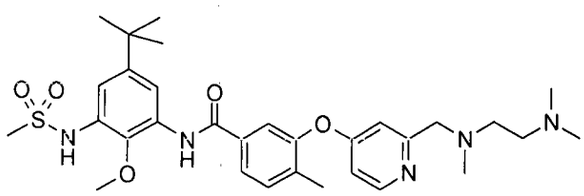
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



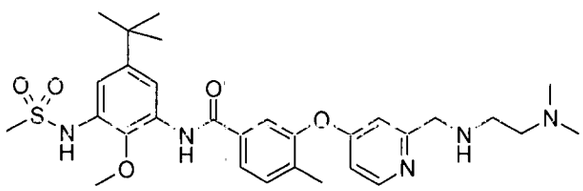
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



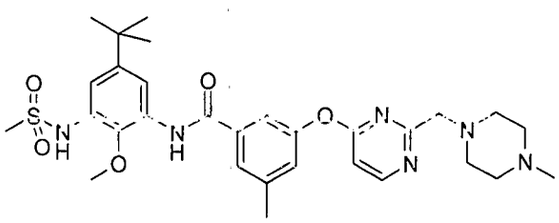
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



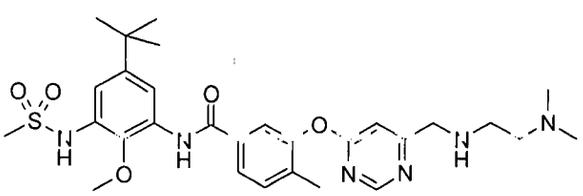
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



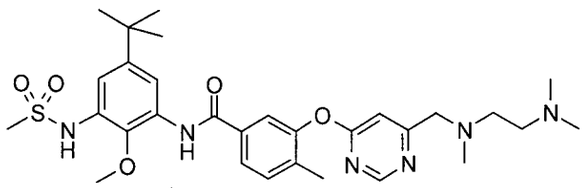
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



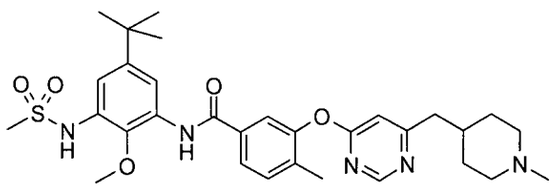
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



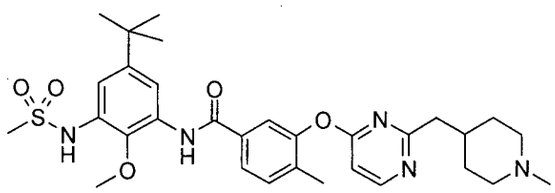
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



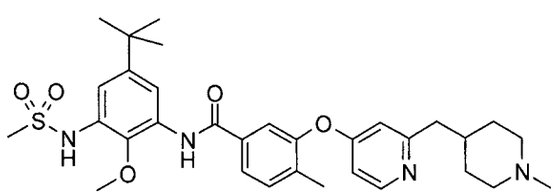
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



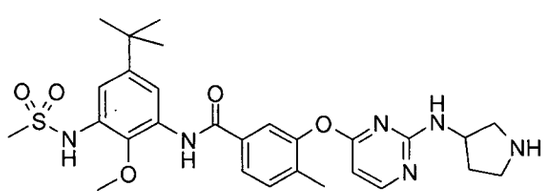
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



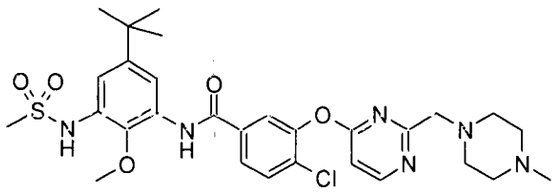
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



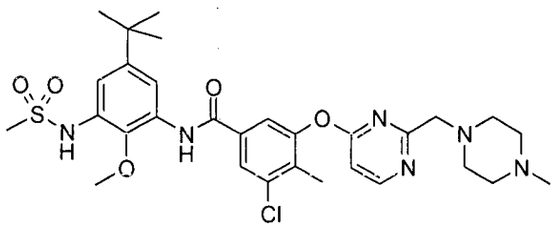
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(pirrolidin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



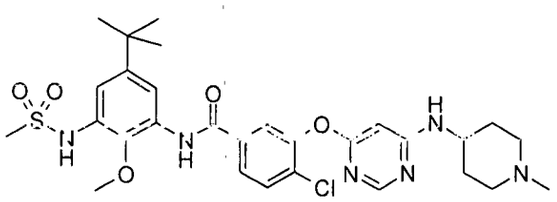
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



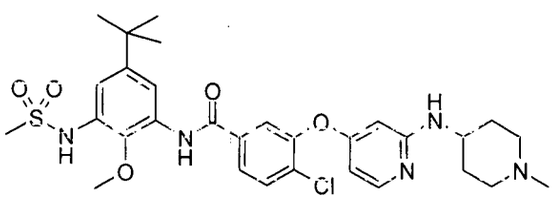
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



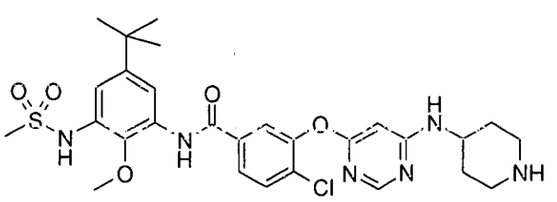
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



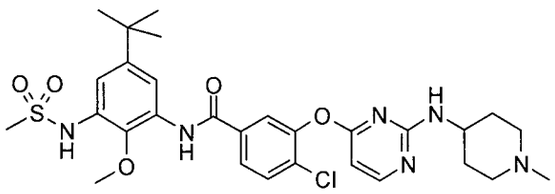
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida



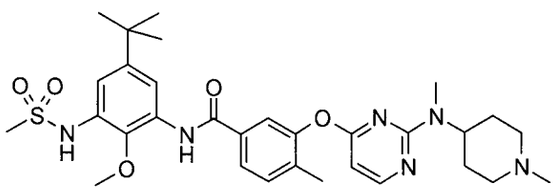
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



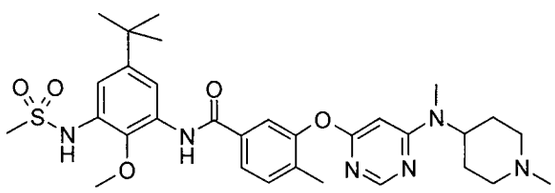
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



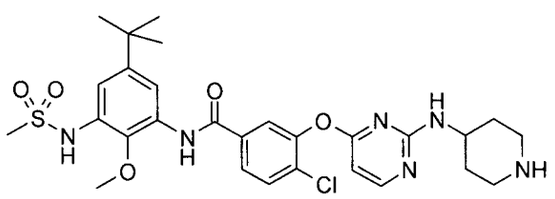
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



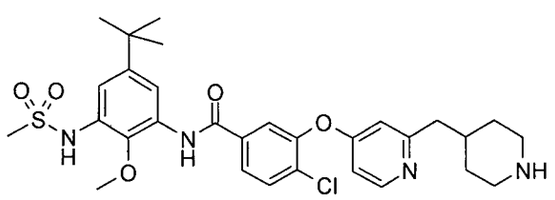
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



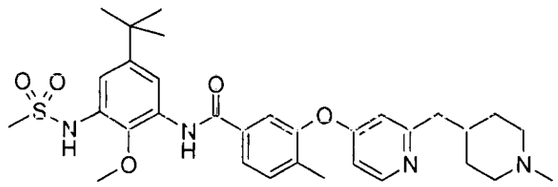
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



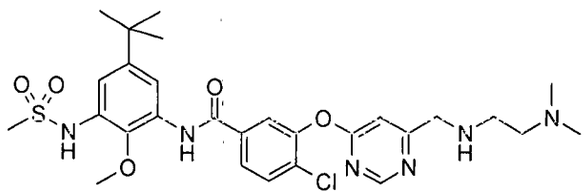
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



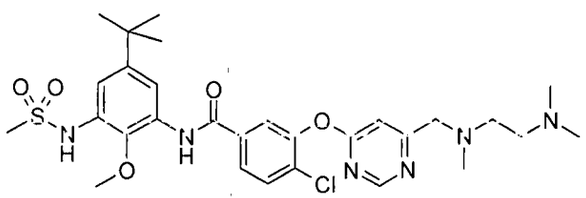
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



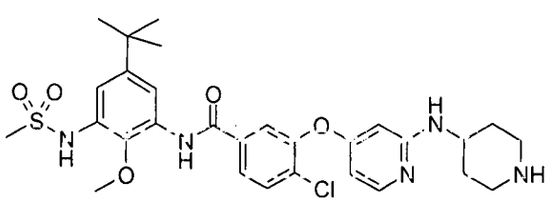
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



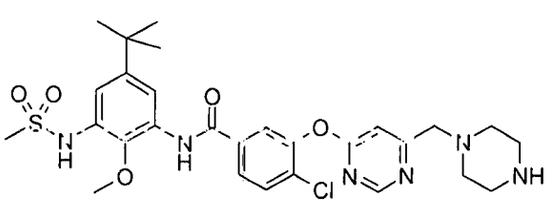
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



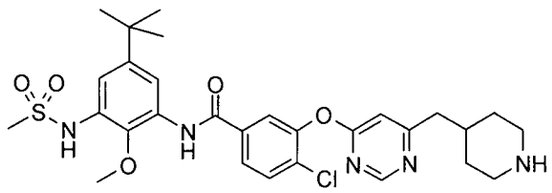
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida



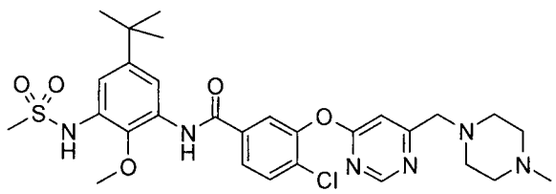
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



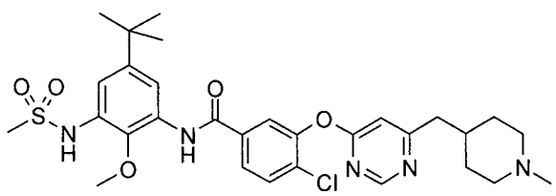
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



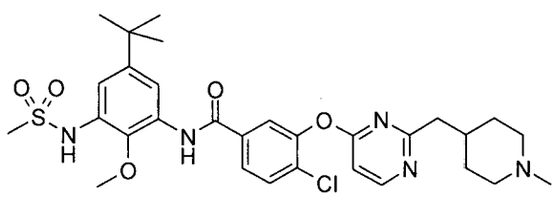
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



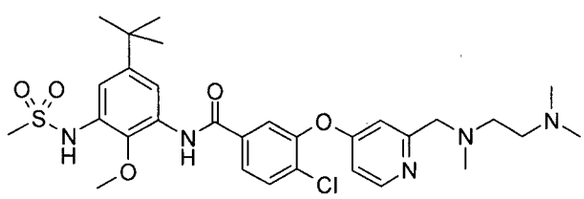
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



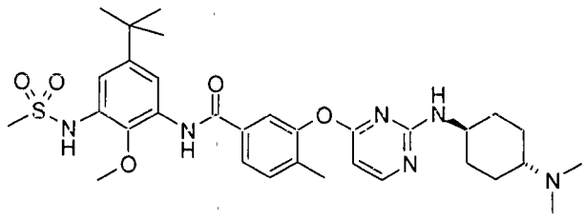
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



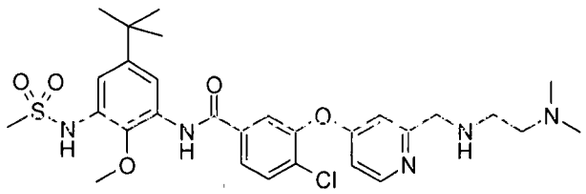
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-benzamida



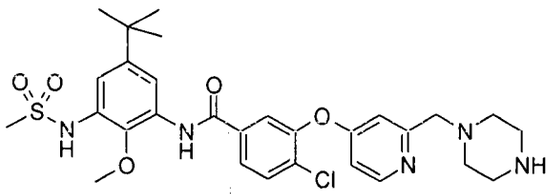
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(*trans*-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



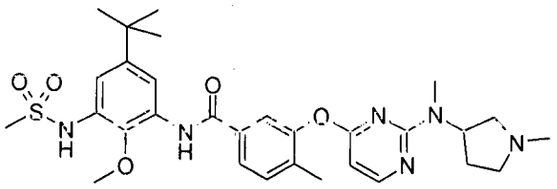
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



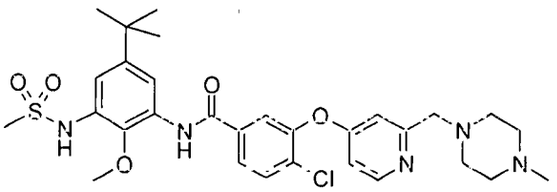
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



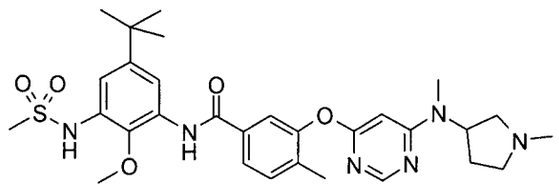
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



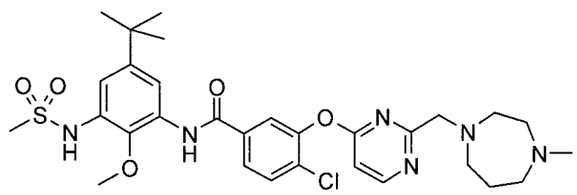
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



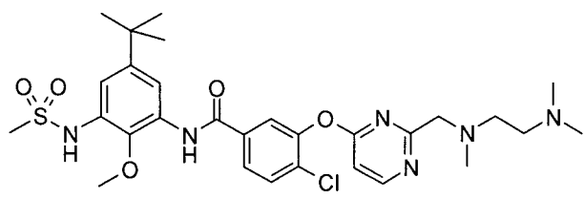
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



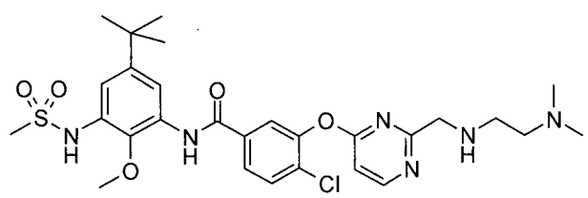
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



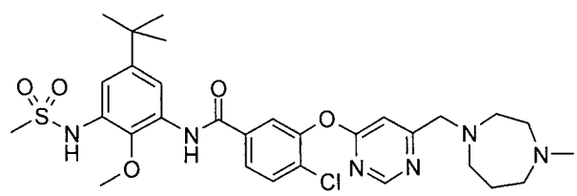
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



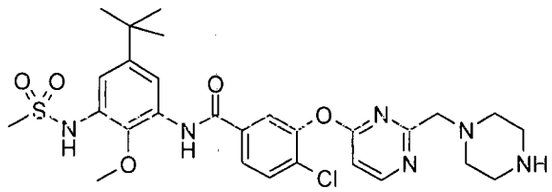
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



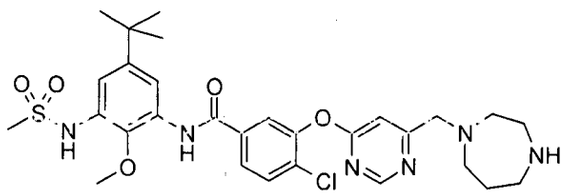
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



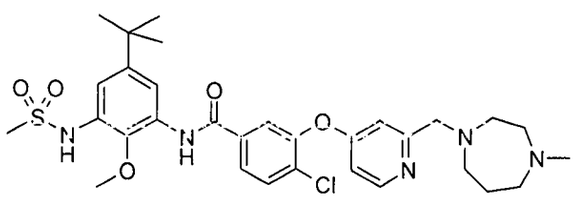
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



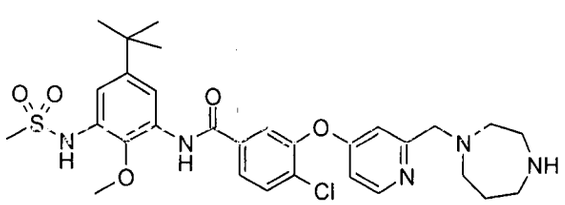
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



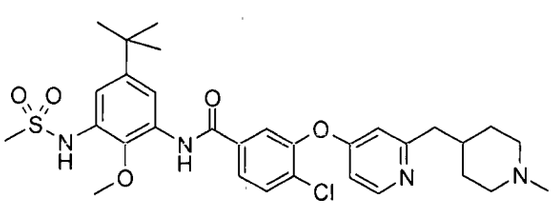
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



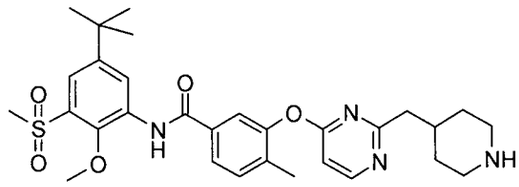
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



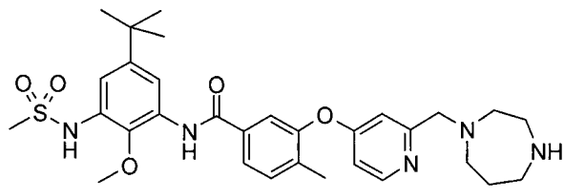
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



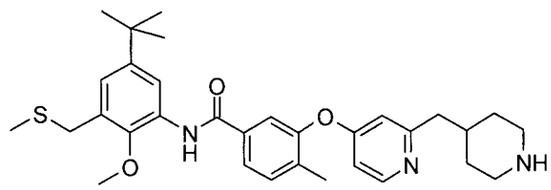
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



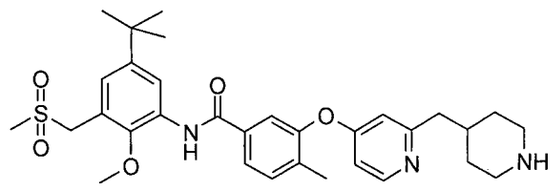
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



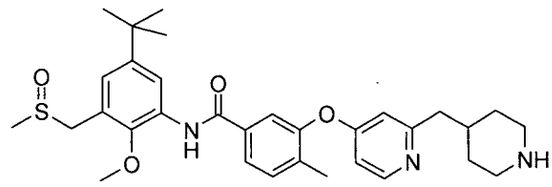
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



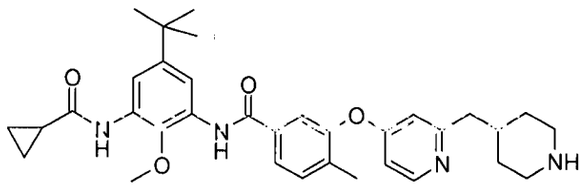
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



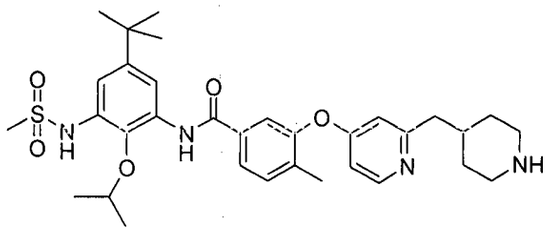
- N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



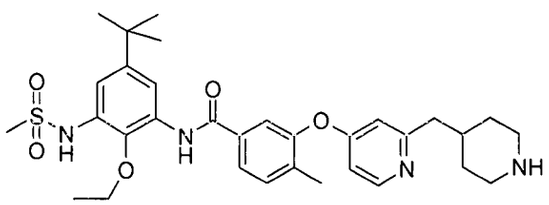
- N-[5-terc-butil-3-(ciclopropancarbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



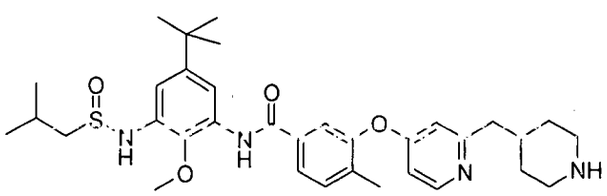
- N-(5-terc-butil-2-isopropoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



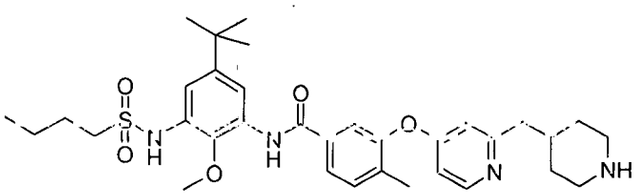
- N-(5-terc-butil-2-etoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



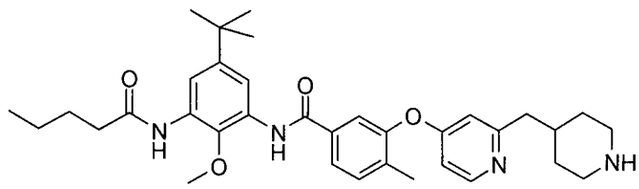
- N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(2-metil-propan-1-sulfinilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



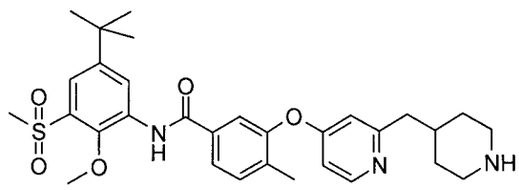
- N-[3-(butan-1-sulfonilamino)-5-terc-butil-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



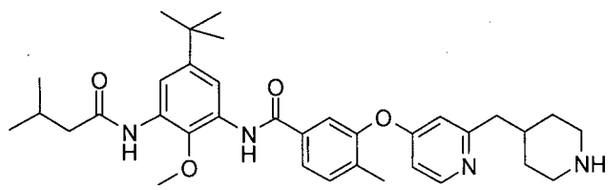
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pentanoilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



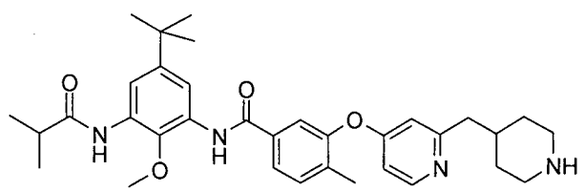
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



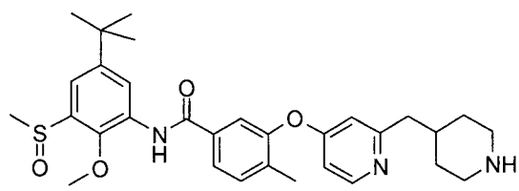
- N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-metil-butirilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



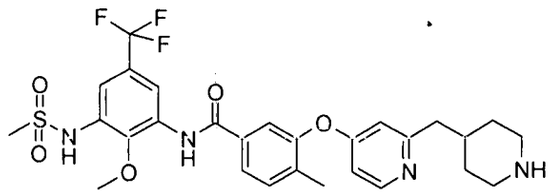
- N-(5-terc-butil-3-isobutirilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



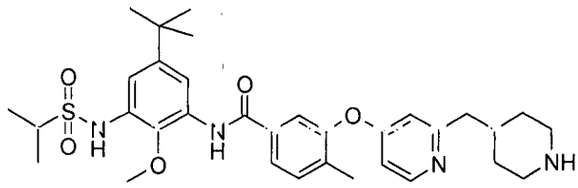
- N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



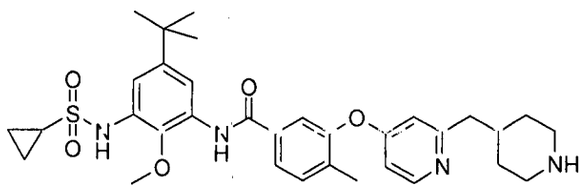
- N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



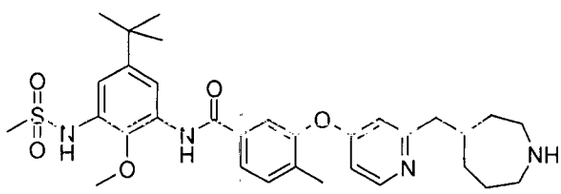
- N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



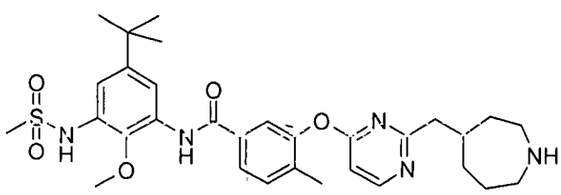
- N-(5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



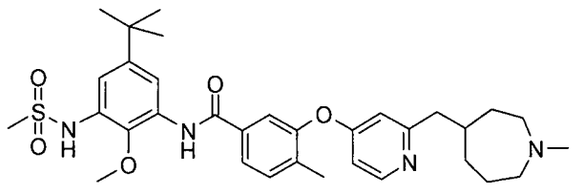
- 3-(2-azepan-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



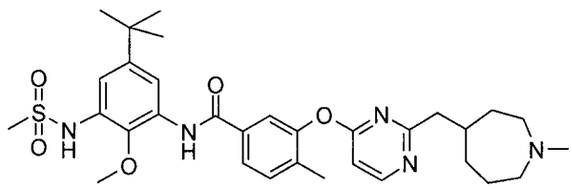
- 3-(2-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



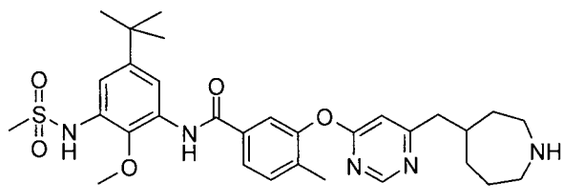
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



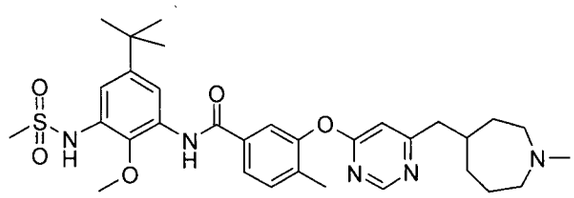
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



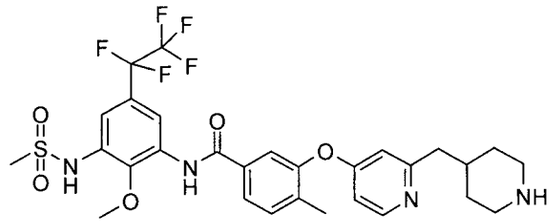
- 3-(6-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



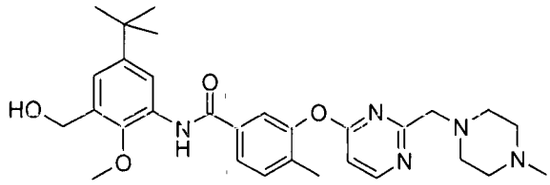
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



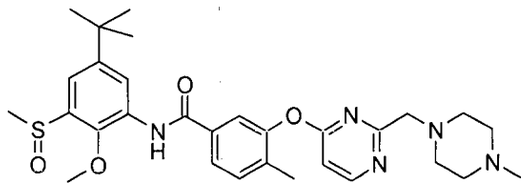
- N-(3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



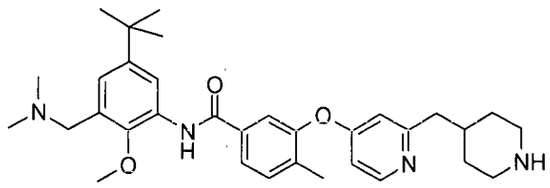
- N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



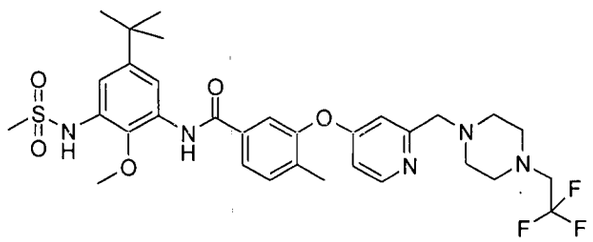
- N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



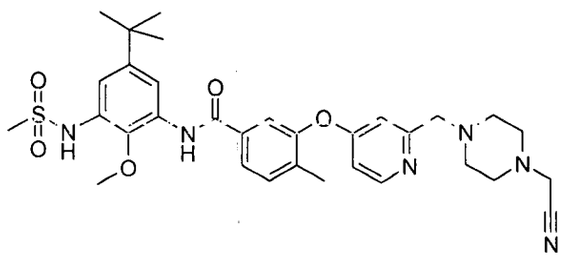
- N-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



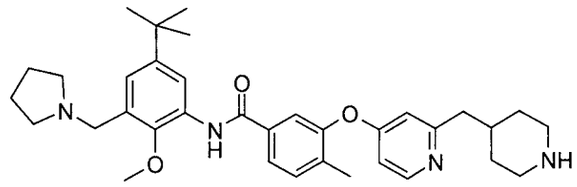
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



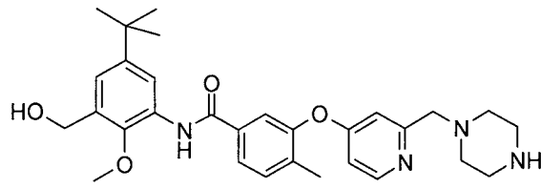
- N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-cianometil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



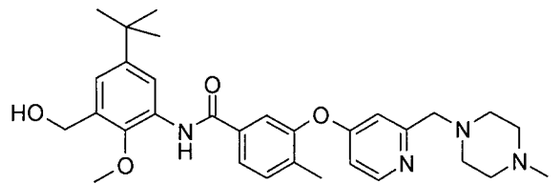
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



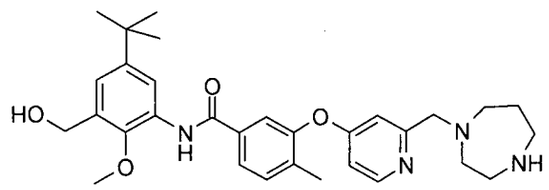
- N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



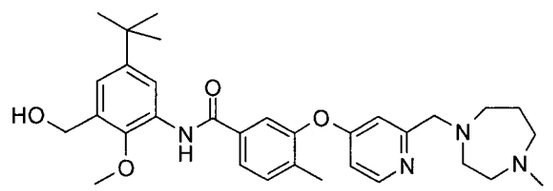
- N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



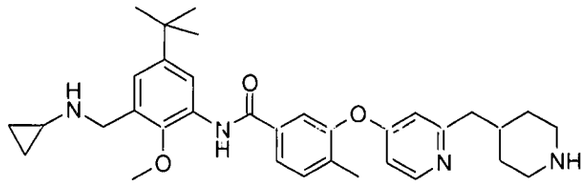
- N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



- N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



- N-(5-terc-butil-3-ciclopropilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

En lo que sigue se definen con mayor detalle términos y expresiones que se utilizan en lo que antecede y en lo que sigue para la descripción de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente, significa que uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos en un átomo determinado (de un grupo / de un radical) por un átomo (un grupo / un radical) seleccionado de un grupo determinado, siempre que la valencia posible del átomo correspondiente no se supere y la sustitución lleve a un compuesto estable.

La denominación halógeno designa un átomo seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br e I.

La denominación alquilo C_{1-n}, en donde n puede poseer un valor de 2 a 18, significa un grupo hidrocarbonado con 1 a n átomos de C saturado, ramificado o no ramificado. Ejemplos de grupos de este tipo abarcan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc.-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, etc.

La denominación alquenilo C_{2-n}, en donde n puede poseer un valor de 2 a 18, significa un grupo hidrocarbonado con 1 a n átomos de C saturado, ramificado o no ramificado. Los ejemplos de tales grupos comprenden etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término alquinilo C_{2-n}, en donde n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado con 2 a n átomos de C, ramificado o no ramificado, o un triple enlace CC. Ejemplos de grupos de este tipo comprenden etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

El término alcoxi C_{1-n} o alquiloxi C_{1-n} designa un grupo alquil C_{1-n}-O, en donde alquilo C_{1-n} está definido como antes. Ejemplos de grupos de este tipo abarcan metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, terc.-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

El término alquil C_{1-n}-carbonilo designa un grupo alquil C_{1-n}-C(=O), en donde alquilo C_{1-n} se define como con anterioridad. Los ejemplos de tales grupos

comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, iso-pentilcarbonilo, neo-pentilcarbonilo, terc-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, iso-hexilcarbonilo, etc.

El término cicloalquilo C_{3-n} designa un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico con 3 a n átomos de C, en donde n representa 4 a 15, con preferencia 8. Los ejemplos de tales grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. Con preferencia, el término cicloalquilo C_{3-7} comprende grupos monocíclicos saturados. De modo correspondiente, heterocicloalquilo C_{3-n} designa grupos saturados mono-, bi- o espirocarbocíclicos con 3-15, con preferencia 3-8 átomos de C y al menos un heteroátomo está seleccionado de N, O o S en el anillo.

El término cicloalquiloxi C_{3-n} designa un grupo cicloalquil C_{3-n}-O, en donde cicloalquilo C_{3-n} está definido como antes. Ejemplos de grupos de este tipo abarcan ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, etc.

El término cicloalquenilo C_{5-n} designa un grupo cicloalquilo C_{5-n}, que se define como con anterioridad y tiene adicionalmente al menos un enlace doble C=C insaturado.

El término cicloalquil C_{3-n}-carbonilo designa un grupo cicloalquil C_{3-n}-C(=O), en donde cicloalquilo C_{3-n} se define como con anterioridad. n es preferentemente 7.

El término heterocicloalquil C_{3-n}-carbonilo designa un grupo heterocicloalquil C_{3-n}-C(=O), en donde heterocicloalquilo C_{3-n} se define como con anterioridad. n es preferentemente 7.

El término cicloheteroalquilo C_{3-n} designa un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico con 3-m a n-m átomos de C, en donde n representa 4 a 12 átomos de C y m representa 1 a 3 heteroátomos, de modo independiente entre sí, están seleccionados de NR^N, O, S, SO y SO_2, que adicionalmente puede contener un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos comprenden aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidro-piranonilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinonilo, Con preferencia, el término cicloheteroarilo C_{3-7} comprende grupos monocíclicos saturados con uno o dos heteroátomos.

El término arilo designa átomos de carbono aromáticos. Con preferencia, en el marco de la invención, es arilo C_{5-10}, Los ejemplos preferidos son fenilo y naftilo,

El término heteroarilo designa anillos de carbono aromáticos con al menos un heteroátomo en el anillo seleccionados de N, O y S. Con preferencia, en el marco de la invención, es heteroarilo C_{5-10}, Los ejemplos preferidos son piridina, pirimidina.

El término tri-(alquil C_{1-4})sililo comprende grupos sililo que presentan grupos alquilo iguales o dos o tres diferentes grupos alquilo.

El término di-(alquil C_{1-4})amino comprende grupos amino que presentan iguales o dos diferentes grupos alquilo.

El término N-heterocicloalquilo designa un anillo carbocíclico saturado que presenta al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y adicionalmente puede presentar otros grupos de nitrógeno, átomos de O y/o S en el anillo. Los ejemplos de tales grupos N-heterocicloalquilo son pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina y morfolina.

En caso de que en grupos, por ejemplo en R^1, R^2, R^3 o R^4, los radicales alquilo presentes puedan estar sustituidos, por ejemplo fluorados, entonces esto no comprende sólo radicales alquilo en los grupos que son directamente alquilo, sino también otros significados que presentan radicales/fragmentos de alquilo como, por ejemplo alquiloxi, alquilcarbonilo, alcoxialquilo, etc. De esta manera, por ejemplo R^1, R^2, R^3 o R^4 en el significado alquiloxi, en donde los radicales alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados, también pueden ser difluorometoxi y trifluorometoxi. Lo mismo rige para radicales/fragmentos de alquilo, en los que un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo, por ejemplo, O o S, o un grupo, por ejemplo, NR^N, CO o SO_2, que comprende, por ejemplo en el significado de hidroxi-alquilo C_{1-3}, en donde en radicales alquilo un grupo CH_2 puede estar reemplazado por CO, también carboxi, carboximetilo, hidroximetilcarbonilo, carboxietilo, hidroximetilcarbonil-metilo y hidroxietilcarbonilo.

La escritura usada previa y posteriormente, en la que en un grupo fenilo un enlace de un sustituyente está representado hacia la mitad del anillo fenilo, significa que, siempre que no se indique otra cosa, este sustituyente puede estar unido en cualquier posición del anillo fenilo que lleva un átomo de H.

Todos los elementos/átomos mencionados en el presente documento, incluyendo los que son componentes de un grupo, comprenden todas las formas isotópicas estables del correspondiente elemento. De esta manera, por ejemplo, la mención del átomo/elemento hidrógeno además del hidrógeno en sí también es el isótopo estable deuterio.

Tal como se mencionó al comienzo, los compuestos según la invención de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la enzima p38 MAP-quinasa.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se pueden examinar, por ejemplo, tal como sigue:

La inhibición de la transferencia de señales mediada por la p38 MAP-quinasa se puede comprobar, por ejemplo, por medio de un ensayo enzimático. En este caso, se cuantifica la cantidad de un sustrato fosforilado por la quinasa. El ensayo se realiza de la siguiente manera:

Ensayo enzimático:

La reacción de la quinasa se lleva a cabo en presencia de HEPES (20 mM, pH 7), MgCl2 (10 mM), DTT (1 mM) y TWEEN20 (0,01%). Primero se disponen en un recipiente de reacción dimetilsulfóxido o inhibidor (concentración final: 1 µM) disuelto en dimetilsulfóxido. Luego se añade la p38 MAP-quinasa activada (concentración final 1 nM) y se incuba la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Luego se añade una mezcla de sustrato (ATF2 rotulado con GST) y ATP y se incuba todo junto durante otra hora (concentración final ATP: 100 µm; concentración final ATF2: 10 nm).

La concentración de ATF2 fosforilado se cuantifica por emisión de luz inducida por quimioluminiscencia. Para ello, se añade a la mezcla de reacción una perla donante de glutatión (concentración final: 5 µg/ml), que se une al glutatión en el ATF2, y anticuerpos fosfo-ATF2 (concentración final: 3 nM; este une el grupo fosfato añadido por reacción de quinasa) al que se une una perla aceptora de proteína A (concentración final: 5 µg/ml). Estos componentes se disuelven en un tampón que contiene 20 mM de HEPES pH 7,0, 200 mM de NaCl, 80 mM de EDTA y 0,3% de BSA. Esta mezcla de reacción se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Si estas dos perlas entran en proximidad espacial, se emite luz visible que se mide en un fotómetro a 520-620 nm.

Evaluación:

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, se calcula en qué porcentaje se inhibe la actividad de la quinasa con una

concentración fija de inhibidor de 1 µM. La actividad máxima se determina, en este caso, por medio de la quinasa no inhibida. La actividad mínima o la actividad secundaria no específica se calcula por medio de una preparación de reacción sin quinasa. Los compuestos según la invención de la fórmula general I muestran, por ejemplo, valores de inhibición de >50%, con preferencia de >90%.

En la tabla 2, se resume la magnitud de la inhibición de la enzima p38 MAP-quinasa –determinada como se describió más arriba- mediada por los compuestos según la invención que se representan en el punto "Preparación de los compuestos finales".

Tabla 2. Acción inhibidora de los compuestos de la fórmula general I según la invención sobre la enzima p38 MAP-quinasa con una concentración de inhibidor de 1 µM

Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM
1	90,8	5(11)	98,4	5(47)	97,3	8(23)	97,8
2	97,7	5(12)	96,6	5(48)	99,4	8(24)	92,4
3	98,1	5(13)	98,2	5(49)	99,2	8(25)	98,6
3(1)	97,0	5(14)	98,5	5(50)	99,6	8(26)	97,7
4	97,7	5(15)	96,0	5(52)	99,5	8(27)	98,4
4(1)	96,8	5(16)	98,9	5(53)	97,0	8(28)	81,8
4(2)	94,3	5(17)	98,2	5(54)	99,7	8(29)	89,0
4(3)	96,3	5(18)	98,7	5(55)	99,6	8(30)	91,3
4(4)	97,5	5(19)	99,7	6	34,4	8(31)	36,5
4(5)	97,4	5(20)	99,5	7	95,6	8(32)	92,6
4(6)	98,0	5(21)	99,9	7(2)	96,3	8(33)	97,1
4(7)	98,6	5(22)	35,7	7(3)	98,8	8(34)	99,3
4(8)	98,6	5(23)	98,3	7(4)	96,1	8(35)	98,6
4(9)	98,6	5(24)	97,9	7(5)	98,5	8(36)	82,6
4(10)	100	5(25)	97,6	8	95,0	8(37)	91,3
4(11)	99,1	5(26)	97,6	8(1)	55,9	8(38)	96,8
4(12)	95,8	5(27)	99,2	8(2)	96,7	8(39)	98,9
4(13)	96,3	5(28)	99,0	8(3)	95,2	9	93,4
4(14)	99,4	5(29)	99,0	8(4)	66,0	9(1)	99,9
4(15)	99,6	5(30)	99,0	8(5)	95,8	9(2)	98,5

Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM
4(16)	99,4	5(31)	99,4	8(6)	98,7	10	99,6
4(17)	98,7	5(32)	97,9	8(7)	94,1	11	99,2
4(18)	99,0	5(33)	99,2	8(9)	98,4	11(1)	99,4
4(19)	98,6	5(34)	99,1	8(10)	98,9	11(2)	95,4
4(20)	95,6	5(35)	98,3	8(11)	96,7	11(3)	99,5
5	99,0	5(36)	99,3	8(12)	97,0	11(4)	95,1
5(1)	96,8	5(37)	99,3	8(13)	96,8	12	97,5
5(2)	93,2	5(38)	98,8	8(14)	91,1	12(1)	99,4
5(3)	95,0	5(39)	99,4	8(15)	95,9	12(2)	98,7
5(4)	45,3	5(40)	99,5	8(16)	98,7	12(3)	99,6

Tabla 2 (continuación).

Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM	Ejemplo	%de acción inhibidora con 1 µM
5(5)	98,3	5(41)	99,6	8(17)	96,7	12(4)	99,3
5(6)	98,3	5(42)	99,5	8(18)	98,6	12(5)	99,5
5(7)	97,8	5(43)	98,6	8(19)	97,0	12(6)	99,6
5(8)	98,9	5(44)	93,2	8(20)	99,4	12(7)	99,8
5(9)	96,5	5(45)	99,6	8(21)	98,5	13	98,2
5(10)	94,6	5(46)	99,6	8(22)	98,3	13(1)	97,0

Indicaciones

De acuerdo con la capacidad de inhibir la actividad de la p38 MAP-quinasa, son apropiados los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables en principio para tratar y/o tratar preventivamente todos aquellos estados o enfermedades que son influidos por una inhibición de la actividad de la p38 MAP-quinasa. Los compuestos según la invención son apropiados, por ejemplo, para mejorar un nivel de citoquina anormal mediado por la p38 MAP-quinasa, en especial para regular una sobreproducción de las citoquinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF-α. Por ello, los compuestos según la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en especial en caso de enfermedades de las vías aéreas, enfermedades o trastornos gastrointestinales, enfermedades inflamatorias (en especial de las vías aéreas, de las articulaciones, la piel o los ojos), enfermedades autoinmunes, trastornos destructivos de los huesos, trastornos proliferativos, trastornos de la angiogénesis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas y enfermedades virales, así como enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Se ha de mencionar preferentemente la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas o pulmonares que están acompañadas de una incrementada producción de mucosa, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías aéreas tales como, por ejemplo, bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis alérgica o no alérgica o sinusitis, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del granjero,

vías aéreas hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrico, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de disnea aguda del adulto), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o penmonía intersticial provocada por causas como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial provocada por insuficiencia cardíaca, radiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis y déficit de alfa 1-antitripsina.

Además, se ha de mencionar con preferencia el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal como, por ejemplo, alteraciones agudas o crónicas en caso de inflamación de la vejiga biliar, enfermedad de Morbus, colitis ulcerosa, pseudopópipos inflamatorios, pólipos juveniles, colitis quística profunda, neumatosis cistoide intestinal, enfermedades de las vías biliares y vejiga biliar, por ejemplo, cálculos biliares y conglomerados, enfermedades inflamatorias de las articulaciones como artritis reumatoidea o enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, psoriasis) y los ojos.

Además, se han de mencionar con preferencia la prevención y el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central o periférico como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica, estados de dolor agudos y crónicos, así como lesiones del cerebro provocada por ataque apopléjico, hipoxia o traumatismo cerebra.

Los compuestos según la invención, incluyendo sus sales fisiológicamente tolerables, son especialmente apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial EPOC y asma.

Combinaciones

Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general I según la invención se pueden usar solos o en combinación con otros principios activos según la invención de la fórmula I. Eventualmente, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en combinación con uno o varios otros principios farmacológicamente activos. Para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, se pueden usar los compuestos de la fórmula general I según la invención solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para las vías aéreas como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica (por ejemplo, ambroxol, N-acetilcisteína, inhibidores de EGFR), broncolítica (por ejemplo, tiotropio o ipratropio o fenoterol, salmeterol, salbutamol) y/o antiinflamatoria [por ejemplo, teofilinas o glucocorticoides (como, por

ejemplo, prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, dexametasona, betametasona), inhibidores del receptor de leucotrienos o inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, antihistamínicos, inhibidores de PDE4 (como, por ejemplo, enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram)]. Además, estos compuestos se pueden combinar con sustancias antiinflamatorias no esteroides ("NSAID"; tales como, por ejemplo, ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib), agonistas de dopamina, estatinas, principios activos antivirales como abacavir, inhibidores de PI3-quinasa, inhibidores de MRP4, antagonistas de PAF y agentes antiproliferativos (por ejemplo, metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, prograf)). Las combinaciones que contienen uno o varios de los compuestos antes mencionados se pueden emplear juntos o sucesivamente para la administración simultánea, secuencial o separada. La administración de estos compuestos, sola o en combinación con otros principios activos puede tener lugar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o transdérmica o por vía oral, siendo especialmente adecuados para la inhalación las formulaciones aerosol.

Para el tratamiento de enfermedades en el ámbito del tracto gastrointestinal los compuestos según la invención de la fórmula general I se puede administrar igualmente solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o sobre las secreciones. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

Además, los compuestos según la invención se pueden usar en la terapia tumoral en combinación con terapéuticos antitumorales, por ejemplo, en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblastina), con compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas hormonales (por ejemplo, tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones), anticuerpos, etc. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

Formas de administración

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente en el tratamiento o la profilaxis depende habitualmente del compuesto a administrar, del paciente, del tipo y de la gravedad de la enfermedad o estado y del tipo y frecuencia

de la administración, y se encuentra en la discreción del médico que lo trata. Convenientemente, la dosificación con administración inhalativa puede estar en el rango de 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia 0,01 a 10 mg/kg, y con administración oral, en el rango de 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia 0,01 a 10 mg/kg, en cada caso 1 a 4 x día. Para ello, se pueden incorporan los compuestos de la fórmula I preparados según la invención eventualmente en combinación con otras sustancias activas junto con uno o varios excipientes, conservantes y/o diluyentes usuales inertes, por ejemplo, con glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, dextrano, almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, sorbita, manita, xilita, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, cloruro de sodio, carbonato de calcio, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa, sustancias con contenido de grasa como grasa sólida o sus mezclas apropiadas, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, benzoato de sodio, sustancias tensioactivas como lecitina de soja, ácido oleico, polisorbato o polivinilpirrolidona en preparaciones galénicas usuales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, emulsiones, polvos o aerosoles para inhalación. Para preparar los aerosoles de inhalación con contenido de gas propelente, se usan gases propelentes o mezclas de gases propelentes tales como, por ejemplo, n-propano, n-butano, isobutano, hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano [por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (TG134a)], propano [por ejemplo, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (TG227)], butano, ciclopropano o ciclobutano.

La dosis para los participantes en la combinación precedentemente recogidos asciende en este caso convenientemente a 1/5 de la dosificación más baja habitualmente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada.

Por lo tanto, otro objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo en combinación con al menos uno de los principios activos precedentemente descritos como participantes en la combinación para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados sobre los que se puede influir por inhibición de la enzima p38-quinasa. En este caso, se trata preferentemente de una enfermedad de las vías

aéreas, en especial de una de las enfermedades o estados antes enumerados, muy especialmente de EPOC o asma.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención, o de una sal fisiológicamente compatible del mismo, en combinación con otro principio activo puede realizarse simultáneamente o de forma desplazada en el tiempo, pero especialmente próximos en el tiempo. En el caso de un uso simultáneo, los dos principios activos son administrados juntos al paciente; en el caso de un uso desplazado en el tiempo, los dos principios activos son administrados sucesivamente al paciente en un espacio de tiempo de menos o igual a 12, en especial de menos o igual a 6 horas.

Por consiguiente, otro objeto de esta invención se refiere a un medicamento que presenta un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, así como al menos uno de los principios activos descritos precedentemente como participantes en la combinación, eventualmente junto a uno o varios excipientes, conservantes y/o agentes diluyentes inertes.

El compuesto según la invención o una sal de tolerancia fisiológica y el otro principio activo por combinar pueden estar presentes juntos en una forma de dosificación, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un polvo o aerosol para inhalación o separados en dos formas de dosificación iguales o diferentes, por ejemplo, como el llamado kit-of-parts.

Sección experimental

Síntesis general

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse según los procedimientos de preparación explicados con mayor detalle en lo que sigue. Los compuestos pueden obtenerse preferentemente según los procedimientos de preparación según la invención explicados con mayor detalle en lo que sigue.

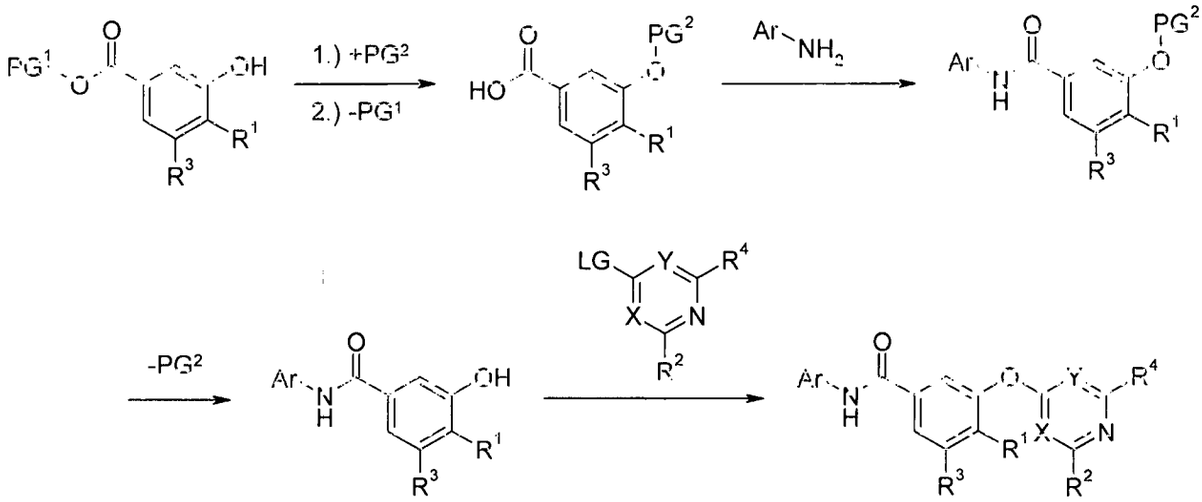
La preparación de compuestos de la fórmula general I se puede llevar a cabo según las estrategias representadas en los esquemas 1 y 2; R^1 a R^4, X e Y tienen el significado definido previa y posteriormente, Ar representa el anillo fenilo sustituido con R^5, R^6 y R^7, PG^1 es un grupo protector de ácido carboxílico (ver la posterior descripción de grupos protectores), PG^2 es un grupo protector de fenol y LG representa un grupo saliente como halógeno, alquil C_{1-4}-oxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, ariloxi, alquil C_{1-4}-sulfoniloxi,

trifluorometilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, nitro, ciano, alquil C_{1-4}-sulfanilo, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo o arilsulfonilo o un grupo $B(OH)_2$, BF_3K, $B(Oalquilo\ C_{1-4})_2$ o $B(OCMe_2CMe_2O)$. Las dos estrategias comprenden las mismas transformaciones en los correspondientes grupos funcionales, pero en orden modificado; por ello, a continuación se describe cada una de las transformaciones sólo para la secuencia representada en el esquema 1.

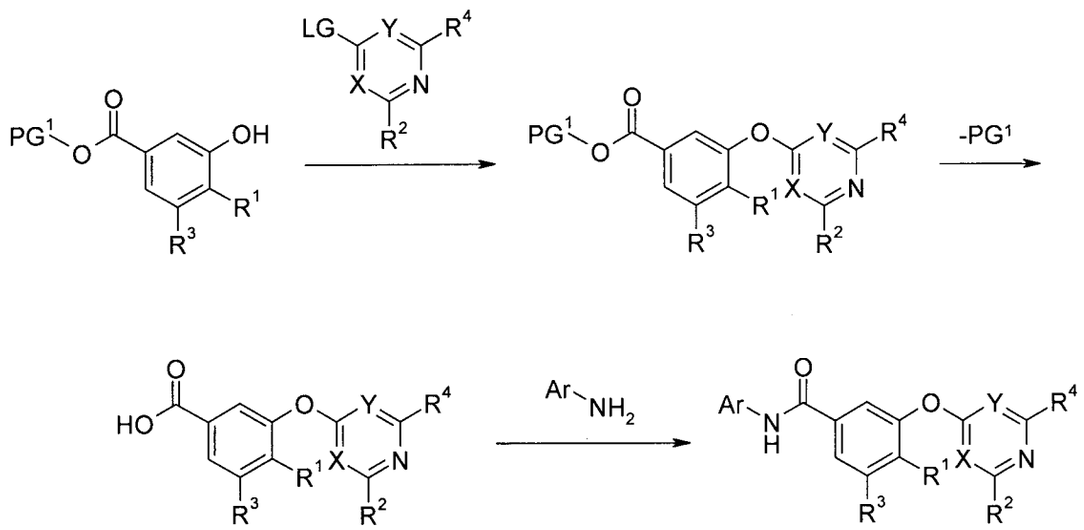
La estrategia de síntesis 1 parte de derivados de ácido 3-hidroxi-benzoico que están descritos en la literatura o que se pueden preparar análogamente a estructuras afines conocidas sin más por el especialista. La primera etapa de reacción en la estrategia de síntesis 1 es la conversión del grupo OH fenólico en un derivado protegido, OPG^2. Los grupos protectores apropiados para el grupo OH de fenoles, su preparación y la desprotección están representados a continuación y se pueden usar aquí de forma análoga; de esta manera, aquí, por ejemplo, metilo, bencilo, alilo, 4-metoxibencilo y metilsulfonilo se usan como grupo protector. A continuación, se elimina el grupo protector PG^1 de la funcionalidad de ácido carboxílico, para hacer reaccionar el ácido libre con el componente de amina, $Ar\text{-}NH_2$, en una reacción de enlace de amida. La liberación de ácidos carboxílicos se describe a continuación y se puede realizar aquí de manera correspondiente. El enlace de amida se realiza después de la conversión del grupo ácido carboxílico en una forma activada de él, como, por ejemplo, un fluoruro, cloruro, bromuro, cianuro, imidazolida de acilo (N-acilado), un éster, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetiléster, viniléster, feniléster, pentafluorofeniléster, 4-nitrofeniléster, succinil-N-oxi-éster, triaziniléster o arilotriazol-1-oxi-éster, o un tioéster como, por ejemplo, metilsulfanilcarbonilo y fenilsulfanilcarbonilo, Los anhídridos mixtos del ácido carboxílico con çsteres de ácido carbónico, por ejemplo, derivados del éster de ácido isobutilcarbónico, u otros grupos salientes como, por ejemplo, dimetilaminocarboniloxi, pirrol-1-ilcarboniloxi, piperidin-1-il-carboniloxi, morfolin-4-ilcarboniloxi, trimetilcarbamimidoiloxi, N,N,N',N'-tetrametil-uronilo, N,N'-diciclohexil-uronilo, diisopropoxi-fosforiloxi, di-(dimetilamino)fosforiloxi y dipirrolidin-1-il-fosforiloxi, también son formas activadas apropiadas del ácido carboxílico para el acoplamiento con una amina. Los compuestos acilados activados mencionados se preparan en una etapa de reacción separada o in situ preferentemente en función de su estabilidad. De esta manera, por ejemplo, el cloruro de ácido se obtiene por tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo o cloruro de oxalilo eventualmente en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida en diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tolueno, benceno,

tetrahidrofurano, éter o sin disolventes en un exceso de reactivo de cloración a temperaturas de entre -20 y 120 °C o la imidazolida por reacción del ácido carboxílico con carbonildiimidazol en diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o 1,4-dioxano a temperaturas de entre 20 y 120 °C. Los reactivos que son apropiados para la activación in situ de ácidos carboxílicos son, por ejemplo, N,N'-diisopropil-carbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), anhídrido de ácido n-propilfosfónico, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzo-triazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidin-1-il-fosfonio (PyBOP). La reacción de unión de amida se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tales como, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, benceno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidinona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o mezclas de ellos. Se pueden emplear alcoholes, por ejemplo, metanol, Etanol o isopropanol, o agua en algunos casos asimismo como disolvente o codisolvente. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina, piridina, imidazol, diisopropiletilamina o carbonato de potasio y eventualmente un aditivo, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxibenzotriazol, a temperaturas de entre -20 y 120 °C, pero con preferencia de entre 0 y 80 °C.

Esquema 1: Estrategia de síntesis 1 para la preparación de los compuestos I



Esquema 2: Estrategia de síntesis 2 para la preparación de los compuestos I



Después de eliminar el grupo protector O fenólico (para procedimiento ver a continuación) se convierte el oxígeno del fenol por reacción con un electrófilo o nucleófilo del compuesto N-heteroaromático en el correspondiente éter diarílico. En caso de reacciones con un compuesto N-heteroaromático electrofílico (LG = grupo saliente aniónico) la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición o sin catalizador. Las reacciones no catalizadas se pueden realizar particularmente bien con compuestos N-heteroaromáticos que llevan flúor, cloro, nitro, 2,2,2-trifluoroetoxi, alquil C_{1-4}-sulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, arilsulfinilo o arilsulfonilo como LG. Para ello, se desprotona el fenol con una base como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, carbonato de potasio, carbonato de cesio, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NEt_3 o $EtNiPr_2$, en un disolvente como, por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, agua, metanol, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido o mezclas de ellos y se hacen reaccionar a temperaturas de entre -20 y 180 °C, con preferencia entre 0 y 120 °C, con el electrófilo. Las reacciones también se pueden llevar a cabo bajo irradiación con microondas en un aparato de microondas. Si la electrofilia del compuesto N-heteroaromático no es suficiente para la sustitución por el componente fenólico, se puede aumentar por oxidación de un átomo de nitrógeno, que es componente del anillo aromático, en por ejemplo tolueno, diclorometano o 1,2-dicloroetano con, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno o terc-butilhidroperóxido, eventualmente en presencia de un catalizador de metal de

transición, por ejemplo, trióxido de metilrenio, por formación del correspondiente N-óxido(—N-óxido de piridina, N-óxido de pirimidina). Los N-óxidos se pueden convertir luego después de introducir el radical fenol nuevamente por reducción, por ejemplo, con Zn o Fe en ácido acético o con hidrógeno en presencia de un metal de transición como Pd/C o Rh/C, en los compuestos heteroaromáticos N-desoxigenados.

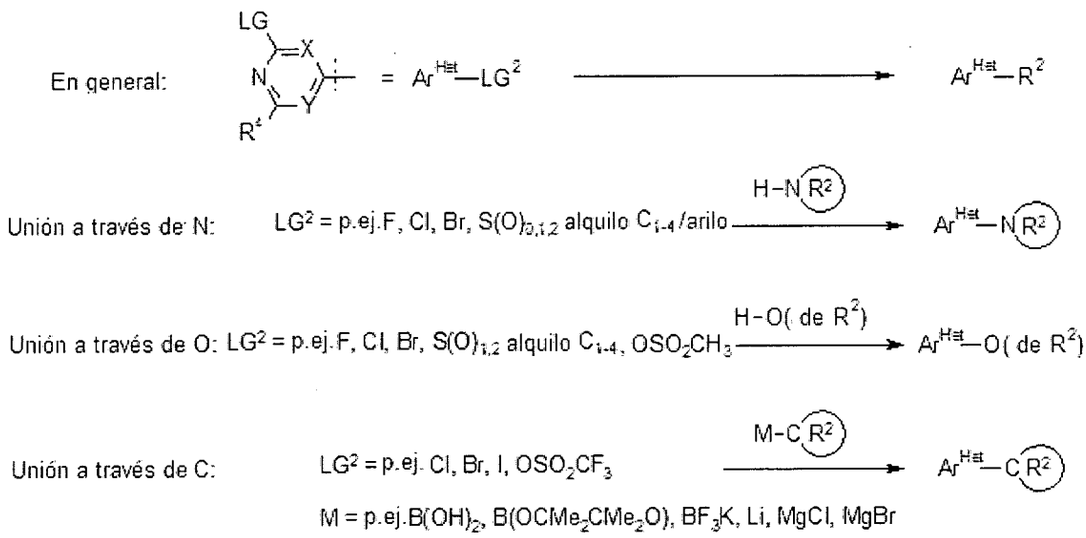
Las reacciones catalizadas se realizan preferentemente con compuestos aza-heteroaromáticos que llevan yodo, bromo, cloro, trifluorometilsulfoniloxi, mesiloxi o tosiloxi como LG. Como catalizadores son apropiados, en este caso, complejos, sales o formas elementales de Cu, Ni, Pd o Fe. En los complejos, se pueden usar fosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina, tritolilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, (2-fenilfen-1-il)-di-terc-butilfosfinas sustituidas o (2-fenilfen-1-il)-diciclohexilfosfinas, 2,2'-bis(difenilfosfinil)-1,1'-binaftilo, 1,3-diaril-imidazol- o imidazolidincarbeno, 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-diona, tienil-2-carboxilato, fosfitos, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo o benzonitrilo, o alquenos, por ejemplo, dibencilidenacetona o alilo. Como formas salinas son apropiadas, por ejemplo, fluoruros, cloruros, bromuros, trifluorometansulfonatos, trifluoroacetatos o acetatos. Las formas elementales de los metales de transición son, por ejemplo, paladio sobre carbón o nanopartículas de paladio o hierro. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base, como, por ejemplo, una de las mencionadas en la variante sin catalizador, con preferencia con NaO*t*Bu, Cs_2CO_3 o K_3PO_4, en un disolvente, como, por ejemplo tetrahidrofurano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona, entre 0 y 180 °C, con preferencia entre 20 y 120 °C.

Los acoplamientos del fenol con derivados de boro del compuesto N-heteroaromático se llevan a cabo preferentemente en condiciones oxidativas con sales de Cu (II), por ejemplo, $Cu(OCOCH_3)_2$, en presencia de tamiz molecular y trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano o benceno a 0 a 120 °C o en el microondas hasta 160 °C. Las reacciones se pueden llevar a cabo usando un cooxidante, por ejemplo, oxígeno o N-óxido de piridina, incluso con cantidades catalíticas de Cu (II).

La preparación del precursor del compuesto N-heteroaromático, R^2-Ar^{Het} (ver el esquema 3), se ejecuta en función del átomo que une los radicales Ar^{Het} y R^2 de modo diferente. Si R^2 está unido a través de un grupo amino con Ar^{Het}, se parte preferentemente de un Ar^{Het} que lleva en la posición por unir un grupo saliente LG^2, que se sustituye a través del grupo amino con el radical R^2 nucleofílicamente. Esta

reacción se puede catalizar por medio de un metal de transición, con preferencia un complejo de paladio o cobre, pero preferentemente, rige en especial para LG^2 = F, Cl, NO_2, SOalquilo C_{1-4}, SO_2alquilo C_{1-4}, sin catalizador en presencia de una base, por ejemplo, KO*t*Bu, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NEt_3 o $EtNiPr_2$, en por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidinona, agua, metanol, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido o mezclas de ellos a temperaturas de entre 0 y 180 °C, con preferencia de entre 20 y 120 °C. De modo alternativo, el radical R^2 se puede unir a través de un metal de transición, de una sal o de uno de sus complejos catalizado con el grupo Ar^{Het}; LG^2 es, en este caso, por ejemplo, Cl, Br, I, OSO_2CF_3, OSO_2Me, OSO_2Tol. Los catalizadores derivados de paladio y de cobre, por ejemplo, Pd_2(dibencilidenacetona)$_3$ combinados con (2-dimetilaminofenilfen-1-il)-di-terc-butil-fosfina, [2-(2,4,6-triisopropilfenil)fen-1-il]-diciclohexil-fosfina, 2-cloro-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3,2-diazafosfolidina o [2-(2,4,6-triisopropilfenil)fen-1-il]-di-terc-butil-fosfina o CuI combinado con 2-(isopropilcarbonil)-ciclohexanona o trans-1,2-di-(metilamino)-ciclohexano, que se emplean preferentemente en disolventes tales como tetrahidrofurano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o acetonitrilo entre 0 y 180 °C, con preferencia de entre 20 y 120 °C, son de particular preferencia.

Esquema 3: Procedimiento para la unión del radical R^2 con Ar^{Het}



En los casos en los que R^2 está unido a través de O con Ar^{Het}, se puede proceder como para la preparación de los éteres diarílicos como se representó con

anterioridad (ver los esquemas 1 y 2). El radical hidroxi también se puede incorporar aquí catalizado con un metal de transición o sin catalizador. Las condiciones de reacción designadas allí como apropiadas se pueden utilizar aquí de forma análoga (ver también para la unión de O y N: *Angew. Chem.* 2003, *115*, 5558-5607 y citas de la literatura).

Para preparar un Ar^{Het}-R^2 unido a través de C, se recurre preferentemente al acoplamiento de Ar^{Het}-LG^2, mediado por un metal de transición, en donde LG^2 representa Cl, Br, I, OSO_2CF_3, OSO_2Me u OSO_2Tol, con un C-nucleófilo de R^2. Los catalizadores apropiados pueden ser complejos del metal de transición, con preferencia Pd, Ni, Fe y Cu, con fosfinas [por ejemplo, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfinil)-1,1'-binaftilo, (2-fenil-fen-1-il)-diciclohexilfosfinas sustituidas (por ejemplo, XPhos), (2-fenil-fen-1-il)-di-terc-butilfosfinas sustituidas, trifenilfosfina, tritolilfosfina, trifurilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfinil)-ferroceno], fosfitos, imidazolcarbenos o imidazolidincarbenos 1,3-disustituidos, dibencilidenacetona, alilo o nitrilos, además pueden ser apropiadas las formas elementales del metal de transición como, por ejemplo, paladio sobre carbón o nanopartículas de Pd o Fe. Los complejos activos se preparan a menudo in situ a partir de formas salinas del metal de transición, pudiendo emplear, por ejemplo, fluoruros, cloruros, bromuros, acetatos, triflatos o trifluoroacetatos. La reacción se lleva a cabo preferentemente con un trifluoroborato, un ácido borónico o un éster de ácido borónico (acoplamiento Suzuki o de tipo Suzuki), un halogenuro de zinc (acoplamiento de Negishi o de tipo Negishi), un estananno (acoplamiento de Stille o de tipo Stille), un silano (acoplamiento de Hiyama o de tipo Hiyama), un halogenuro de magnesio (acoplamiento de Kumada o de tipo Kumada) del C por acoplar por R^2. En función de la naturaleza de las parejas de reacción electrofílicas y nucleofílicas, los aditivos como los halogenuros, por ejemplo, LiCl, KF, nBu$_4$NF, hidróxidos, por ejemplo, KOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, sales de plata, por ejemplo, Ag_2O o AgOTf, y sales de cobre, por ejemplo, CuCl, CuI o tiofencarboxilato de cobre (I) pueden ser ventajosos o incluso esenciales. El acoplamieto se lleva a cabo opcionalmente en diclorometano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, agua, acetato de etilo, alcohol, éter, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o mezclas de ellos, en donde en función del nucleófilo uno u otro disolvente es menos apropiado o directamente no apropiado. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente entre -10 y 180 °C.

Si el grupo Ar^{Het} lleva en la posición deseada un grupo carboxi o acilo, se puede estructurar también el radical R^2 a través de él. En este caso, las posibles uniones son, por ejemplo, a través de una función de amida de ácido carboxílico, en donde R^2 está unido a través de un grupo aminocarbonilo con Ar^{Het}, y un R^2 unido a través de una unidad de aminometilo. La estructura de las amidas del ácido carboxílico se describe con anterioridad y se puede usar aquí por analogía. La unión a través de una unidad de aminometilo se realiza con preferencia por aminación reductiva del Ar^{Het} acilado con una amina primaria o secundaria. Para ello se hacen reaccionar las parejas de reacción en presencia de agentes de reducción, por ejemplo, $NaBH(OCOCH_3)_3$, $NaH_3B(CN)$ o $NaBH_4$, y opcionalmente de un ácido de Lewis, por ejemplo, ácido acético o $ZnCl_2$, en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, isopropanol, agua, N,N-dimetilformamida, N-metil-pirrolidinona, acetonitrilo, tolueno, diclorometano o 1,2-dicloroetano a -10 a 100 °C. De modo alternativo, es posible el acceso a esta unión de aminometilo por reducción de la función de amida del ácido carboxílico antes mencionada. Los agentes de reducción apropiados para ello son, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borano, que se emplean con preferencia en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter, tolueno o diclorometano a -50 a 100 °C.

A continuación, se describen algunas transformaciones a partir de compuestos de la fórmula general I o compuestos afines, a través de los cuales son accesibles otras estructuras de la fórmula general I.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo amino o alquilamino, entonces se puede convertir por medio de acilación o sulfonilación en el correspondiente compuesto de acilamino o bien sulfonilamino.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo hidroxi, entonces se puede convertir por medio de acilación o sulfonilación en el correspondiente compuesto de aciloxi o bien sulfoniloxi.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo hidroxi, entonces se puede convertir por medio de alquilación en el correspondiente éter de alquilo.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo amino, entonces se puede convertir por reacción con un isocianato o cloruro de carbamoílo en el correspondiente derivado de urea.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo nitro, entonces se puede convertir por reducción en el correspondiente compuesto amino.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, entonces se puede convertir en el correspondiente ácido carboxílico.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo carboxi, entonces se puede convertir por esterificación en el correspondiente éster de ácido carboxílico.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo carboxi o éster, entonces se puede convertir en la correspondiente amida del ácido carboxílico.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un grupo carboxi o forma activada (por ejemplo, anhídrido, cloruro de ácido carboxílico) del mismo, se puede convertir entonces por medio de una reacción de degradación de C en el correspondiente derivado de amino, urea o uretano.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que contiene un grupo amino aromático / heteroaromático, entonces se puede convertir en el correspondiente cloruro, fluoruro, bromuro, cianuro, hidróxido, azida, sulfuro o tio aromático / heteroaromático por conversión del grupo amino en un grupo diazoico y posterior conversión de este con una fuente de cloruro, fluoruro, bromuro, cianuro, hidróxido, azida, sulfuro o bien tiol.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que contiene un fragmento de amino, alquilamino o dialquilamino, entonces se puede convertir en el correspondiente derivado de alquilamino, dialquilamino o trialquilamino por alquilación con un electrófilo de alquilo o por alquilación reductiva con un aldehído o cetona.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un radical Cl, Br, I, F_3CO_2SO, MeO_2SO o $TolO_2SO$ aromático / heteroaromático, entonces se puede convertir por medio de un intercambio mediado por un metal de transición de los radicales mencionados por grupos arilo, alquenilo, alquinilo o alquilo en los correspondientes derivados.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un radical Cl, Br, I, F_3CO_2SO, MeO_2SO o $TolO_2SO$ aromático / heteroaromático, entonces se puede convertir por medio de un intercambio mediado por un metal de transición de los radicales mencionados por alquiloxicarbonilo en los correspondientes ésteres de ácido carboxílico.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva un radical alquenilo, entonces se puede convertir por dihidroxilación en un compuesto portador de una unidad 1,2-dihidroxietilo de la fórmula general I.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que contiene un fragmento de 1,2-dihidroxietilo, entonces se puede convertir por separación del glicol en el correspondiente aldehído acortado.

Si se obtiene un compuesto de la estructura general I, que lleva una funcionalidad de éster de ácido carboxílico, entonces se puede convertir por reducción en el correspondiente aldehído.

La posterior acilación o sulfonilación se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados de CH_2Cl_2, benceno, clorobenceno, tolueno, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano con un correspondiente electrófilo de acilo o sulfonilo, opcionalmente en presencia de amina terciaria, una base inorgánica y/o un reactivo de deshidratación. Los reactivos usados normalmente son, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloroformiato de isobutilo, trimetilclorosilano, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluenosulfónico, PCl_3, P_2O_5, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, trifenilfosfina con CCl_4 o sus combinaciones, que opcionalmente se emplean en presencia de 4-dimetilaminopiridina y/o 1-hidroxibenzotriazol entre 0 y 150 °C, con preferencia entre 0 y 80 °C.

La posterior esterificación se lleva a cabo con el correspondiente alcohol, opcionalmente en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados de CH_2Cl_2, N,N-dimetilformamida, benceno, clorobenceno, tolueno, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o con preferencia especial, en el mismo alcohol, con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un reactivo de deshidratación. El isobutilcloroformiato, trimetilclorosilano, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, cloruro de tionilo, ácido p-toluensulfónico, N,N'-iciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, PCl_3, P_2O_5, trifenilfosfina/CCl_4 o sus combinaciones, opcionalmente en presencia de 4-dimetilaminopiridina y/o 1-hidroxibenzotriazol, pertenecen a los reactivos más usados frecuentemente. Las reacciones se realizan a -20 - 100 °C, con preferencia a 0 - 80 °C. La esterificación también se puede llevar a cabo con un electrófilo de alquilo como, por ejemplo, MeI, Me_2SO_4, BnBr o bromuro de alilo en presencia de una base, por ejemplo, CsOH, Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaOH, NEt_3.

La posterior alquilación / eterificación se lleva a cabo opcionalmente en, por ejemplo, diclorometano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano con un agente de alquilación del correspondiente halogenuro o éster del ácido sulfónico, por ejemplo, MeI, MeBr, EtBr, Me_2SO_4, BnCl, opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria o una base inorgánica a temperaturas de entre 0 y 150 °C, con preferencia entre 0 y 100 °C.

La posterior formación de una urea partiendo de una amina se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados de dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, éter, 1,2-dimetoxietano o dioxano con un isocianato o cloruro de carbamoílo, opcionalmente en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo, NEt_3 o EtN/Pr_2, o una base inorgánica, por ejemplo, K_2CO_3 o CaO, a 0 a 180 °C, con preferencia de 5 a 120 °C. La adición de aditivos como piridina o 4-dimetilaminopiridina puede ser, en este caso, ventajosa.

La posterior reducción de un grupo nitro se lleva a cabo, por ejemplo con nitrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, paladio sobre carbón, PtO_2 o níquel Raney, o con hierro o zinc en presencia de un ácido como ácido acético.

La posterior separación de un grupo alquil C_{1-4}-oxicarbonilo para la formación del ácido carboxílico libre se lleva a cabo, por ejemplo, por hidrólisis ácida o básica con HCl, ácido sulfúrico, LiOH, NaOH o KOH en un disolvente o mezcla de disolventes acuosos o alcohólicos.

El posterior intercambio de un grupo carboxi, por ejemplo, grupo ácido carboxílico o ácido carboxílico activado, por un radical nitrogenado se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de una reacción de degradación a través de la correspondiente acilazida (por ejemplo, degradación de Curtius, degradación de Hofmann). En este caso, la acilazida se obtiene, por ejemplo, por reacción de ácido carboxílico con $(PhO)_2P(O)N_3$ en presencia de una base, por ejemplo, NEt_3, $/Pr_2NEt$, piridina, 4-dimetilaminopiridina, K_2CO_3 o Cs_2CO_3, en, por ejemplo, ciclohexano, terc-butanol, tolueno, benceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o mezclas de ellos. A partir de una función de ácido carboxílico activado, por ejemplo, cloruro de acilo, anhídridos mixtos con por ejemplo, uretanos, ésteres de ácidos carbónicos o ésteres de ácidos fosfóricos, ésteres de arilo como éster de pentafluorofenilo o 4-nitrofenilo, ésteres de alquilo o ariltio, se puede obtener la acilazida después de la reacción con un nucleófilo de azida, por ejemplo, NaN_3 o Me_3SiN_3, opcionalmente en presencia de un aditivo, por ejemplo, Bu_4NBr, preferentemente en tolueno, benceno, tetrahidrofurano, éter, 1,4-dioxano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de ellos; en función de la fuente de azida, algunas de las combinaciones mencionadas son apropiadas. La acilazida se transpone -eventualmente recién por aumento de la temperatura introducida a preferentemente 60 a 140 °C- en el

isocianato que, en el caso de un disolvente inerte, se puede aislar. Por adición de agua, se obtiene la amina libre, del alcohol el correspondiente uretano y después de la adición de una amina, la correspondiente urea.

La posterior conversión de una funcionalidad reactiva de ácido carboxílico en la correspondiente amida del ácido carboxílico se logra por reacción con la correspondiente amina preferentemente en un disolvente tales como, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, mezclas de ellos o en la amina en sí, opcionalmente en presencia de una base aminada orgánica terciaria o una base inorgánica y opcionalmente con 4-dimetilaminopiridina como aditivo, a temperaturas de 0 a 180 °C, preferentemente de entre 0 y 80 °C.

La posterior conversión de un grupo amino aromático / heteroaromático se logra por diazotación del grupo amino con, por ejemplo, ácido nitroso, una fuente de nitrosonio o un equivalente como, por ejemplo, $NaNO_2$/HCl, $NOBF_4$, terc-butilnitrito o isoamilnitrito. La diazotación se lleva a cabo, por ejemplo, en diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, benceno, tolueno, cloroobenceno, tetrahidrofurano, agua, acetato de etilo, alcohol, éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o mezclas de ellos a -10 a 100 °C (las diazotaciones de grupos amino se describen, por ejemplo, en *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, *15*, 251 y las citas bibliográficas mencionadas). El posterior intercambio del grupo diazoico por un grupo ciano, un átomo de cloro o de bromo por medio de CuCN, CuCl o bien CuBr se conoce de la literatura como la reacción de Sandmeyer (ver March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Scon and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007 y citas bibliográficas). La reacción se lleva a cabo preferentemente entre -10 y 120 °C en uno de los disolventes o mezclas mencionados. El intercambio de un grupo diazoico por flúor se puede realizar por reacción del compuesto diazoico con un tetrafluoroborato alcalino o ácido tetrafluorobórico de 20 a 160 °C; esta reacción se conoce con el nombre de reacción de Schiemann. El yodo se puede incorporar por tratamiento del compuesto diazoico con un yoduro, por ejemplo, NaI, preferentemente en agua o una mezcla acuosa de disolventes de 0 a 120 °C. El intercambio diazo-hidroxi se puede lograr por reacción en presencia de agua de 0 a 180 °C. Esta reacción discurre normalmente sin otros aditivos, pero la adición de óxido de cobre o ácido fuerte puede ser ventajosa. Los radicales de mercapto o alquilsulfanilo se pueden incorporar por reacción del compuesto diazoico con disulfuros alcalinos o dialquilsulfuros a temperaturas de 0 a 120 °C; en función de las

especies de azufre por incorporar, más bien son apropiados sistemas de disolventes inertes o acuosos (ver, por ejemplo, *Synth. Commun.* 2001, *31*, 1857 y sus citas bibliográficas).

La posterior alquilación reductiva de una amina se lleva a cabo con el correspondiente compuesto de carbonilo como, por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, acetona o butiraldehído, y un hidruro de metal complejo, por ejemplo, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $NaHB(OCOCH_3)_3$, $NaH_3B(CN)$, preferentemente a un valor pH de 6-7 o con hidrógeno, de 1 a 5 bar, en presencia de un metal de transición, por ejemplo, Pd/C. La metilación también se puede lograr por medio de ácido fórmico o formiatos como agentes de reducción de 60 a 120 °C.

El posterior intercambio de un grupo aromático / heteroaromático de átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo o un grupo aromático / heteroaromático de trifluorometilsulfoniloxi, mesiloxi o tosiloxi por un radical arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo o alquilo se media preferentemente con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, aquellos derivados de Pd, Ni, Rh, Cu y Fe. Los catalizadores apropiados o precursores de los mismos pueden ser complejos del metal de transición, por ejemplo con fosfinas [por ejemplo, tri-terc-butilfosfina, tritolilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, (2-fenil-fen-1-il)-diciclohexilfosfinas sustituidas, 1,1'-bis(difenilfosfinil-ferroceno], imidazolcarbenos 1,3-disustituidos, imidazolidincarbenos 1,3-disustituidos, fosfitos, dibencilidenacetona, alilo o nitrilos, formas elementales del metal de transición como, por ejemplo, Pd/C o nanopartículas de Pd o Fe, sales de los metales de transición como, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bro,muro, acetasto, trifluorometanosulfonato o trifluoroacetato, o combinaciones de los mismos. El intercambio se realiza preferentemente con el correspondiente trifluoroborato de metal alcalino, ácido borónico o éster de ácido borónico (reacción de Suzuki o de tipo Suzuki), halogenuro de zinc (reacción de Negishi o de tipo Negishi), estannano (reacción de Stille o de tipo Stille), silano (reacción de Hiyama o de tipo Hiyama), halogenuro de magnesio (reacción de Kumada o de tipo Kumada) del radical arilo, alquenilo o alquilo por incorporar. El intercambio por un alquino terminal se lleva a cabo preferentemente con el mismo o el correspondiente acetiluro de zinc. En función de la realización de la reacción y la naturaleza de las parejas de reacción, aditivos tales como, por ejemplo, halogenuros como, por ejemplo, LiCl, KF, nBu_4NF, hidróxidos, por ejemplo KOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, sales de plata, por ejemplo Ag_2O o $AgOSO_2CF_3$, sales de cobre, por ejemplo CuCl o tiofencarboxilato de cobre (I) pueden ser ventajosos o incluso esenciales. CuI es un aditivo predilecto para el

acoplamiento con alquinos terminales (reacción de Sonogashira). Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en diclorometano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, agua, acetato de etilo, alcohol, éter, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o mezclas de ellos, en donde la elección correcta del disolvente depende del nucleófilo y algunos no pueden reaccionar en todos ellos. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente entre -10 y 180 °C.

El posterior intercambio de un átomo de cloro, de bromo o de yodo aromático / heteroaromático o de un grupo aromático / heteroaromático de trifluorometilsulfoniloxi, mesiloxi o tosiloxi por un grupo alquiloxicarbonilo se lleva a cabo por reacción del correspondiente compuesto bajo una atmósfera de CO en presencia del correspondiente alcohol y un catalizador de metal de transición. Los sistemas de catalizadores apropiados son, por ejemplo, $Pd(OCOCH_3)_2$ combinados con PPh_3, $Pd(OCOCH_3)_2$ combinado con $Ph_2P(CH_2)_3PPh_2$, $PdCl_2$[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], (BINAP)$PdCl_2$, $Pd(PtBu_3)_2$, $PdCl_2(fCN)_2/Ph_2P(CH_2)_3PPh_2$, $Pd(OCOCH_3)_2/OPh_2P(CH_2)_4PPh_2$, que se emplean preferentemente en presencia de bases como, por ejemplo, $KOCOCH_3$, $NaOCOCH_3$, NEt_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, en disolventes como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tolueno, 1,4-dioxano o el alcohol en sí. La presión de CO es en este caso de preferentemente 1 a 5 bar a temperaturas de entre 20 y 160 °C.

La posterior dihidroxilación de un grupo alquenilo se puede llevar a cabo con OsO_4 o $KMnO_4$ como agente de oxidación. Con preferencia, se emplean OsO_4 y K_2OsO_4 en combinación con un cooxidante, por ejemplo, $K_3Fe(CN)_6$, N-óxido de N-metilmorfolina, NaOCl o $NaClO_2$, en cantidades catalíticas. Como disolvente o componente del disolvente son apropiados, por ejemplo, agua, cloroformo, diclorometano, éter, tetrahidrofurano, acetona, piridina, acetonitrilo, tolueno y terc-butanol. Los aditivos como $MeSO_2NH_2$, KCl, bases, por ejemplo, K_2CO_3, diazabiciclooctano (DABCO), o ligandos, por ejemplo, 1,4-bis(dihidroquinidil)-ftalazina, que permiten la dihidroxilación enantioselectiva en forma quiral única (ver dihidroxilación de Sharpless y AD-mix-α, AD-mix-β), son ventajosos o incluso esenciales. La hidroxilación se puede llevar a cabo entre -50 y 60 °C, pero se realiza preferentemente entre -10 y 40 °C.

De modo alternativo, esta transformación también se puede realizar por epoxidación del enlace doble, por ejemplo, con ácido 3-cloroperoxibenzoico, dimetildioxirano o H_2O_2 o $tBuO_2H$ combinado con un catalizador de metal de transición,

y posterior apertura del oxirano con un nucleófilo de hidroxi, por ejemplo, agua, LiOH, NaOH, KOH o NaOOH con posterior reducción del enlace O-O.

La posterior separación del glicol de un fragmento de 1,2-dihidroxietilo se lleva a cabo con $Pb(OCOCH_3)_4$ o $NaIO_4$ o bien HIO_4 como agente de oxidación. $Pb(OCOCH_3)_4$ se emplea preferentemente en disolventes apróticos, preferentemente benceno o diclorometano, a temperaturas de entre -10 y 80 °C. $NaIO_4$ se emplea, por el contrario, en disolventes acuosos o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, acetonitrilo, con agua de -10 a 80 °C; $NaIO_4$ en combinación con gel de sílice o aplicado sobre gel de sílice permite también la reacción anhidra en uno de los disolventes orgánicos mencionados.

La posterior reducción en una etapa de un éster de ácido carboxílico para dar el correspondiente aldehído se lleva a cabo preferentemente con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAl-H) en diclorometano, tolueno, hexano, tetrahidrofurano o mezclas de ellos de -80 a 20 °C.

De modo alternativo, se ofrece la variante en dos etapas, la reducción del éster en el alcohol, por ejemplo, con DIBAl-H, $LiAlH_4$ o $LiBH_4$, y posterior oxidación del alcohol en el aldehído, por ejemplo, con el peryodinano de Dess-Martin, piridin-SO_3 o clorocromiato de piridinio (PCC), para lograr esta conversión.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, se pueden proteger grupos reactivos eventualmente existentes como grupos carboxi, carbonilo, hidroxi, amino o alquilamino o alquinos terminales durante la reacción por medio de los grupos protectores usuales, que luego se separan nuevamente después de la reacción (ver, por ejemplo,: *Protecting Groups*, Philip J. Kocienski, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004 y sus citas bibliográficas).

A modo de ejemplo, como radical protector de un grupo carboxi se tiene en cuenta el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-butilo, alilo o bencilo.

A modo de ejemplo, como radical protector de un grupo carbonilo de una cetona o aldehído, se tiene en cuenta un cetal o bien acetal, por ejemplo, derivado de metanol, glicol o propano-1,3-diol.

A modo de ejemplo, como radical protector de un grupo hidroxi alifático, se tienen en cuenta el grupo trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, acetilo, pivaloílo, benzoílo, metilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-trimetilsililetoximetilo o tetrahidropiranilo.

Para un grupo OH fenólico, son apropiados, además de los mencionados ya para el grupo hidroxi alifático, metilsulfonilo, tosilo y trifluorometilsulfonilo como grupo protector.

Como radicales protectores de un grupo amino o alquilamino, se tienen en cuenta, por ejemplo, los grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo; para el grupo NH_2 también es apropiado el ftalilo o el tetracloroftalilo,

A modo de ejemplo, como radical protector de un grupo alquinilo terminal se tienen en cuenta el grupo trimetilsililo, triisopropilsililo o 2-hidroxiprop-2-ilo.

La separación de un radical protector de acilo utilizado se realiza, por ejemplo, hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas de entre 0 y 140 °C, preferentemente de entre 10 y 100 °C. Otro método que es apropiado para la separación de un éster de alquilo, es la reacción con yodotrimetilsilano, empleado como tal o preparado in situ, en un disolvente inerte como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno o acetonitrilo.

La separación de un radical protector de acetal o cetal utilizado se realiza con preferencia en un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, preferentemente de entre 10 y 100 °C.

La separación de un radical trimetilsililo se realiza, por ejemplo, en agua, una mezcla de disolventes acuosos o un alcohol inferior como metanol o etanol en presencia de una base como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metilato de sodio. En disolventes acuosos o alcohólicos, también son apropiados ácidos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido acético. Para la separación en disolventes orgánicos como, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, también son apropiados reactivos de fluoruro como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o HF. El último método es apropiado, además del uso de ácidos fuertes, también para la separación de mayores grupos sililo como, por ejemplo, terc-butildimetilsililo y triisopropilsililo.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se lleva a cabo ventajosamente por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de

un catalizador como paladio sobre carbón, hidróvido de paladio u óvido de platino, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. Yoduro de trimetilsililo, tricloruro de boro o trifluoruro de boro en presencia de un reactivo captador, por ejemplo, anisol, tioanisol o pentametilbenceno, también pueden utilizarse para la separación de éteres bencílicos, incluyendo sus derivados sustituidos. La separación de radicales bencilo ricos en electrones como, por ejemplo, 4-metoxibencilo, también se puede realizar de modo oxidativo con, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de ceramonio (CAN), con preferencia en soluciones alcohólicas o acuosas, entre 10 y 120 °C. El grupo 2,4-dimetoxibencilo se separa preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de reactivos captadores, por ejemplo, anisol.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como diclorometano, 1,4-dioxano, metanol, isopropanol o éter dietílico.

Un grupo metilo en una amina terciaria se puede separar por tratamiento con 1-cloroetilclorformiato. HBr o BBr_3 son particularmente apropiados para la separación de éteres metílicos.

Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas obtenidas cis/trans por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en racematos, de acuerdo con métodos conocidos en sí (ver Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos debido a sus diferencias fisicoquímicas según métodos conocidos en sí, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización por fraccionamiento, en sus diastereómeros que, en caso de que se produzcan en forma

racémica, se pueden separar luego, tal como se mencionó con anterioridad, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libre por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, se pueden convertir los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran aquí en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas II y III utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la literatura o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura así como análogamente a los procedimientos previamente descritos en los ejemplos, eventualmente con introducción adicional de radicales protectores.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos han de explicar la presente invención con mayor detalle, pero sin limitarla.

Los compuestos descritos con posterioridad se caracterizaron por medio de una masa característica según ionización en un espectrómetro de masa, un valor R_f en una placa DC y/o tiempo de retención en HPLC analítica.

Métodos de HPLC utilizados:

Método 1: Columna: Merck Cromolith Speed ROD RP18e, 50 x 4,6 mm 1,5 ml / min; detección UV: 230 nm/254 nm; eluyente A: agua (0,1% de ácido fórmico), eluyente B: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0,00	10
	4,50	90
	5,00	90
	5,50	10

Método 2: Columna: Agilent Zorbax Bonus RP, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm; 1,2 ml/min; detección UV: 230 nm/254 nm; eluyente A: agua (0,1% de ácido fórmico), eluyente B: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0,00	10
	4,50	99
	5,00	99
	5,50	10

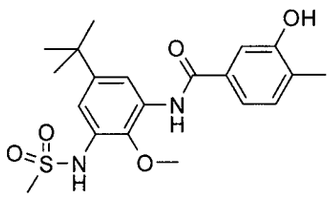
Método 3: Columna: Waters Xbridge C18, 30 x 4,6 mm, 2,5 µm; 1,6 ml/min; detección UV: 230 nm/254 nm; eluyente A: agua (0,1% de amoníaco), eluyente B: metanol

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0,00	10
	0,15	10
	4,00	100
	4,40	100
	4,55	10
	5,00	10

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo I

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida



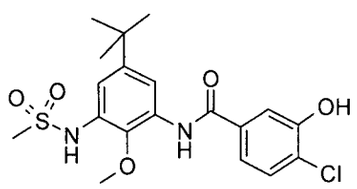
7,10 g de 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida se hidrogenan en una mezcla de 70 ml de metanol y 40 ml de tetrahidrofurano en presencia de 800 mg de paladio sobre carbón activado (10% Pd) a temperatura ambiente y 50 psi de presión parcial de hidrógeno. Luego se filtra el catalizador por succión y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo. Queda un sólido blanco, que se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

Rendimiento: 5,90 g (100 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 407 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

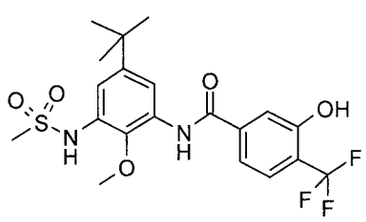
(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-cloro-benzamida



Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

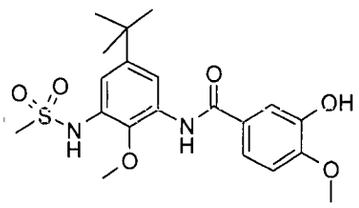
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 427/429 (Cl) $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-trifluorometil-benzamida



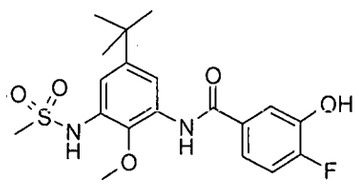
Valor R_f: 0,51 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 461 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metoxi-benzamida



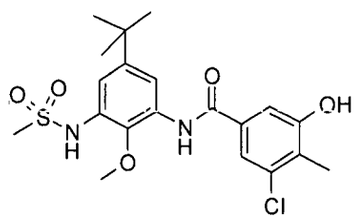
Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 423 $[M+H]^+$

(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-fluoro-benzamida



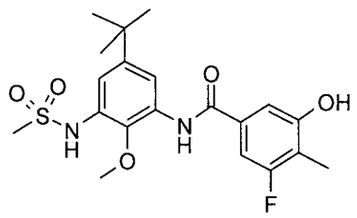
Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 411 $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-5-hidroxi-4-metil-benzamida



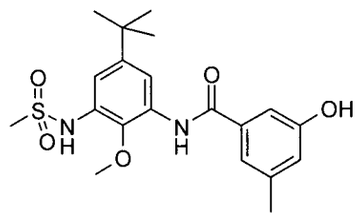
Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 441/443 (Cl) $[M+H]^+$

(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-fluoro-5-hidroxi-4-metil-benzamida



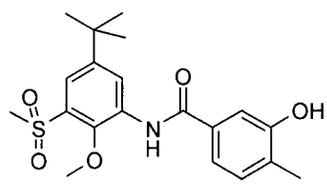
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 425 $[M+H]^+$

(7) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-metil-benzamida



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 407 $[M+H]^+$

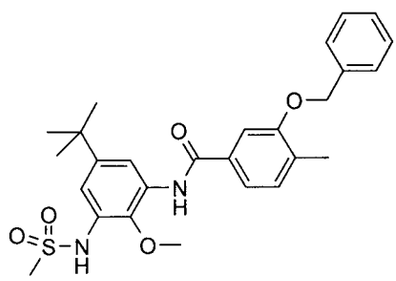
(8) N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Ejemplo II

3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



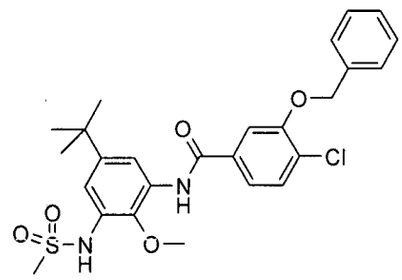
A 4,50 g de ácido 3-benciloxi-4-metil-benzoico en 25 ml de N,N-dimetilformamida se añaden bajo una atmósfera de argón 10,59 g de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, 9,54 ml de diisopropiletilamina y 1,26 g de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes de añadir 5,74 g de hidrocloruro de N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxifenil)-metansulfonamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, ácido clorhídrico 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se agita con metanol, y el precipitado blanco producido se filtra por succión y se seca.

Rendimiento: 7,10 g (77 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 497 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

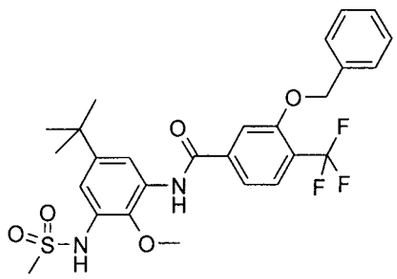
(1) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-benzamida



Valor R_f: 0,68 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

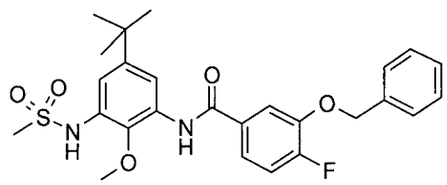
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 517/519 (Cl) $[M+H]^+$

(2) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida



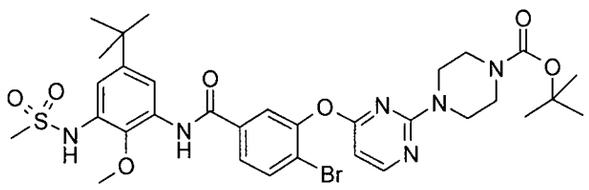
Valor R_f: 0,70 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 551 $[M+H]^+$

(3) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida



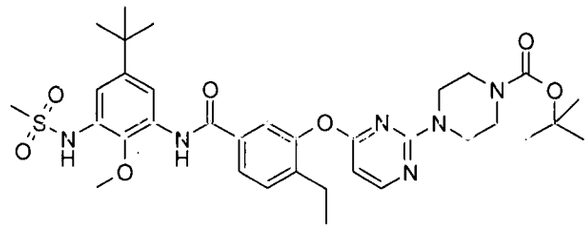
Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 501 $[M+H]^+$

(4) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[2-bromo-5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil-aminocarbonil)-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



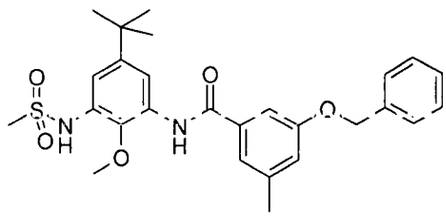
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 733/735 (Br) $[M+H]^+$

(5) éster terc-butílico del ácido (5) 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-etil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



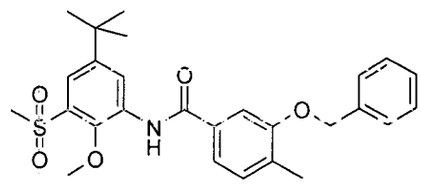
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

(6) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-5-metil-benzamida



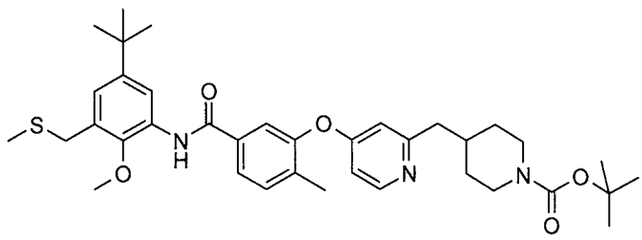
Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 2:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 497 $[M+H]^+$

(7) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



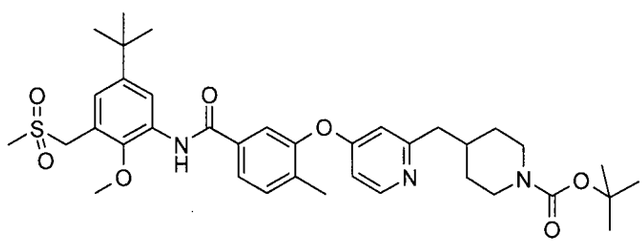
Valor R_f: 0,77 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 2:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 482 $[M+H]^+$

(8) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



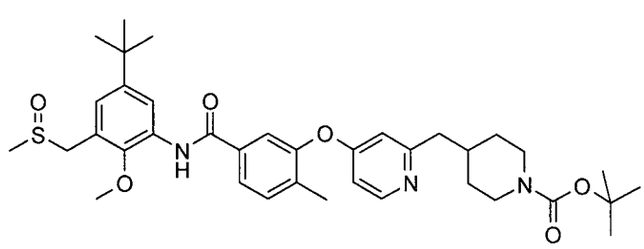
(La reacción se lleva a cabo con tetrafluorborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,00 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 648 $[M+H]^+$

(9) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfonilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se lleva a cabo con tetrafluorborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,37 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 680 $[M+H]^+$

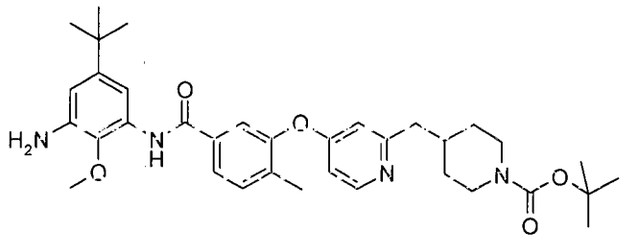
(10) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfinilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se lleva a cabo con tetrafluoroborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,18 min

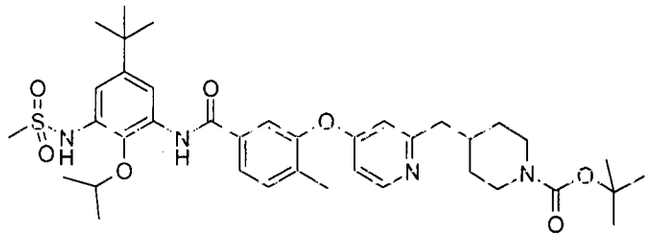
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 664 [M+H]$^+$

(11) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



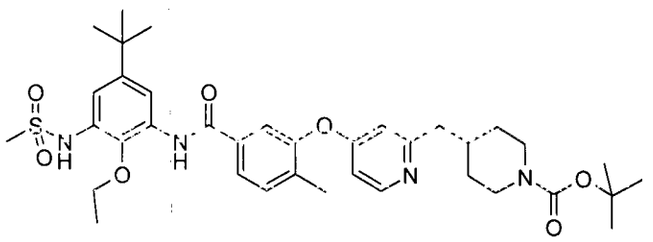
(La reacción se lleva a cabo con tetrafluorborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 603 [M+H]$^+$

(12) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-isopropoxi-3-metansulfonilamino-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se lleva a cabo con tetrafluorborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,60 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 709 [M+H]$^+$

(13) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-etoxi-3-metansulfonilamino-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



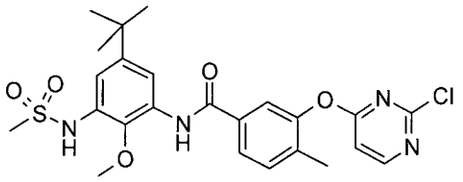
(La reacción se lleva a cabo con tetrafluorborato de 2-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio como reactivo de acoplamiento)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,54 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 695 $[M+H]^+$

Ejemplo III

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



A 1,50 g de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida en 15 ml de acetonitrilo y 3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 567 mg de 2,4-dicloropirimidina y 663 mg de carbonato de potasio, y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añaden nuevamente 57 mg de 2,4-dicloropirimidina, y la mezcla se agita durante otra hora a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado blanco obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en el desecador.

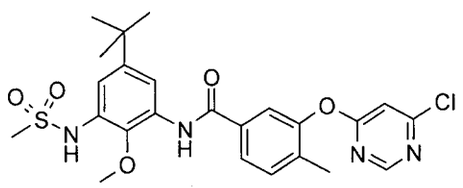
Rendimiento: 1,69 g (88 % de la teoría)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida

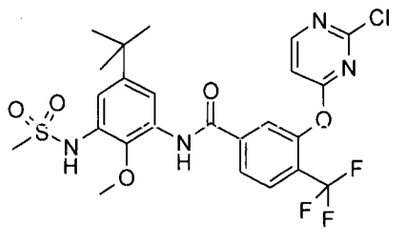


(La reacción se realiza en presencia de terc-butilato de potasio a 50 °C)

Valor R_f: 0,66 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-trifluorometil-benzamida

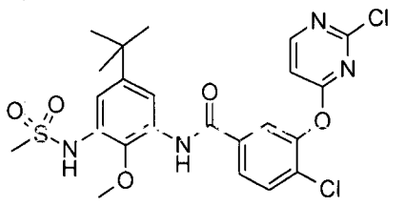


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 573/575 (Cl) $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-cloro-benzamida

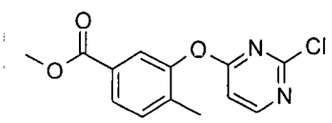


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,34 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 539/541/541 (2 Cl) $[M+H]^+$

(4) éster metílico del ácido 3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzoico

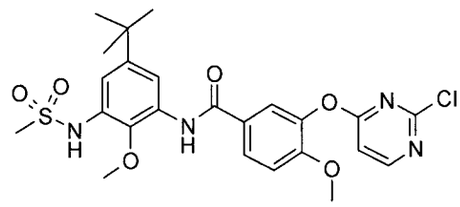


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 279/281 (Cl) $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metoxi-benzamida

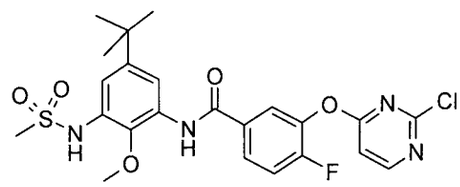


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 535/537 (Cl) $[M+H]^+$

(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-4-cloro-benzamida

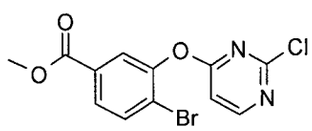


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 523/525 (Cl) $[M+H]^+$

(7) éster metílico del ácido 4-bromo-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-benzoico

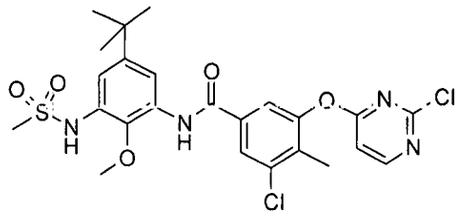


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 343/345/347 (Cl+Br) $[M+H]^+$

(8) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida

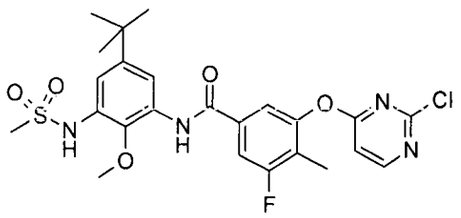


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 553/555/557 (2 Cl) $[M+H]^+$

(9) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-5-(2-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida

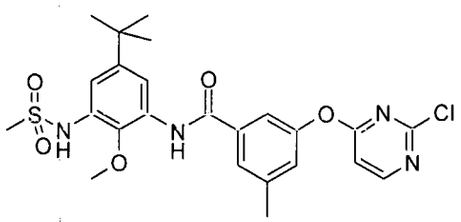


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 537/539 (Cl) $[M+H]^+$

(10) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzamida

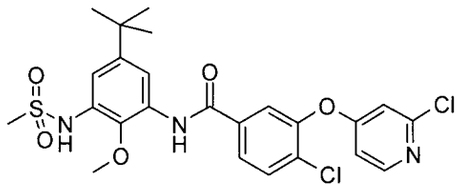


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 519/521 (Cl) $[M+H]^+$

(11) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-benzamida

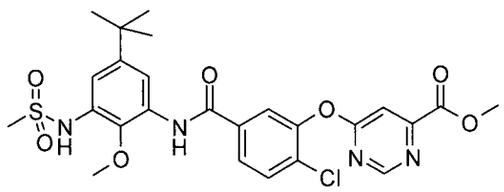


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio con 2-cloro-4-fluorpiridina a 60 °C)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 98:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 538/540/540 (2 Cl) $[M+H]^+$

(12) éster metílico del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico

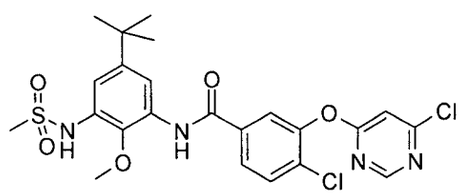


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de cesio con éster metílico del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico a 45 °C)

Valor R_f: 0,43 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 563/565 (Cl) $[M+H]^+$

(13) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-benzamida

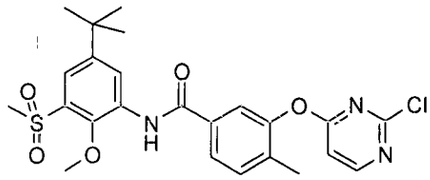


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 539/541/543 (2 Cl) $[M+H]^+$

(14) N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida

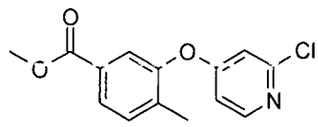


(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 504/506 (Cl) $[M+H]^+$

(15) éster metílico del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoico



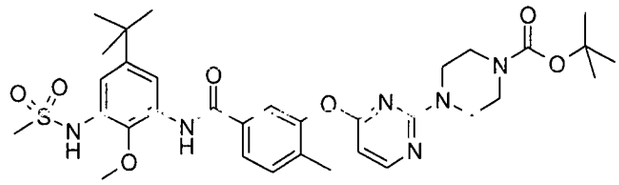
(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de terc-butilato de potasio a temperatura ambiente)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,05 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 278/280 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo IV

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



A una solución de 350 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en 1,4-dioxano se añaden 188 mg de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico y 247 µl de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 70 °C y luego se deja enfriar durante la noche hasta temperatura ambiente. Ahora la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución acuosa 3 M de carbonato de potasio, se seca sobre sulfato de

magnesio y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (40:60→100:0) como eluyente.

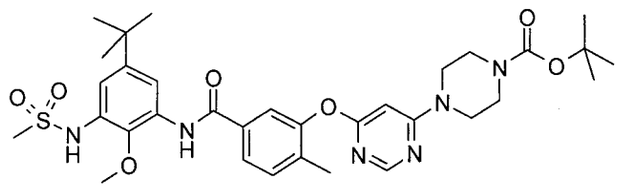
Rendimiento: 433 mg (96 % del teórico)

Valor R_f: 0,80 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 669 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo IV se obtienen los siguientes compuestos:

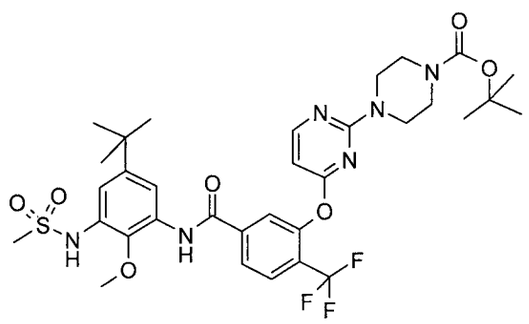
(1) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 669 $[M+H]^+$

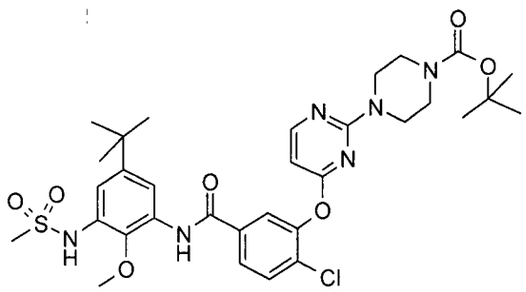
(2) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-trifluorometil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

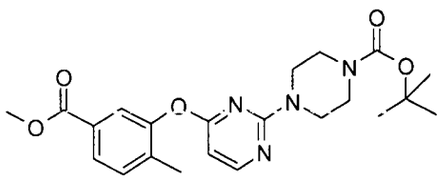
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 723 $[M+H]^+$

(3) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



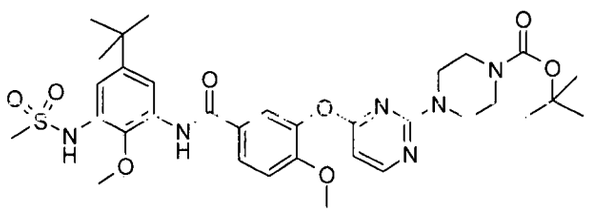
Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 689/691 (Cl) $[M+H]^+$

(4) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



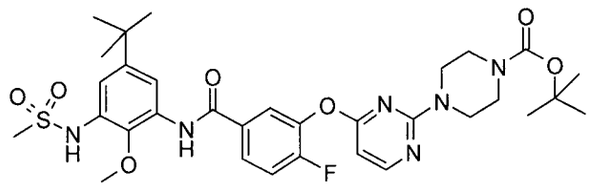
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano en presencia de trietilamina a temperatura ambiente)
Valor R_f: 0,81 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 429 $[M+H]^+$

(5) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metaneulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo)
Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 685 $[M+H]^+$

(6) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-fluoro-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico

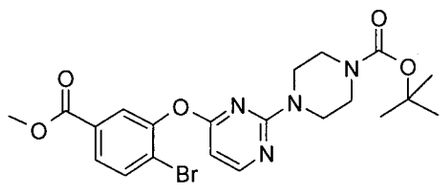


(La reacción se realiza en tetrahidrofurano en presencia de trietilamina a 50 °C)

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 673 $[M+H]^+$

(7) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-bromo-5-metoxicarbonil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

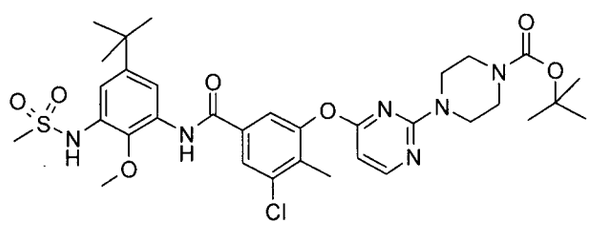


(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a 80 °C)

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 98:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 493/495 (Br) $[M+H]^+$

(8) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-3-cloro-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-carboxílico

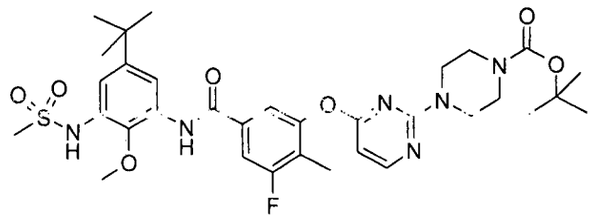


(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a 80 °C)

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

(9) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-3-fluoro-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-carboxílico

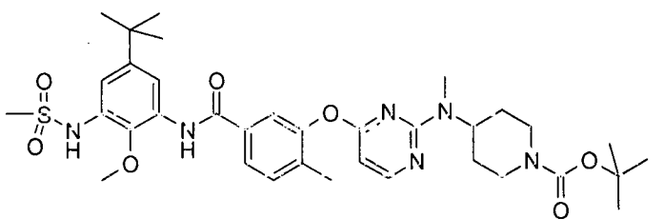


(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a 80 °C)

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 687 $[M+H]^+$

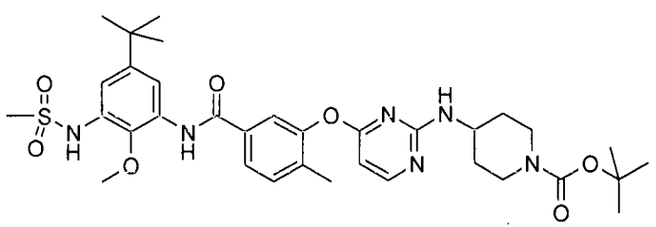
(10) éster terc-butílico del ácido 4-({4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-N-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida a 50 °C)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 697 $[M+H]^+$

(11) éster terc-butílico del ácido 4-({4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-amino)-piperidin-1-carboxílico

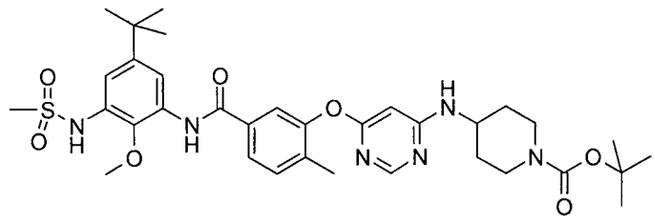


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de trietilamina a 50 °C)

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

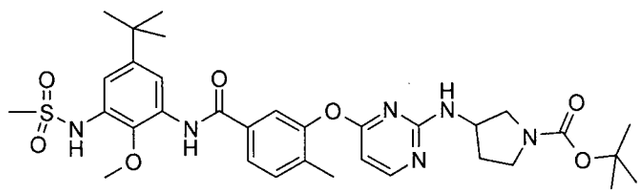
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 683 $[M+H]^+$

(12) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



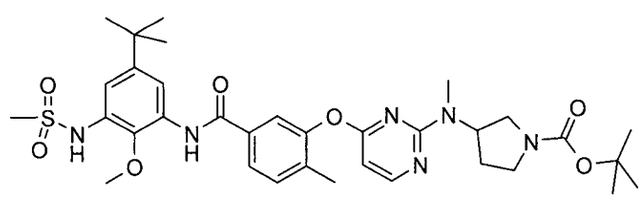
(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida a 50 °C)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

(13) éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilamino}-pirrolidin-1-carboxílico



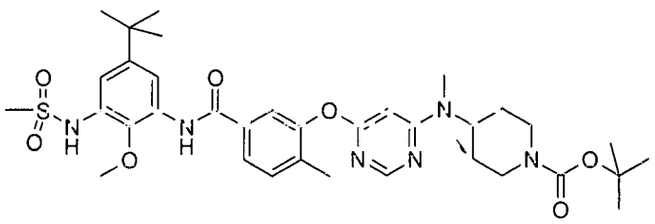
(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de etildiisopropilamina a 50 °C)
Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, diclorometano/metanol/NH_4OH = 90:10:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 669 $[M+H]^+$

(14) éster terc-butílico del ácido 3-({4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico



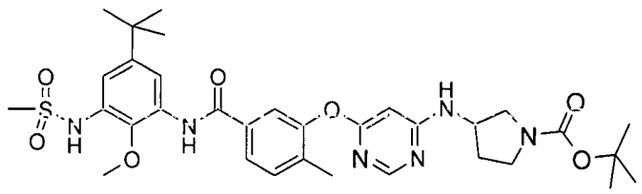
(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de etildiisopropilamina a 50 °C)
Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, diclorometano/metanol/NH_4OH = 90:10:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

(15) éster terc-butílico del ácido 4-({6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico



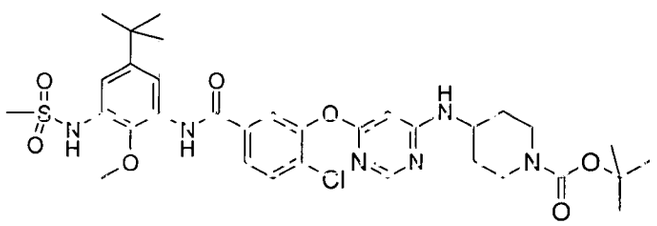
(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de etildiisopropilamina a 40 °C)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 697 $[M+H]^+$

(16) éster terc-butílico del ácido 3-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-ilamino}-pirrolidin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido en presencia de etildiisopropilamina a 40 °C)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,16 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 669 $[M+H]^+$

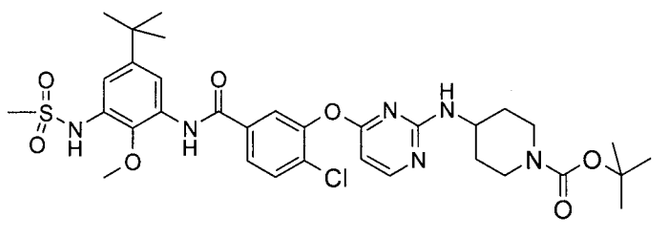
(17) éster terc.-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a 70 °C)
Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

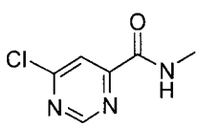
(18) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en acetonitrilo en presencia de trietilamina a 90 °C)
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo V

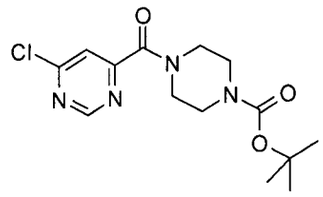
6-cloro-pirimidin-4-carboxílico-metilamida



A 177 mg de cloruro de ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico en 5 ml de diclorometano se vierten bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con bañó de hielo/acetona 0,5 ml de una solución 2 M de metilamida en tetrahidrofurano y 1 ml de lejía de sosa 1 N. La mezcla de reacción se calienta durante la noche bajo agitación a temperatura ambiente y luego se mezcla con un poco de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con ácido clorhídrico 0,1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran.
Rendimiento: 110 mg (64 % del teórico)
Valor R_f: 0,52 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Análogamente al Ejemplo V se obtiene el siguiente compuesto:

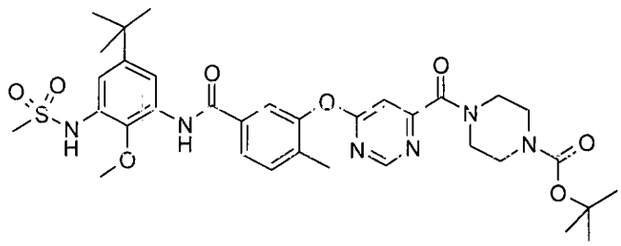
(1) éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-pirimidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,68 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Ejemplo VI

Éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carbonil}-piperazin-1-carboxílico



A 225 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón 75 mg de terc-butilato de potasio. Después de 10 minutos, se añaden 210 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-pirimidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico, y la mezcla de reacción se agita durante seis días a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (50:50→20:80).

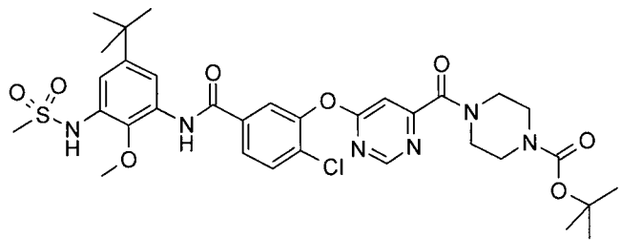
Rendimiento: 292 mg (76 % del teórico)

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 695 $[M-H]^-$

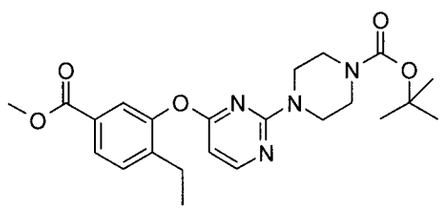
Análogamente al Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-carbonil}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)
Espectro de masa (ESI^-): m/z = 715/717 (Cl) $[M-H]^-$

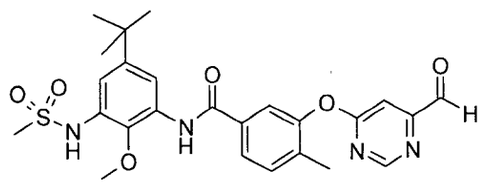
(2) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-etil-5-metoxicarbonil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido)
Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo VII

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



A -65 °C bajo una atmósfera de argón se vierten gota a gota a 1,00 g de éster metílico del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonil-amino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico en 15 ml de tetrahidrofurano 7,40 ml de hidruro de diisobutil-aluminio (1 M en tetrahidrofurano), en donde la temperatura sube a -50 °C. Después de 2 horas

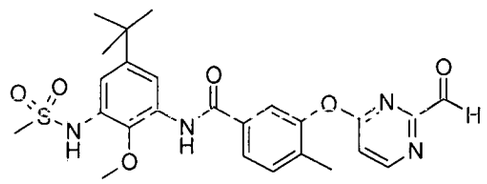
de agitación, se vuelven a añadir a -50 °C 7,40 ml de hidruro de diisobutil-aluminio (1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se calienta durante la noche bajo agitación en baño de enfriamiento a temperatura ambiente y luego se neutraliza con 8 ml de solución acuosa 1 M de tartrato de potasio y sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto crudo se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

Rendimiento: 640 mg (68 % del teórico)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 511 $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

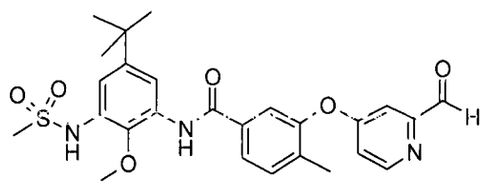
(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-formil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 511 $[M-H]^-$

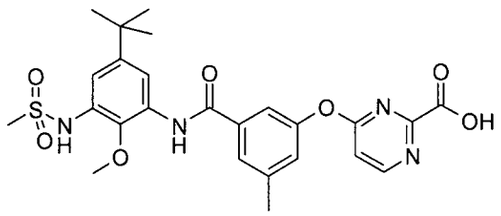
(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-formil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,63 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 512 $[M+H]^+$

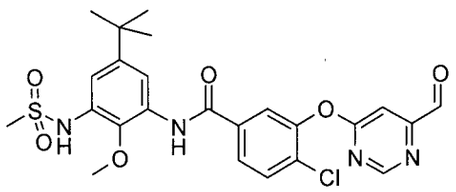
(3) ácido 4-[3-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-5-metil-fenoxi]-pirimidin-2-carboxílico



(Se obtiene en lugar de la N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-formil-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzamida deseada)

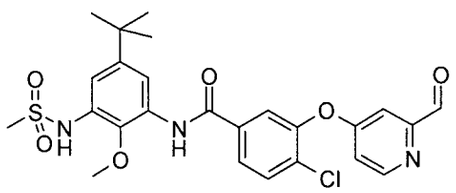
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 529 $[M+H]^+$

(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

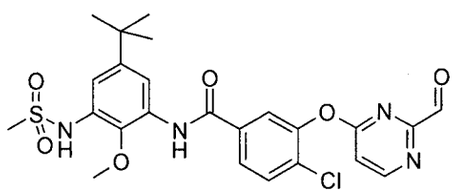
(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-formil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 532/534 (Cl) $[M+H]^+$

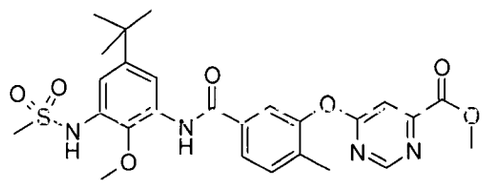
(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-formil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,43 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Ejemplo VIII

Éster metílico del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico



A 2,05 g de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en una mezcla de 5 ml de acetonitrilo y 50 ml de metanol bajo una atmósfera de argón se añaden 30 ml de N,N-dimetilformamida. Luego se añaden 0,81 ml de trietilamina y 242 mg de complejo de dicloro-[1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-paladio (II)-diclorometano. La mezcla se combina en un recipiente a presión con monóxido de carbono (5 bar) y se calienta durante aprox. 15 h hasta 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra el catalizador y se concentra el filtrado. El residuo del matraz se agita con éter dietílico, se filtra por succión y se seca.

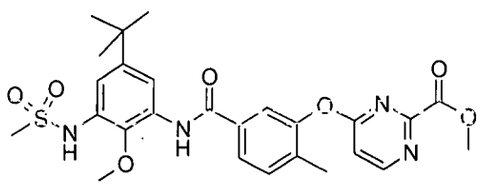
Rendimiento: 2,15 g (100 % de la teoría)

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 543 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo VIII se obtienen los siguientes compuestos:

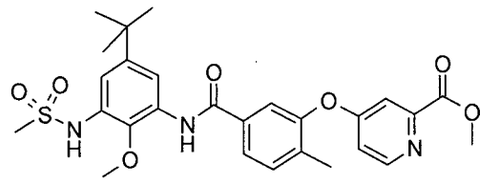
(1) éster metílico del ácido 4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-carboxílico



Valor R_f: 0,18 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7)

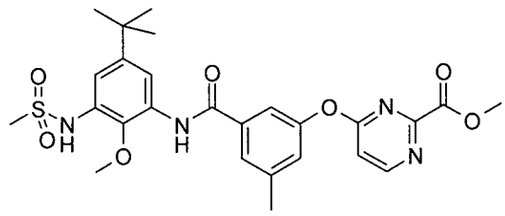
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 543 $[M+H]^+$

(2) éster metílico del ácido 4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-carboxílico



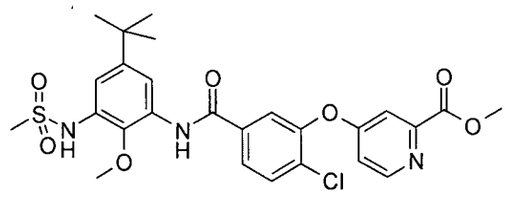
Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 542 $[M+H]^+$

(3) éster metílico del ácido 4-[3-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-5-metil-fenoxi]-pirimidin-2-carboxílico



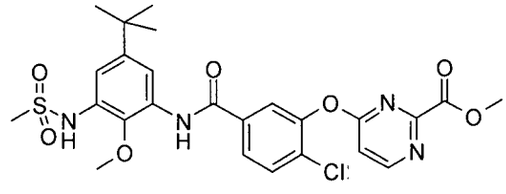
Valor R_f: 0,40 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 543 $[M+H]^+$

(4) éster metílico del ácido 4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-piridin-2-carboxílico



Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 562/564 (Cl) $[M+H]^+$

(5) éster metílico del ácido 4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-carboxílico

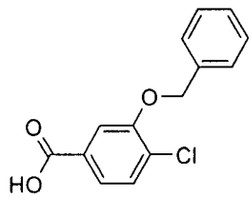


Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 563/565 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo IX

Ácido 3-benciloxi-4-cloro-benzoico



A 1,73 g de ácido 3-hidroxi-4-cloro-benzoico y 3,04 g de carbonato de potasio en 10 ml de N,N-dimetilformamida se vierten gota a gota 2,67 ml de bromuro de bencilo, y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combina con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se extrae en 5 ml de metanol, se mezcla con 3 ml de lejía de potasio acuosa 10 M y se agita durante 4 h a 50 °C. La solución rojiza se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 3 N. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca.

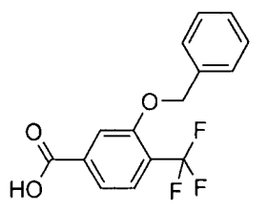
Rendimiento: 2,50 g (95 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 261/263 (Cl) $[M-H]^-$

Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Análogamente al Ejemplo IX se obtienen los siguientes compuestos:

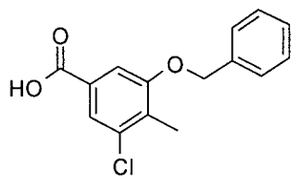
(1) ácido 3-benciloxi-4-trifluorometil-benzoico



Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 295 $[M-H]^-$

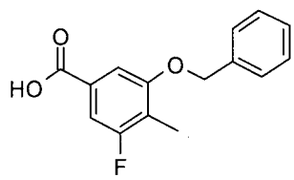
(2) ácido 3-benciloxi-5-cloro-4-metil-benzoico



Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 275/277 (Cl) $[M-H]^-$

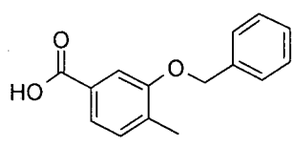
(3) ácido 3-benciloxi-5-fluoro-4-metil-benzoico



Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 259 $[M-H]^-$

(4) ácido 3-benciloxi-4-metil-benzoico

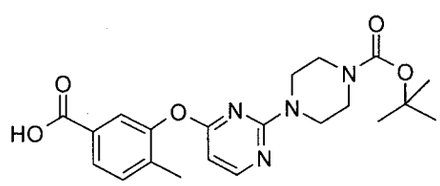


HPLC (Método 2): tiempo de retención = 3,41 min

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 241 $[M-H]^-$

Ejemplo X

Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-carboxi-2-metil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



A 1,45 g de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico en 15 ml de tetrahidrofurano se vierten 6,77 ml de lejía de sosa 1 N, y la mezcla de reacción se agita durante

la noche a temperatura ambiente. Luego se calienta durante 3 h a 50 °C, hasta que la reacción está completa. La mezcla de reacción se concentra, se mezcla con un poco de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se filtra con succión y se seca.

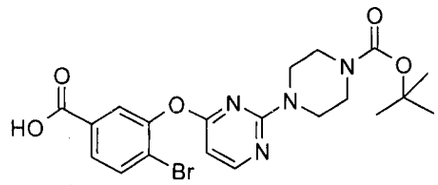
Rendimiento: 1,26 g (90 % de la teoría)

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 415 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo X se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-bromo-5-carboxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

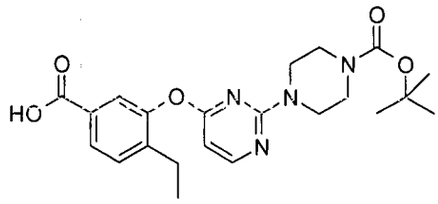


(se separación del éster se realiza con hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol)

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 98:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 479/481 (Br) $[M+H]^+$

(2) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-carboxi-2-etil-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

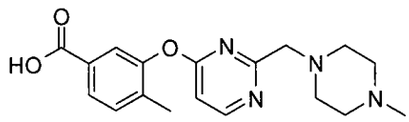


(se separación del éster se realiza con hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol)

Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 429 $[M+H]^+$

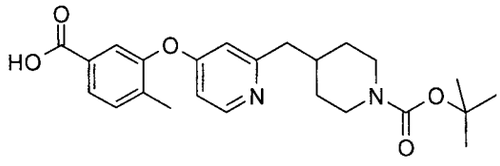
(3) ácido 4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzoico



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 343 $[M+H]^+$

(4) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-carboxi-2-metil-fenoxi)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico

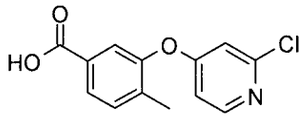


(La reacción se lleva a cabo en etanol en lugar de tetrahidrofurano)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,70 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 427 $[M+H]^+$

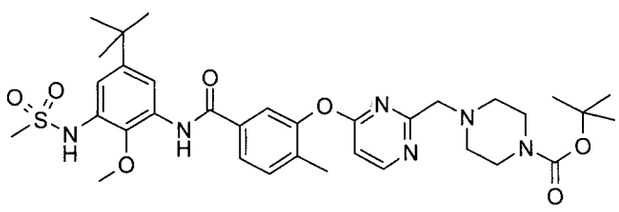
(5) ácido 3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoico



(La reacción se lleva a cabo en etanol en lugar de tetrahidrofurano)

Ejemplo XI

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



A 180 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-formil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en 8 ml de $ClCH_2CH_2Cl$ se añaden 262 mg de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico, 89 µl de ácido acético y 89 mg de acetoxiborhidruro de sodio, y la mezcla de reacción se

agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con un poco de diclorometano y se agita con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (98:2→96:4). El producto resinoso se agita con un poco de éter dietílico y se deja reposar, hasta que se cristaliza por completo. Luego el sólido se filtra por succión y se seca.

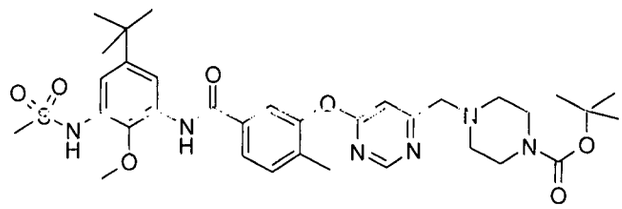
Rendimiento: 112 mg (58 % del teórico)

Valor R_f: 0,53 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 681 $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo XI se obtienen los siguientes compuestos:

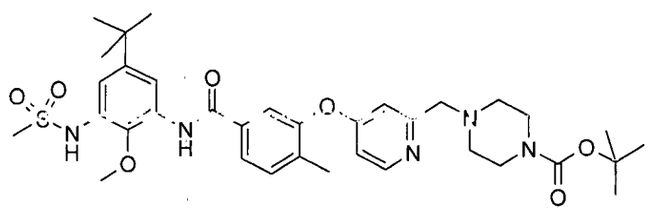
(1) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,84 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

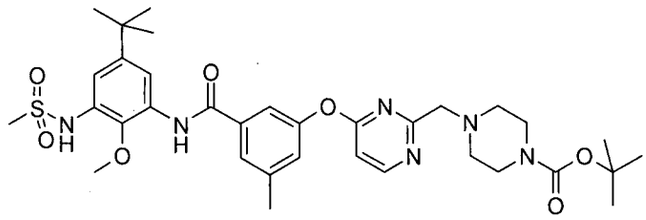
(2) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,72 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

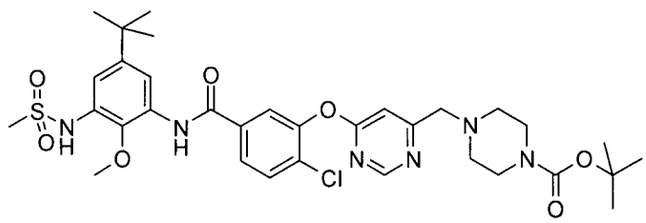
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 682 $[M+H]^+$

(3) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-5-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



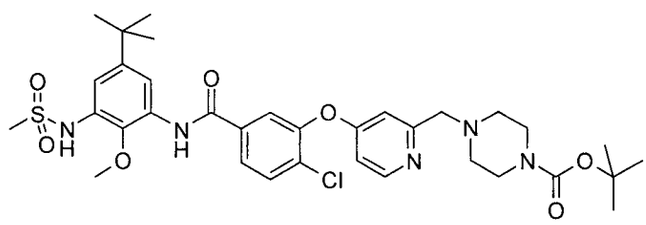
Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 683 $[M+H]^+$

(4) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



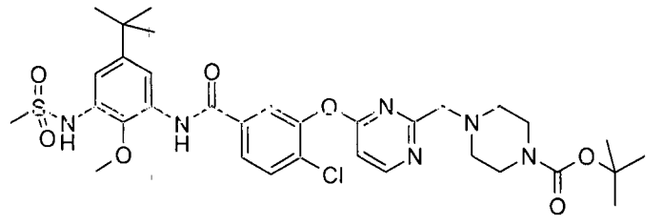
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 703/705 (Cl) $[M+H]^+$

(5) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

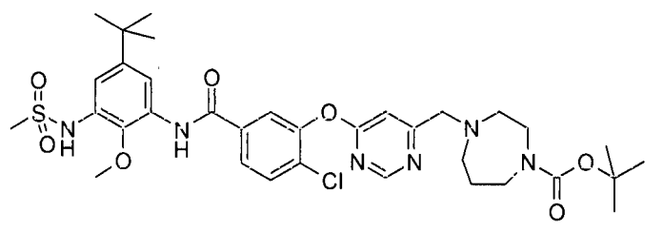
(6) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 701/703 (Cl) $[M-H]^-$

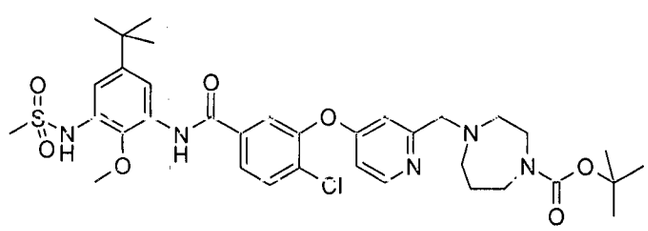
(7) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-carboxílico



Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 717/719 (Cl) $[M+H]^+$

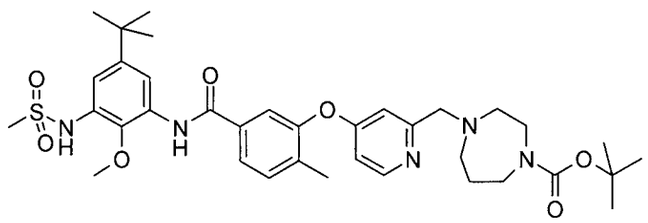
(8) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-carboxílico



Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 716/718 (Cl) $[M+H]^+$

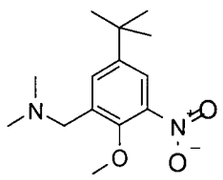
(9) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-carboxílico



Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 696 $[M+H]^+$

(10) (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencil)-dimetil-amina

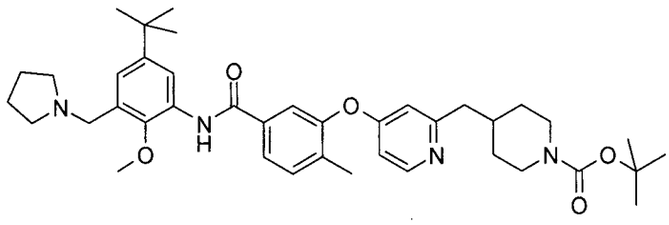


(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído y dimetilamina se hacen reaccionar juntos)

Valor R_f: 0,69 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 267 $[M+H]^+$

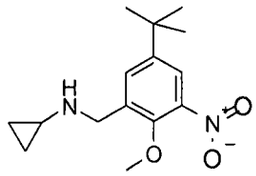
(11) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



(éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-formil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico y pirrolidina se hacen reaccionar entre sí)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 671 $[M+H]^+$

(12) (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencil)-ciclopropil-amina

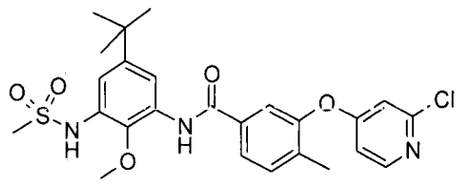


(se emplean 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído y ciclopropilamina)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 279 $[M+H]^+$

Ejemplo XII

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



A 2,77 g de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida en 15 ml de N,N-dimetilformamida se añaden bajo una atmósfera de argón y enfriamiento en baño de hielo 545 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que no se puede reconocer más producción de hidrógeno. Ahora se añaden 1,63 g de 2-cloro-4-yodopiridina, y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se destila en el evaporador rotativo. El residuo del matraz se extrae en acetato de etilo, se lava con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (80:20→30:70) como eluyente. El producto se agita con éter dietílico, se filtra por succión y se seca.

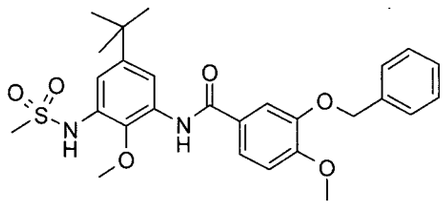
Rendimiento: 1,77 g (50 % de la teoría)

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 519/520 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XIII

3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-benzamida



A 526 mg de hidrocloruro de N-(3-amino-5-terc-butil-2metoxifenil)metansulfonamida en 7 ml de acetonitrilo se añaden 0,86 ml de trietilamina. Luego se añade en porciones una solución de cloruro de 3-benciloxi-4-metoxi-benzoílo en 3 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, produciéndose un precipitado claro. La suspensión clara se concentra en parte, el residuo se mezcla con agua y se acidifica. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y un poco de metanol y se seca.

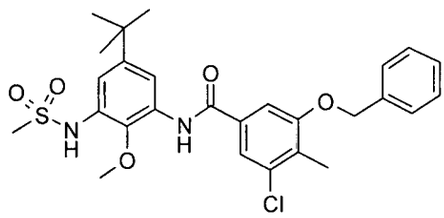
Rendimiento: 679 mg (86 % del teórico)

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 513 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XIII se obtienen los siguientes compuestos:

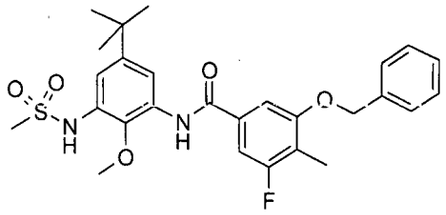
(1) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-5-cloro-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,67 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 531/533 (Cl) $[M+H]^+$

(2) 3-benciloxi-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-4-metil-benzamida

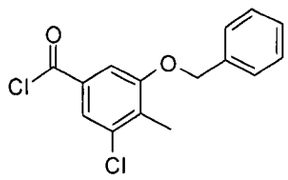


Valor R_f: 0,68 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 515 $[M+H]^+$

Ejemplo XIV

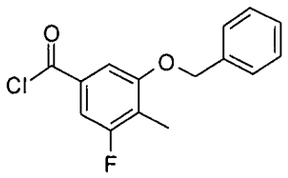
Cloruro de 3-benciloxi-5-cloro-4-metil-benzoílo



350 mg de ácido 3-benciloxi-5-cloro-4-metil-benzoico en 10 ml de acetonitrilo se mezclan con 0,60 ml de cloruro de tionilo y se calientan durante 15 minutos bajo ligero reflujo. Luego la mezcla de reacción se concentra y se evapora con tolueno. El cloruro de ácido se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

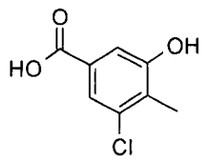
Análogamente al Ejemplo XIV se obtiene el siguiente compuesto:

(1) cloruro de 3-benciloxi-5-fluoro-4-metil-benzoílo



Ejemplo XV

Ácido 3-cloro-5-hidroxi-4-metil-benzoico



840 mg de ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-benzoico se suspenden en 20 ml de ácido sulfúrico acuoso al 30% y se agitan durante 10 minutos a 90 °C. La suspensión fina se enfría con un baño de cloruro de sodio-hielo y se mezcla a 0-5 °C de temperatura interna gota a gota con una solución de 325 mg de nitrito de sodio en 4,5 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0 °C de temperatura interna y luego se vierte en 40 ml de una solución acuosa al 20% agitada a 135 °C de ácido sulfúrico. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfría en baño de hielo, se diluye con agua helada y se extrae con éter terc-butilmetílico. Los extractos combinados se lavan con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran.

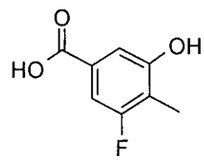
Rendimiento: 790 mg (94 % del teórico)

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 185/187 (Cl) $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo XV se obtiene el siguiente compuesto:

(1) ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metil-benzoico



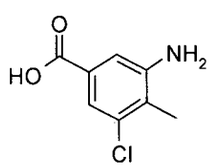
(se emplea éster metílico del ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metil-benzoico como material de partida; el grupo éster se hidroliza en el ácido en las condiciones de reacción)

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 169 $[M-H]^-$

Ejemplo XVI

Ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-benzoico



Preparado por agitación de una solución de 1,00 g de ácido 3-cloro-4-metil-5-nitro-benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano con 100 mg de níquel Raney en una atmósfera de 50 psi de presión parcial de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 9 h de tiempo de reacción, se filtra el catalizador y el filtrado se concentra.

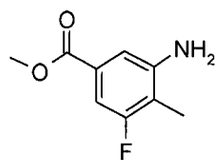
Rendimiento: 0,85 g (99 % de la teoría)

Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético = 50:50:0,1)

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 184/186 (Cl) $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo XVI se obtiene el siguiente compuesto:

(1) éster metílico del ácido 3-amino-5-fluoro-4-metil-benzoico

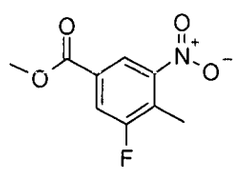


Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 184 $[M+H]^+$

Ejemplo XVII

Éster metílico del ácido 3-fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico



A 3,89 g de nitrosiltetrafluorborato en 15 ml de 1,4-dioxano se vierte gota a gota rápidamente bajo una atmósfera de argón una solución de 1,00 g de éster metílico del ácido 3-amino-4-metil-5-nitro-benzoico en 15 ml de 1,4-dioxano bajo agitación. La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente, otra hora a 55 °C y luego durante otras ocho horas a 90-95 °C. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se divide en éter terc-butilmetílico y agua. La fase orgánica se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo

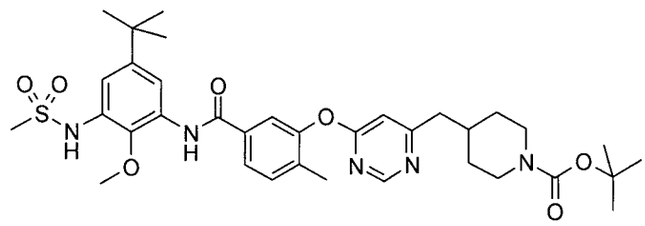
se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (95:5).

Rendimiento: 310 mg (31 % del teórico)

Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)

Ejemplo XVIII

Éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



A 400 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en 3,5 ml de N,N-dimetilformamida y 350 µl de agua se añaden bajo una atmósfera de argón 750 mg de carbonato de potasio y 55 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio*CH_2Cl_2. Luego se añaden 1,35 ml de la solución de reacción del producto de hidroboración del Ejemplo XIX, y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a 60 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se concentra, el residuo se extrae en acetato de etilo y se filtra. El filtrado se lava varias veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (40:60→30:70).

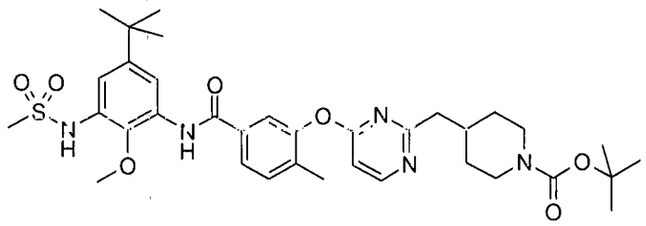
Rendimiento: 480 mg (91 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,59 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 682 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XVIII se obtienen los siguientes compuestos:

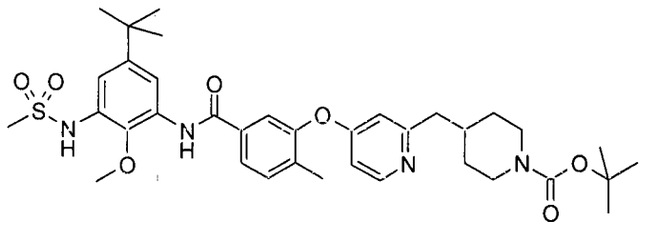
(1) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,59 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 682 $[M+H]^+$

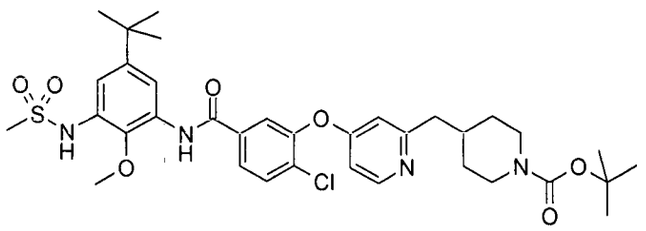
(2) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,39 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 681 $[M+H]^+$

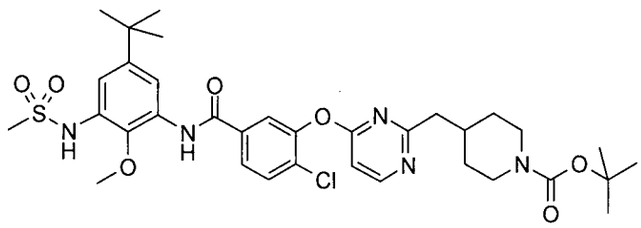
(3) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

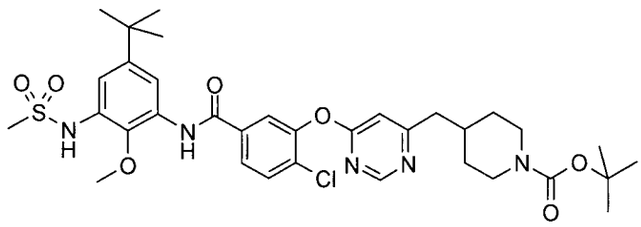
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 701/703 (Cl) $[M+H]^+$

(4) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



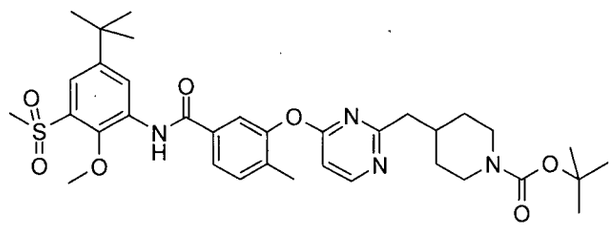
Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

(5) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



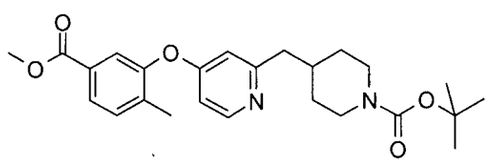
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masa (ESI^-): m/z = 700/702 (Cl) $[M-H]^-$

(6) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 667 $[M+H]^+$

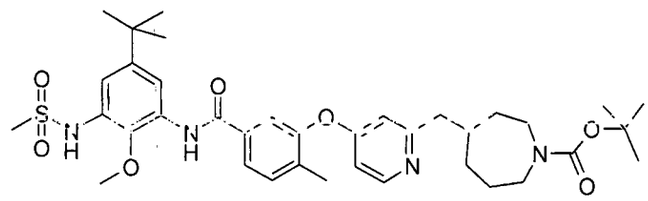
(7) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,05 min

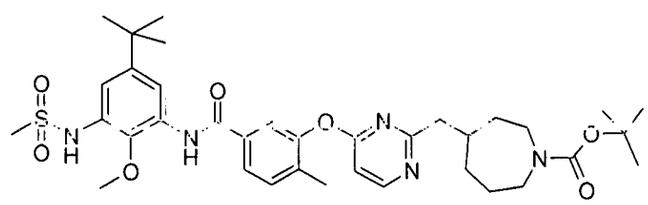
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 441 [M+H]$^+$

(8) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-azepan-1-carboxílico



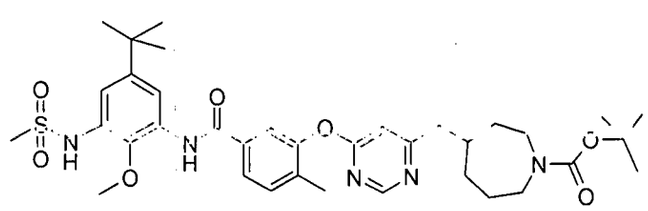
Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 695 [M+H]$^+$

(9) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-ilmetil}-azepan-1-carboxílico



Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 7:3)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 696 [M+H]$^+$

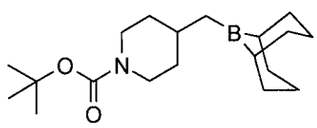
(10) éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-ilmetil}-azepan-1-carboxílico



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 696 [M+H]$^+$

Ejemplo XIX

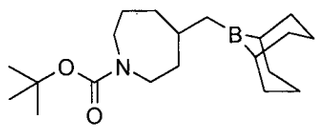
Éster terc-butílico del ácido 4-(9-bora-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico



A 620 mg de éster terc-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico se añaden bajo una atmósfera de argón 6,29 ml de una solución 0,5 M de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se calienta durante 1 h a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se sigue haciendo reaccionar sin ulterior elaboración.

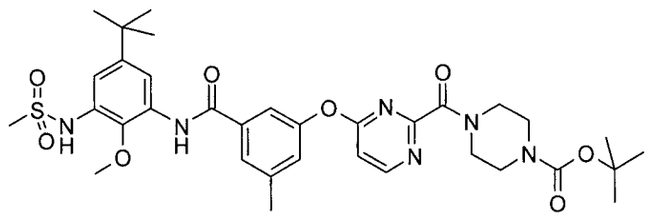
Análogamente al Ejemplo XIX se obtiene el siguiente compuesto:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-(9-bora-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-azepan-1-carboxílico



Ejemplo XX

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-5-metil-fenoxi]-pirimidin-2-carbonil}-piperazin-1-carboxílico



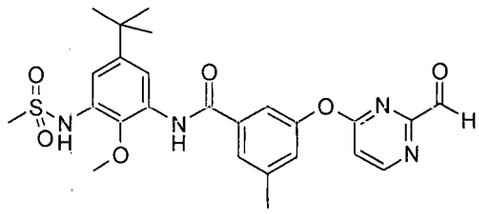
Una mezcla de 39 mg de ácido 4-[3-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil-aminocarbonil)-5-metil-fenoxi]-pirimidin-2-carboxílico, 25 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 25 µl de diisopropiletilamina y 15 mg de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentra y el residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/ metanol (100:0→90:10) als eluyente.

Rendimiento: 37 mg (72 % del teórico)

Valor R_f: 0,15 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Ejemplo XXI

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-formil-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzamida



A una suspensión de 3,00 g de gel de sílice en 12 ml de diclorometano se vierte gota a gota una solución de 400 mg de peryodato de sodio en 3 ml de agua. Luego se vierte una solución de 247 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(1,2-dihidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-5-metil-benzamida en 3 ml de diclorometano, y la mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se filtra por succión y la torta filtrante se lava con diclorometano/ acetato de etilo. El filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y se hace rotar.

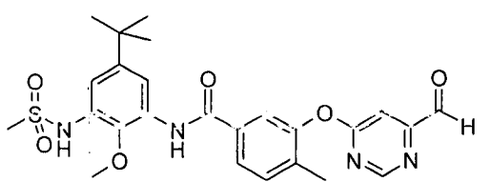
Rendimiento: 215 g (93 % de la teoría)

Valor R_f: 0,40 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 513 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XXI se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida

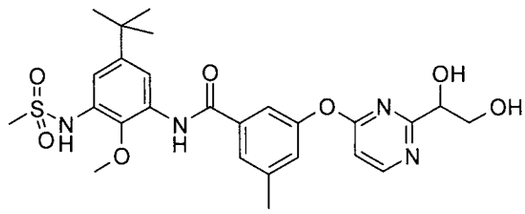


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,46 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 513 $[M+H]^+$

Ejemplo XXII

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(1,2-dihidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-5-metil-benzamida



A 298 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(2-vinil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida en 3 ml de acetona se vierten 360 mg de N-óxido de N-metil-morfolina, 110 µl de una solución acuosa al 4% de trotóxido de osmio y 300 µl de agua, y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añade una solución de 400 mg de sulfito de sodio en 10 ml de agua. La mezcla se agita durante media hora y luego se concentra al vacío. El residuo se extrae con acetato de etilo, la fase acuosa se mezcla con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y nuevamente se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran.

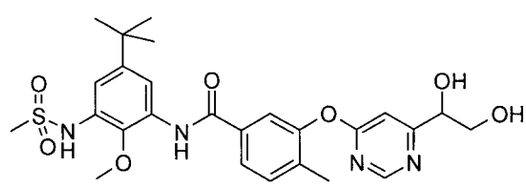
Rendimiento: 247 mg (78 % del teórico)

Valor R_f: 0,45 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 545 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XXII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(1,2-dihidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida

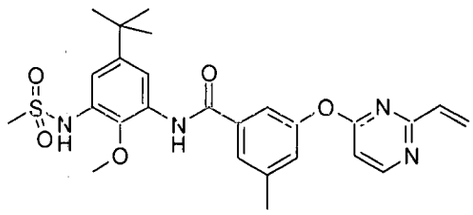


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,15 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 545 $[M+H]^+$

Ejemplo XXIII

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(2-vinil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



A 529 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-5-metil-benzamida y 600 mg de viniltrifluoroborato de potasio en 8 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de tolueno bajo una atmósfera de argón se añaden 120 µl de agua y 240 mg de tetrakistrifenilfosfinapaladio (0), y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 100 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, solución acuosa al 10% de cloruro de amonio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (80:20→0:100) como eluyente.

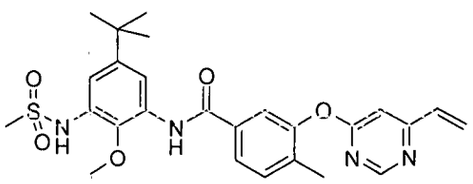
Rendimiento: 298 mg (57 % del teórico)

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 511 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XXIII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-vinil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida

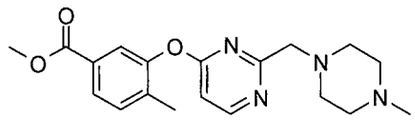


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,08 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 511 $[M+H]^+$

Ejemplo XXIV

Éster metílico del ácido 4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzoico



A 264 mg de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metil-benzoico en 4 ml de dimetilsulfóxido se agregan bajo una atmósfera de argón 225 mg de terc-butanolato de potasio. Después de algunos minutos, se añaden 360 mg de 4-cloro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidina en 2 ml de dimetilsulfóxido disuelto, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/conc. amoníaco (96:4:0→95:4:1).

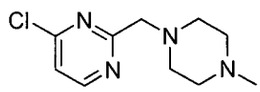
Rendimiento: 313 mg (55 % del teórico)

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo XXV

4-cloro-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidina



700 mg de 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-ol en 4 ml de acetonitrilo se calientan hasta ebullición y se mezclan con 2 ml de oxicloruro de fósforo. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se concentra al vacío con chorro de agua, se mezcla con hielo y diclorometano y se alcaliniza bajo enfriamiento con baño de hielo con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Una vez terminada la hidrólisis, la fase acuosa se extrae con diclorometano y los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con solución diluida de carbonato de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. La solución se agita con 2 g de gel de sílice y se filtra por succión. La torta filtrante se lava con acetona y el filtrado se concentra. El producto

crudo resinoso amarillento se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

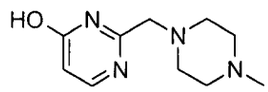
Rendimiento: 385 mg (51 % del teórico)

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 227/229 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XXVI

2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-ol



Una mezcla de 1,74 g de 2-clorometil-pirimidin-4-ol y 1,60 ml de N-metilpiperazina en 65 ml de n-propanol se calienta durante 4,5 h a reflujo. Luego la mezcla de reacción se mezcla con 12 ml de lejía de sosa acuosa 1 N y se concentra. El residuo del matraz se evapora con tolueno y se concentra nuevamente hasta sequedad. El residuo sólido de evaporación se agita con 150 ml de acetona a temperatura ambiente, se filtra por succión y se lava con 100 ml de acetona. El filtrado se concentra y durante la noche se seca en el desecador.

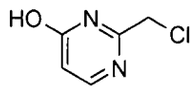
Rendimiento: 1,54 g (62 % de la teoría)

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 209 $[M+H]^+$

Ejemplo XXVII

2-clorometil-pirimidin-4-ol



30,50 g de 2-etoxicarbonil-etenolato de sodio y 18,06 g de hidrocloruro de cloroacetamidina se mezclan con 300 ml de agua, y la mezcla de reacción se deja reposar durante tres días a temperatura ambiente. Luego se filtra el precipitado oscuro producido por succión, el filtrado se regula con ácido clorhídrico acuoso 3 N en pH 5-6 y se concentra en parte. El residuo se extrae con un total de 500 ml de metiletilcetona. Los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto crudo se calienta con 30 ml de

metanol brevemente hasta ebullición, se enfría en baño de hielo, se filtra, se lava con un poco de metanol frío y se seca.

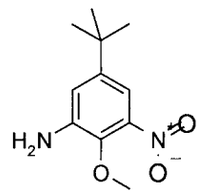
Rendimiento: 5,98 g (30 % de la teoría)

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 145/147 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XXXVIII

5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-anilina



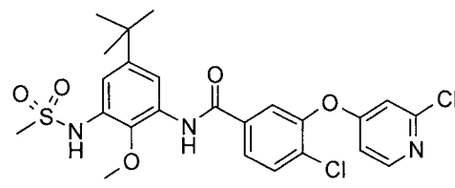
2,0 g de 5-terc-butil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno se disuelven en 20 ml de etanol, se mezclan con 100 µl de agua y 100 mg de paladio sobre carbón activado al 10% y luego se calienta a reflujo. Se vierten gota a gota 1,9 ml de 4-metil-ciclohexeno y se calienta durante otras 2 horas a reflujo. Luego se vierten gota a gota otros 950 µl de 4-metil-ciclohexeno y luego se calienta a reflujo durante 16 horas. Los disolventes se eliminan luego al vacío, el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se seca al vacío.

Rendimiento: 1,7 g (96 % del valor teórico)

Valor R_f: 0.20 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1)

Ejemplo XXXIX

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-benzamida



Una mezcla de 500 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-hidroxi-benzamida, 170 mg de 2-cloro-4-fluoro-piridina,

240 mg de K_2CO_3 y 3 ml de dimetilsulfóxido se calienta hasta 50 °C y se agita durante la noche a esta temperatura. La mezcla se enfría luego a temperatura ambiente y se diluye con agua. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se seca.

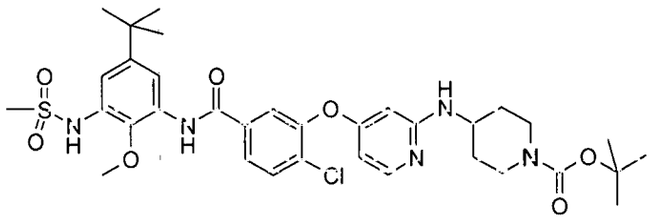
Rendimiento: 485 mg (77 % del teórico)

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 538/540/542 (2 Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XL

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-cloro-fenoxi]-piridin-2-ilamino}-piperidin-1-carboxílico



55 µl de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano y 36 mg de Pd_2(dibencilidenacetona)$_3$ se vierten en una mezcla mantenida bajo una atmósfera de argón de 350 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-benzamida, 110 mg de éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico y 290 mg de KO^{t}Bu en 6 ml de tolueno. La mezcla se calienta hasta 105 °C y se agita durante 40 h a esta temperatura. Luego la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo. La mezcla se lava luego una vez con ácido cítrico diluido, agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), y luego se elimina el disolvente. El residuo del matraz se cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0→95:5).

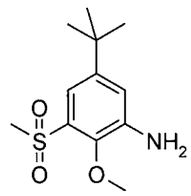
Rendimiento: 35 mg (8 % del teórico)

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 702/704 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XLI

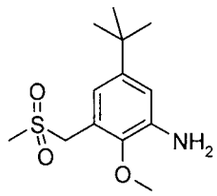
5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-anilina



Una mezcla de 14,5 g de 5-terc-butil-1-metansulfonil-2-metoxi-3-nitro-benceno, 3,0 g de paladio sobre carbón al 10% y 250 ml de metanol se agita durante 6 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). Luego se filtra el catalizador y el filtrado se concentra hasta sequedad.
Rendimiento: 1,7 g (96 % de la teoría)
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1)

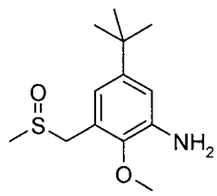
Análogamente al Ejemplo XLI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-anilina



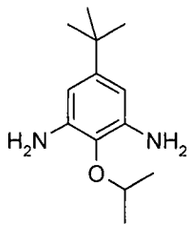
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,81 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 272 $[M+H]^+$

(2) 5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-anilina



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,39 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 256 $[M+H]^+$

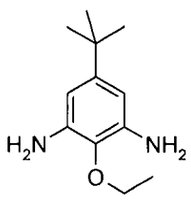
(3) 1,3-diamino-5-terc-butil-2-isopropoxi-benceno



(5-terc-butil-2-isopropoxi-1,3-dinitro-benceno se emplea como compuesto de partida)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 223 [M+H]$^+$

(4) 1,3-diamino-5-terc-butil-2-etoxi-benceno

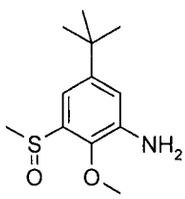


(5-terc-butil-2-etoxi-1,3-dinitro-benceno se emplea como compuesto de partida)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,94 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 209 [M+H]$^+$

(5) 5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-anilina



(La reacción se lleva a cabo con hidróxido de paladio en acetato de etilo)

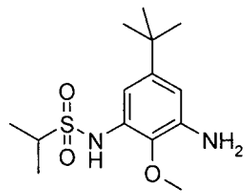
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(6) 1,3-diamino-2-metoxi-5-trifluorometil-benceno



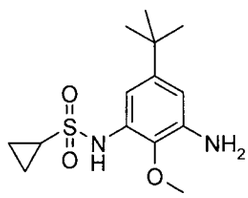
(2-metoxi-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benceno se emplea como compuesto de partida y níquel Raney como catalizador)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,94 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 209 $[M+H]^+$

(7) (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido propan-2-sulfónico



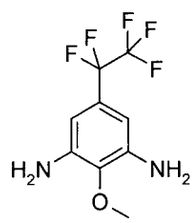
((5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-amida del ácido propan-2-sulfónico se emplea como compuesto de partida)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,42 min

(8) (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido ciclopropansulfónico



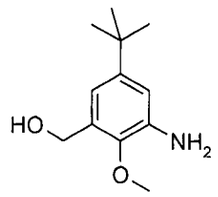
((5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-amida del ácido ciclopropansulfónico se emplea como compuesto de partida)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,24 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 299 $[M+H]^+$

(9) 1,3-diamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-benceno



(2-metoxi-1,3-dinitro-5-pentafluoroetil-benceno se emplea como compuesto de partida y níquel Raney como catalizador)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,19 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 257 $[M+H]^+$

(10) (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metanol

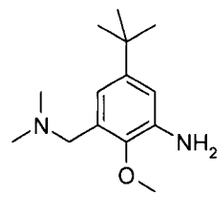


[La reacción se lleva a cabo en acetato de etilo y metanol (5:1)]

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,08 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 210 $[M+H]^+$

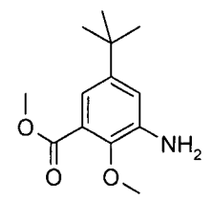
(11) 5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-anilina



Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 237 $[M+H]^+$

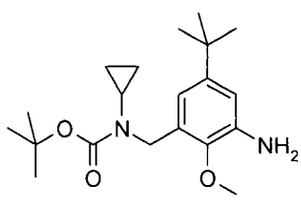
(12) éster metílico del ácido 3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-benzoico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,08 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 238 $[M+H]^+$

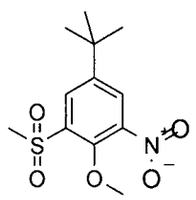
(13) éster terc-butílico del ácido (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-bencil)-ciclopropil-carbámico



Espectro de masas (ESI^+): m/z = 349 $[M+H]^+$

Ejemplo XLII

5-terc-butil-1-metansulfonil-2-metoxi-3-nitro-benceno



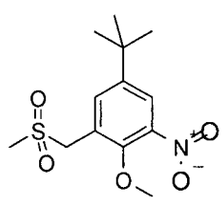
850 mg de ácido m-cloroperoxibenzoico al 77 % se añaden a una solución helada de 500 mg de 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanil-3-nitro-benceno (se puede obtener a partir de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-anilina análogamente al procedimiento descrito en *Syn. Commun.* 1984, *14*, 215-8 o en *Syn. Commun.* 2001, *31*, 1857-62) en 10 ml de diclorometano. La solución se agita durante 6 h a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. La solución de reacción diluida se lava con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca (Na_2SO_4). Luego se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como eluyente.

Rendimiento: 350 mg (62 % del teórico)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1)

Análogamente al Ejemplo XLII se obtiene el siguiente compuesto:

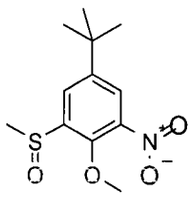
(1) 5-terc-butil-1-metansulfonilmetil-2-metoxi-3-nitro-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,69 min

Ejemplo XLIII

5-terc-butil-1-metansulfinil-2-metoxi-3-nitro-benceno



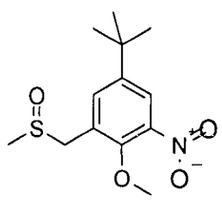
A temperatura ambiente se añaden 1,1 ml de una solución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno a una solución de 500 mg de 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanil-3-nitro-benceno (se puede obtener a partir de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-anilina análogamente al procedimiento descrito en *Syn. Commun.* 1984, *14*, 215-8 o en *Syn. Commun.* 2001, *31*, 1857-62) en 15 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropanol. La solución se agita durante 5 h a temperatura ambiente y luego se neutraliza con solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se destila. El residuo se cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) como eluyente.

Rendimiento: 350 mg (66 % del teórico)

Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1)

Análogamente al Ejemplo XLIII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 5-terc-butil-1-metansulfinilmetil-2-metoxi-3-nitro-benceno

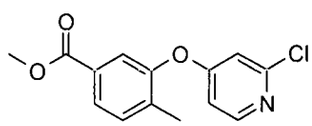


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,28 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 286 $[M+H]^+$

Ejemplo XLIV

Éster metílico del ácido 3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoico



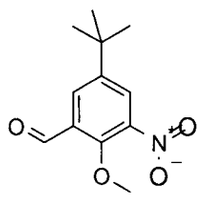
A temperatura ambiente se añaden 1,6 ml de yoduro de metilo a una mezcla de 6,21 g de ácido 3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoico, 4,88 g de carbonato de potasio y 30 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se vierte en agua helada, y el precipitado se filtra y se seca a 45 °C.

Rendimiento: 6,26 g (96 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 278/280 (Cl) $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XLIV se obtienen los siguientes compuestos:

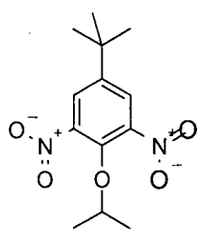
(1) 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,21 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 238 $[M+H]^+$

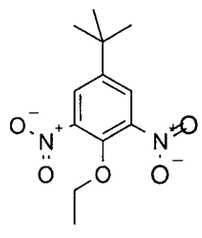
(2) 5-terc-butil-2-isopropoxi-1,3-dinitro-benceno



(4-terc-butil-2,6-dinitro-fenol e yoduro de isopropilo se hacen reaccionar entre sí)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,68 min

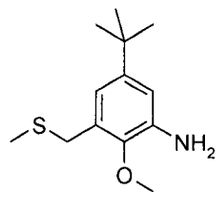
(3) 5-terc-butil-2-etoxi-1,3-dinitro-benceno



(4-terc-butil-2,6-dinitro-fenol y yoduro de etilo se hacen reaccionar entre sí)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,58 min

Ejemplo XLV

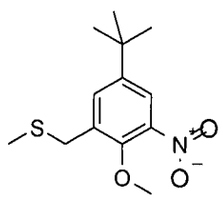
5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfanilmetil-anilina



Una mezcla de 1,00 g de 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanilmetil-3-nitro-benceno, 4,20 g de dihidrato de dicloruro de estaño y 15 ml de etanol se seca durante 2 h a reflujo. Luego se elimina el disolvente, y se añaden agua y diclorometano al residuo. La mezcla se filtra sobre Celite, y la parte acuosa del filtrado se separa y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), y el disolvente se elimina. El residuo se cromatografía en óxido de aluminio con ciclohexano/acetato de etilo (4:1→1:4) como eluyente.
Rendimiento: 0,62 g (70 % de la teoría)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,85 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 240 $[M+H]^+$

Ejemplo XLVI

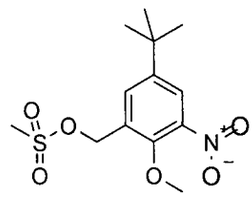
5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanilmetil-3-nitro-benceno



A temperatura ambiente se vierten 1,50 g de tiometilato de sodio a una solución de 4,64 g de éster 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencílico del ácido metansulfónico en 50 ml de 1,4-dioxano. La solución se agita durante la noche a 40 °C. Luego se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (98:2→60:40) como eluyente.
Rendimiento: 2,91 g (87 % de la teoría)
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,74 min

Ejemplo XLVII

Éster 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencílico del ácido metansulfónico



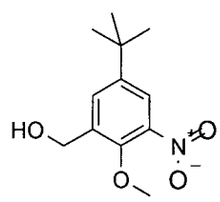
1,20 ml de cloruro de ácido metansulfónico se añaden a una solución helada de 3,43 g de (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol y 2,40 ml de trietilamina en 30 ml de diclorometano. La solución se agita bajo enfriamiento con hielo durante 2 h y luego se diluye con diclorometano. La solución diluida se lava tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 3,97 g (87 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 335 $[M+NH_4]^+$

Ejemplo XLVIII

(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol



A aprox. 10 °C se vierten 0,65 g de borhidruro de sodio a una solución de 3,75 g de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído en 15 ml de diclorometano y 15 ml de metanol. La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra. El residuo se mezcla con ácido acético acuoso y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan ($MgSO_4$) y se concentran hasta sequedad.

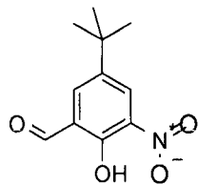
Rendimiento: 3,63 g (96 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,64 min

Espectro de masa (ESI^-): m/z = 238 $[M-H]^-$

Ejemplo IL

5-terc-butil-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído



A -30 °C se añaden 4,34 g de tetrafluoroborato de nitronio a una solución de 5,00 g de 5-terc-butil-2-hidroxi-benzaldehído en 200 ml de acetonitrilo. La solución se calienta en un lapso de 1 h hasta -15 °C y luego se mezcla con acetato de etilo y solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan ($MgSO_4$) y se concentran. El residuo se extrae en 2 ml de agua y 40 ml de ácido acético concentrado, y la mezcla resultante se hierve durante 2 h a reflujo. La solución enfriada se vierte en agua helada, y el precipitado formado se filtra y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se seca ($MgSO_4$) y se concentra. El aceite que queda se solidifica rápidamente.

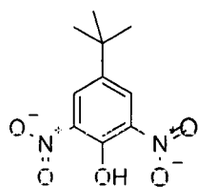
Rendimiento: 5,89 g (94 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,04 min

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 222 $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo IL se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-terc-butil-2,6-dinitro-fenol

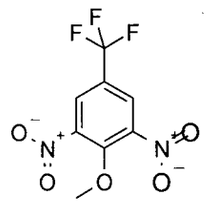


(4-terc-butil-fenol se hace reaccionar con 2,7 equivalentes de tetrafluoroborato de nitronio)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,09 min

Espectro de masa (ESI$^-$): m/z = 239 $[M-H]^-$

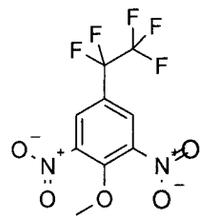
(2) 2-metoxi-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benceno



(1-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno se emplea como compuesto de partida)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,93 min

(3) 2-metoxi-1,3-dinitro-5-pentafluoroetil-benceno

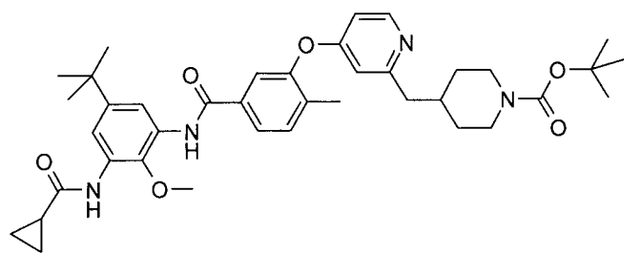


(1-metoxi-4-pentafluoroetil-benceno se hace reaccionar con 2,7 equivalentes de tetrafluoroborato de nitronio)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,23 min

Ejemplo L

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[5-terc-butil-3-(ciclopropancarbonil-amino)-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenoxi}-piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico



A temperatura ambiente se vierten 36 µl de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico a una solución de 160 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico y 70 µl de trietilamina en 2 ml de diclorometano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se mezcla con agua. La mezcla se extrae con diclorometano, y los extractos combinados se lavan con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan ($MgSO_4$) y se concentran. El residuo se

cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (50:50→0:100) como eluyente.

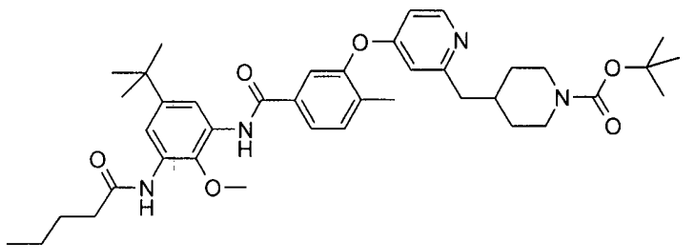
Rendimiento: 5,89 g (94 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,56 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 671 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo L se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pentanoilamino-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico

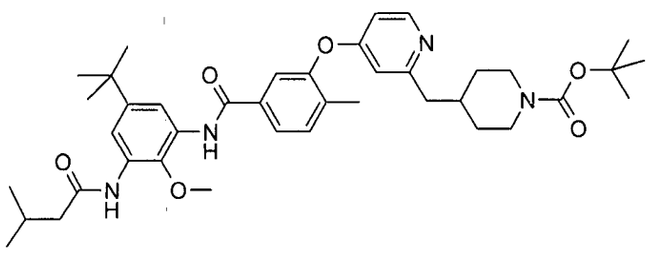


(cloruro de ácido valeriánico se emplea como reactivo de acilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,80 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 687 $[M+H]^+$

(2) éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-metil-butirilamino)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenoxi}-piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico

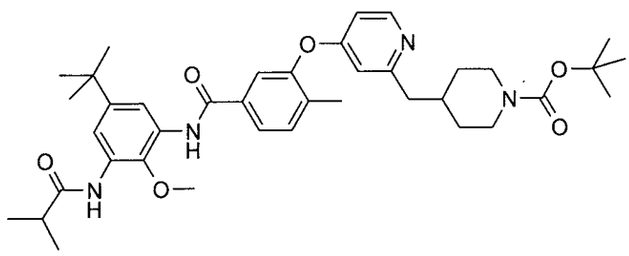


(cloruro de ácido isovaleriánico se emplea como reactivo de acilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,77 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 687 $[M+H]^+$

(3) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-isobutirilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



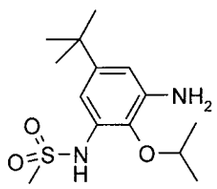
(el cloruro de ácido isobutírico se emplea como reactivo de acilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,62 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 673 $[M+H]^+$

Ejemplo LI

N-(3-amino-5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-metansulfonamida



A temperatura ambiente se añaden 0,20 ml de cloruro de ácido metansulfónico gota a gota a una solución de 0,48 g de 1,3-diamino-5-terc-butil-2-isopropoxi-benceno y 0,35 ml de piridina en 5 ml de diclorometano. La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (90:10→40:60) como eluyente.

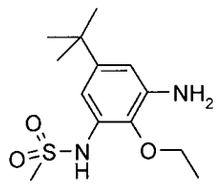
Rendimiento: 0,35 g (54 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,42 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 301 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo LI se obtienen los siguientes compuestos:

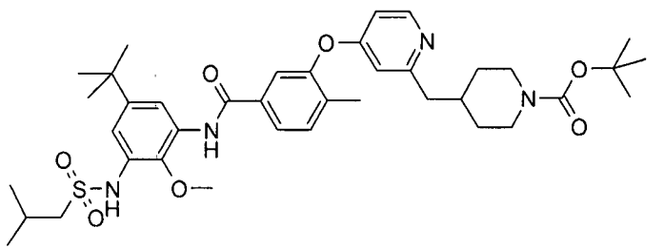
(1) N-(3-amino-5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-metansulfonamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,16 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 287 $[M+H]^+$

(2) éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(2-metil-propan-1-sulfonilamino)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenoxi}-piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico

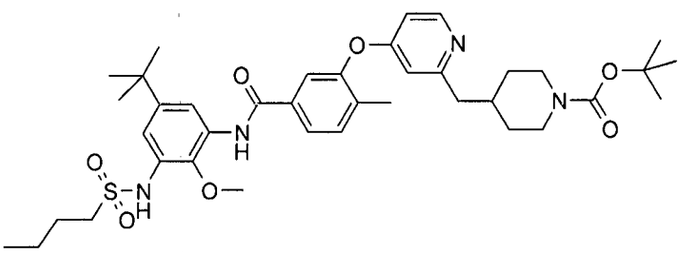


(el cloruro de ácido isobutansulfónico se emplea como reactivo de sulfonilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,86 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 723 $[M+H]^+$

(3) éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[3-(butan-1-sulfonilamino)-5-terc-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil]-2-metil-fenoxi}-piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico

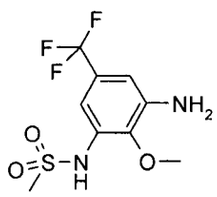


(el cloruro de ácido n-butansulfónico se emplea como reactivo de sulfonilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,85 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 723 $[M+H]^+$

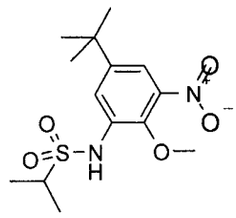
(4) N-(3-amino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-metansulfonamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,93 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 285 [M+H]$^+$

(5) (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-amida del ácido propan-2-sulfónico

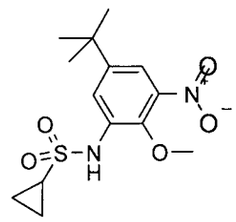


(el cloruro de ácido isopropilsulfónico se emplea como reactivo de sulfonilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,18 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 331 [M+H]$^+$

(6) (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-amida del ácido ciclopropansulfónico

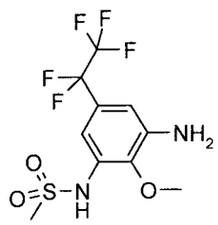


(el cloruro de ácido ciclopropilsulfónico se emplea como reactivo de sulfonilación)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,09 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 329 [M+H]$^+$

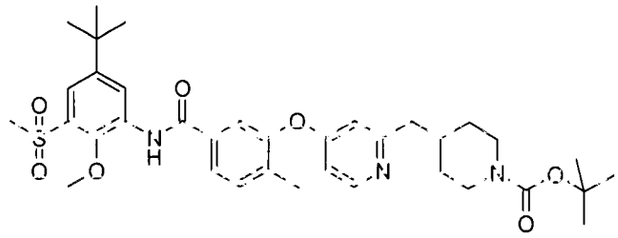
(7) N-(3-amino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-metansulfonamida



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 335 [M+H]$^+$

Ejemplo LII

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



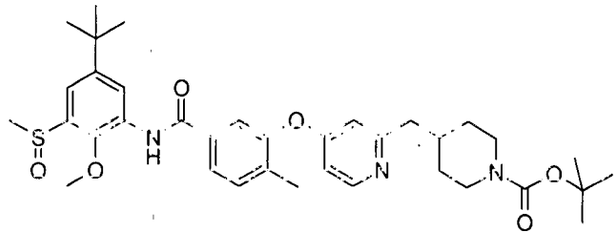
A temperatura ambiente se añaden gota a gota sucesivamente 10 µl de N,N-dimetilformamida y 100 µl de cloruro de oxalilo a una solución de 140 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-carboxi-2-metil-fenoxi)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de acetonitrilo. La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra hasta sequedad. El residuo se extrae en 2 ml de 1,2-dicloroetano y se mezcla a temperatura ambiente con 85 mg de 5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-anilina y 180 µl de trietilamina. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora, y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (50:40→0:100) como eluyente.

Rendimiento: 0,35 g (54 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 666 $[M+H]^+$

Ejemplo LIII

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



A temperatura ambiente se vierten gota a gota 560 µl de una solución al 50% de cicloanhídrido de ácido propanfosfórico en acetato de etilo a una solución de 120 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-carboxi-2-metil-fenoxi)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico, 68 mg de 5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-anilina y 145 µl de trietilamina en 4 ml de tetrahidrofurano. La solución se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura se agita durante la noche. A continuación, la solución se concentra hasta

sequedad y el residuo se mezcla con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora, y el residuo se cromatografía en gel de sílice con diclorometano/solución metanólica al 10% de amoníaco (99:1→90:10) como eluyente.

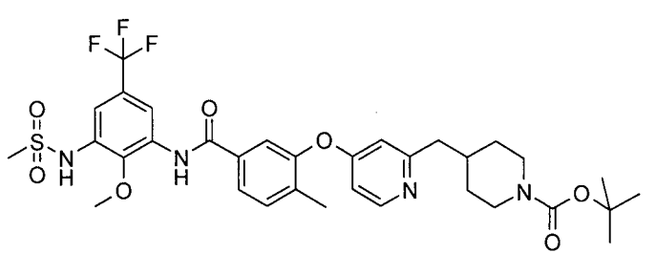
Rendimiento: 105 mg (57 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,21 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 650 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo LIII se obtienen los siguientes compuestos:

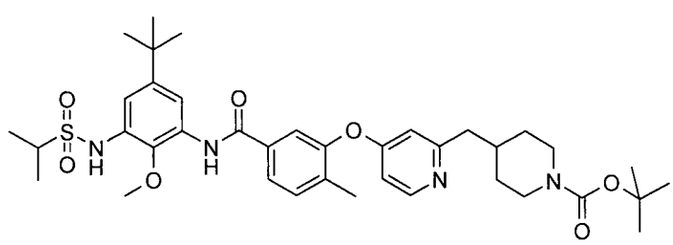
(1) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(3-Metansulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,35 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 693 $[M+H]^+$

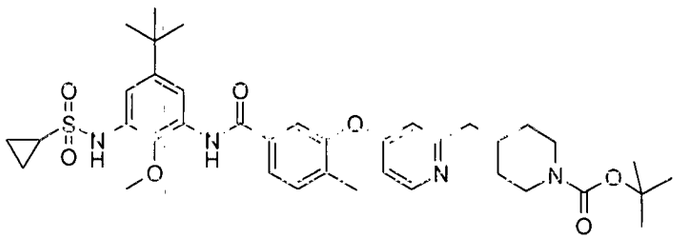
(2) éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(propan-2-sulfonilamino)-fenilcarbamoil]-2-metil-fenoxi}-piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,67 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 709 $[M+H]^+$

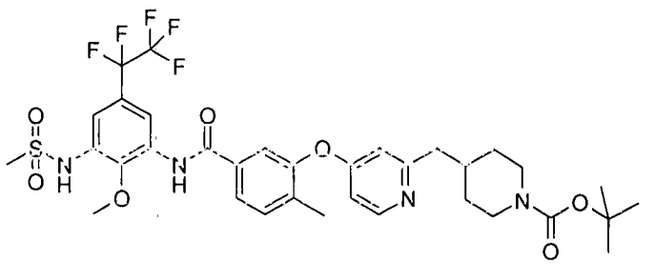
(3) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,63 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 707 $[M+H]^+$

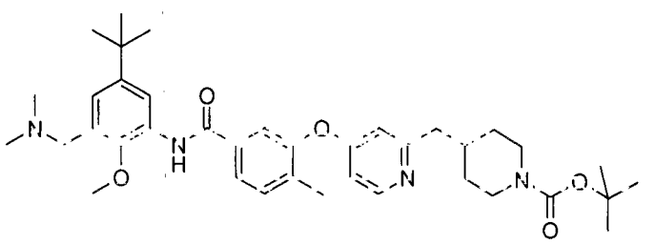
(4) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(3-Metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,55 min

Espectro de masa (EI): m/z = 316 $[M^*]^+$

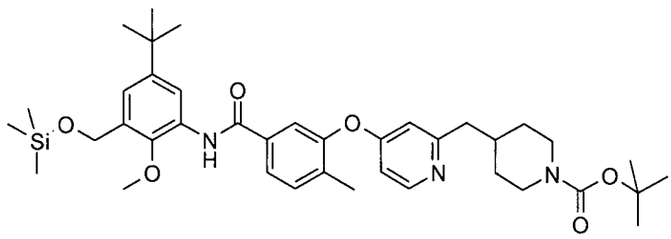
(5) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,71 min

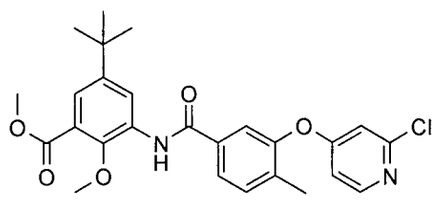
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 645 $[M+H]^+$

(6) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsililoximetil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



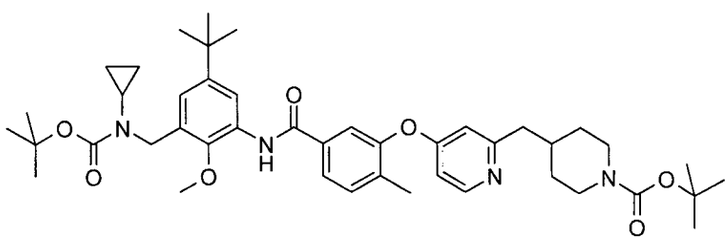
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,33 min

(7) éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoilamino]-2-metoxi-benzoico



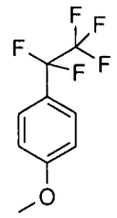
HPLC (Método 3): tiempo de retención = 4,21 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 483/485 (Cl) $[M+H]^+$

(8) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-{3-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-5-terc-butil-2-metoxi-fenilcarbamoil}-2-metil-fenoxi)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo LIV

1-metoxi-4-pentafluoroetil-benceno



Una mezcla de 2,00 g de 4-yodo-anisol, 2,00 g de pentafluoroetil-trimetilsilano, 0,60 g de fluoruro de potasio, 2,43 g de yoduro de cobre y 15 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante la noche a 80 °C. A continuación, la mezcla se agita durante otras 36 h a 80 °C, en donde se añaden después de 4 h, 12 h y 24 h nuevamente 2,00 g de pentafluoroetil-trimetilsilano. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade solución acuosa 2 M de amoníaco y la mezcla se filtra. El filtrado se extrae con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como eluyente.

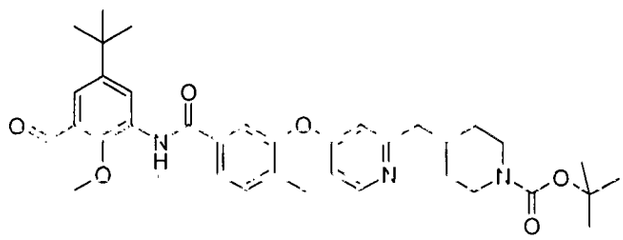
Rendimiento: 1,14 g (59 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,40 min

Espectro de masa (EI): m/z = 226 $[M^*]^+$

Ejemplo LV

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-formil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico



120 mg de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona ("peryodinano de Dess-Martin") se vierten a una solución helada de 200 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperidin-1-carboxílico en 6 ml de diclorometano. Se retira el baño de enfriamiento y la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluye la solución con diclorometano y se lava con solución acuosa de K_2CO_3 y solución acuosa de $Na_2S_2O_3$. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina. El

residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (99:1→90:10) como eluyente.

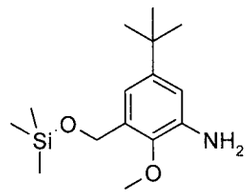
Rendimiento: 55 mg (46 % del teórico)

HPLC (Método 3): tiempo de retención = 4,34 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 616 $[M+H]^+$

Ejemplo LVI

5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsililoximetil-fenilamina



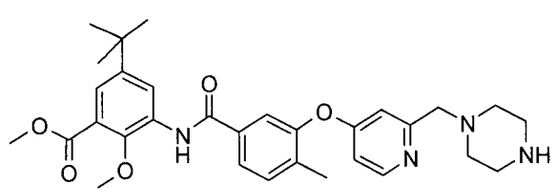
A temperatura ambiente se vierten gota a gota 0,45 ml de cloruro de trimetilsililo a una solución de 0,50 g de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metanol y 0,39 g de imidazol en 6 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentra hasta sequedad. El residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con solución acuosa al 10% de K_2CO_3 y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación, la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (95:5→50:50) como eluyente.

Rendimiento: 0,51 g (76 % de la teoría)

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:2)

Ejemplo LVII

Éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-[4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzoilamino]-benzoico



A temperatura ambiente se vierten 1,4 mL de una solución isopropanólica 5-6 M de ácido clorhídrico a una solución de 270 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metoxicarbonil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico en 6 ml

de diclorometano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. La solución se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), y el disolvente se elimina por completo.

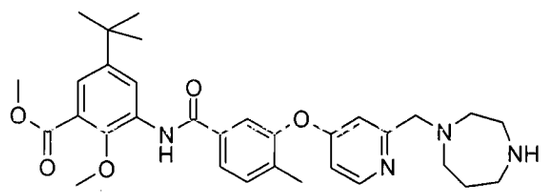
Rendimiento: 215 mg (94 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,61 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 547 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo LVII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoilamino]-2-metoxi-benzoico

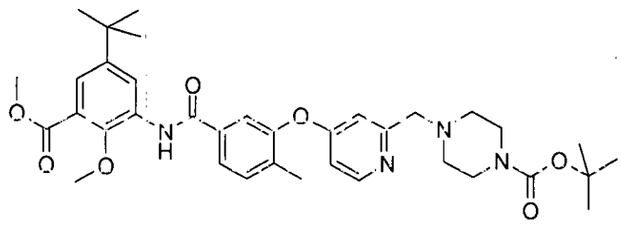


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,73 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 561 $[M+H]^+$

Ejemplo LVIII

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metoxicarbonil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico



Una mezcla de 414 mg de éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzoilamino]-2-metoxi-benzoico, 370 mg de (4-terc-butiloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-trifluoroborato de potasio, 0,84 g de Cs_2CO_3, 0,80 ml de agua y 8 ml de tetrahidrofurano se enjuaga durante 10 min con argón. A continuación, se añaden 200 mg de 2-diciclohexilfosfinil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos) y 20 mg de acetato de paladio (II), y la

mezcla se calienta hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de argón durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y el residuo se extrae en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se seca ($MgSO_4$). El disolvente se elimina, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (99:1→90:10) y luego se cromatografía en fase inversa (HPLC, Xbridge C18) con metanol/agua/amoníaco.

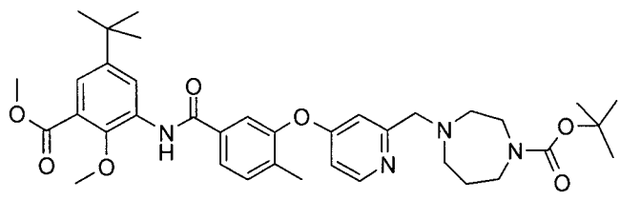
Rendimiento: 270 mg (49 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,54 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 647 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo LVIII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metoxicarbonil-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-piridin-2-ilmetil}-[1,4]diazepan-1-carboxílico

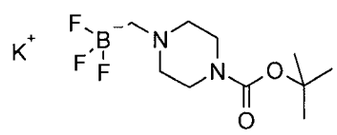


HPLC (Método 3): tiempo de retención = 4,39 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 661 $[M+H]^+$

Ejemplo LIX

(4-terc-butiloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-trifluoroborato de potasio



5,00 g de bromometil-trifluoroborato de potasio se añaden a una solución de 4,87 g de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 3 h a 80 °C y luego se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se elimina, y el residuo se suspende en 50 ml de acetona y se mezcla con 3,44 g de carbonato de potasio. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El aceite que queda se mezcla

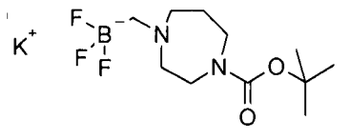
con éter diisopropílico y el precipitado incoloro producido después de un tiempo se separa y se seca.

Rendimiento: 4,20 g (55 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI⁻): m/z = 267 $[M]^-$ [4-terc-butiloxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-trifluoroborato]

Análogamente al Ejemplo LIX se obtiene el siguiente compuesto:

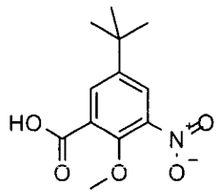
(1) (4-terc-butiloxicarbonil-homopiperazin-1-ilmetil)-trifluoroborato de potasio



Espectro de masa (ESI⁻): m/z = 281 $[M]^-$ [4-terc-butiloxicarbonil-homopiperazin-1-ilmetil)-trifluoroborato]

Ejemplo LX

Ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico

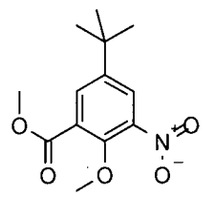


Una mezcla de 2,3 ml de ácido nítrico al 65% y 2,6 ml de ácido sulfúrico al 96% se vierte gota a gota a una solución enfriada con hielo de 5,00 g de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-benzoico en 15 ml de ácido sulfúrico al 96%. La solución se agita durante 1,5 h en baño de enfriamiento y luego durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la solución se vierte en agua helada, y el precipitado formado se filtra y se extrae en diclorometano. La fase de diclorometano se seca (Na_2SO_4), y el disolvente se elimina por completo.

Rendimiento: 5,40 g (89 % de la teoría)

Ejemplo LXI

Éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoicometilester



2,3 ml de cloruro de tionilo se vierten gota a gota a una solución helada de 5,40 g de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico en 50 ml de metanol. El baño de enfriamiento se elimina y la solución se calienta hasta 60 °C. La solución se agita durante la noche a 60 °C y luego se enfría a temperatura ambiente. La solución se concentra en su totalidad y el residuo se mezcla con agua. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo, y los extractos combinados se secan ($MgSO_4$). El disolvente se elimina, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (98:2→60:40).

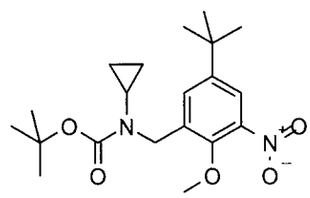
Rendimiento: 2,69 g (47 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,30 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 268 $[M+H]^+$

Ejemplo LXII

Éster terc-butílico del ácido (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencil)-ciclopropil-carbámico

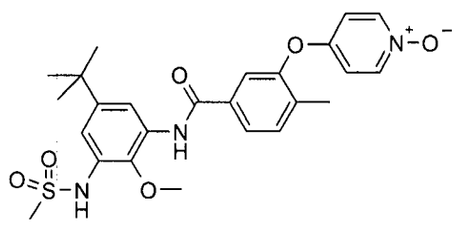


A temperatura ambiente se vierten 0,44 g de $(t\text{BuOCO})_2O$ a una solución de 0,53 g de (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencil)-ciclopropilamina, 0,3 ml de trietilamina y una punta de espátula de 4-dimetilaminopiridina en 6 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca ($MgSO_4$). El disolvente se elimina, y el residuo se emplea sin ulterior purificación para la reducción del grupo nitro.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(1-oxi-piridin-4-iloxi)-benzamida



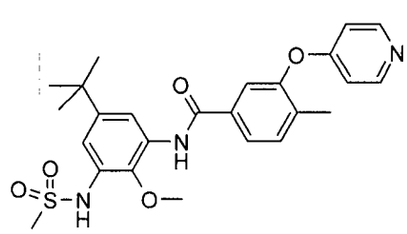
A 800 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida en 5 ml de N-metilpirrolidinona se añaden bajo una atmósfera de argón 962 mg de carbonato de cesio. Después de 30 minutos, se añaden 306 mg de N-óxido de 4-cloropiridina, y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a 80 °C. Luego la mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C y se agita durante la noche a esta temperatura. Luego se añaden nuevamente 255 mg de N-óxido de 4-cloropiridina y 641 mg de carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se agita durante otras 24 h a 100 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción enfriada se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (93:7) como eluyente.

Rendimiento: 781 mg (80 % del teórico)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 500 $[M+H]^+$

Ejemplo 2

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(piridin-4-iloxi)-benzamida



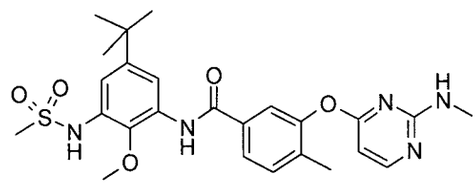
150 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(1-oxi-piridin-4-iloxi)-benzamida en 10 ml de tetrahidrofurano se hidrogenan en presencia de 20 mg de rodio sobre carbón activado (5% Rh) a temperatura ambiente y 50 psi de presión parcial de hidrógeno. Después de 2 h, se añaden otros 20 mg de catalizador. Como la reacción aún no está completa, se añaden luego otra vez 50 mg y luego otros 40 mg de catalizador. Como ya no se puede observar ninguna reacción más, se interrumpe la reacción. El catalizador se filtra con succión y el filtrado se concentra. El residuo del matraz se purifica por cromatografía sobre una columna en fase inversa con acetonitrilo/agua/amoníaco conc. como eluyente.

Rendimiento: 65 mg (45 % del teórico)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 3

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Una mezcla de 200 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida y 2 ml de una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante la noche en un vasito cerrado para microondas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (50:50→100:0) como eluyente.

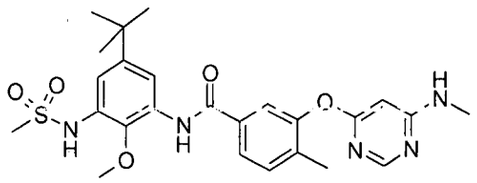
Rendimiento: 146 mg (74 % del teórico)

Valor R_f: 0,09 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 514 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida

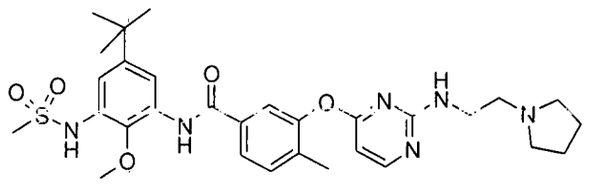


Valor R_f: 0,11 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 514 $[M+H]^+$

Ejemplo 4

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



A 300 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en 3 ml de 1,4-dioxano se añaden 147 µl de 1-(2-aminoetil)pirrolidina y 161 µl de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta durante 5 h a 70 °C. Luego se desconecta el calentamiento, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución acuosa 3 M de carbonato de potasio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (75:25→0:100) como eluyente.

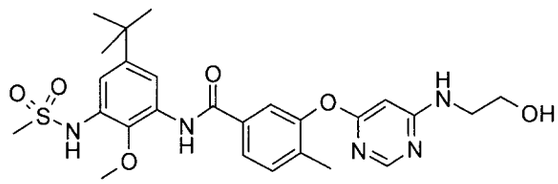
Rendimiento: 183 mg (53 % del teórico)

Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

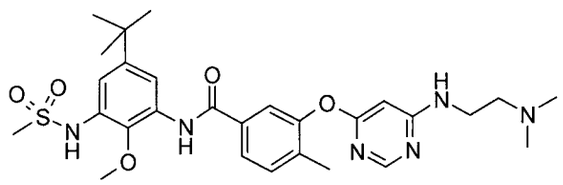
Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



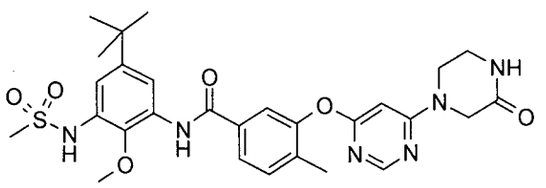
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a 50 °C)
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 544 $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



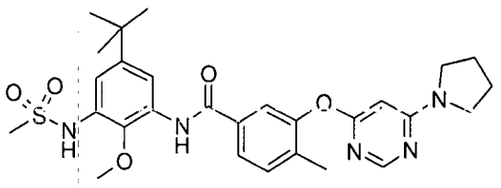
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a 50 °C)
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 571 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



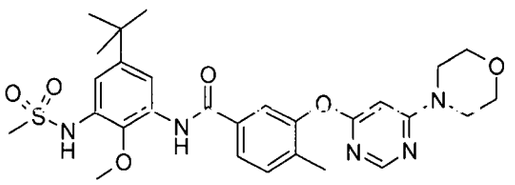
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a 50 °C)
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



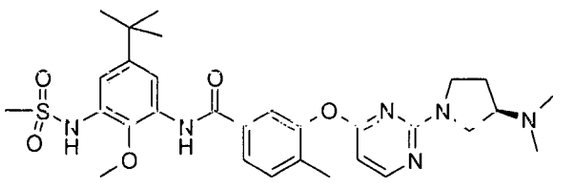
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a temperatura ambiente)
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 554 $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



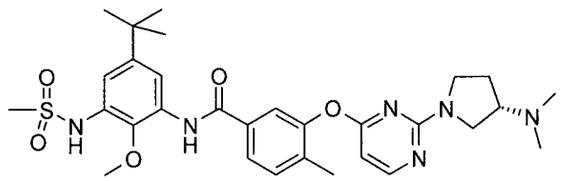
(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a temperatura ambiente)
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 570 $[M+H]^+$

(6) (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de diisopropiletilamina a 50 °C)
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(7) (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida

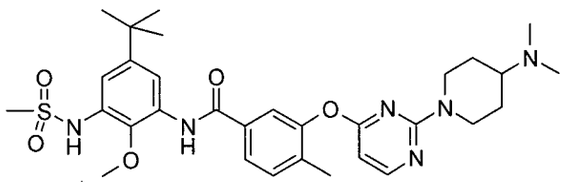


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de diisopropiletilamina a 50 °C)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

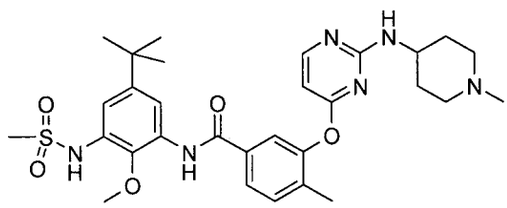
(8) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de diisopropiletilamina a 50 °C)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

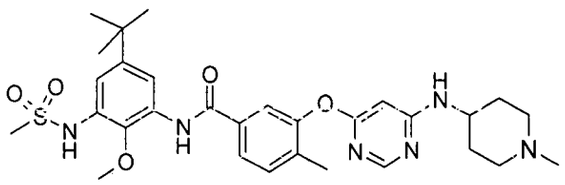
(9) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



(La reacción se realiza en dimetilformamida a 50 °C)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(10) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

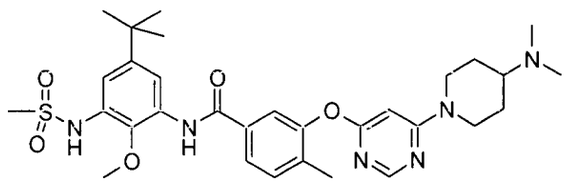


(La reacción se realiza en tetrahidrofurano a temperatura ambiente)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,70 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(11) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida

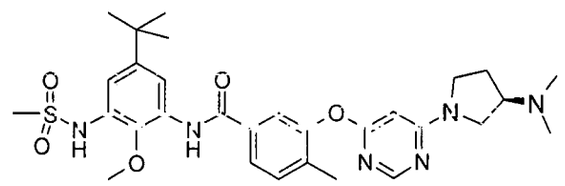


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida en presencia de diisopropiletilamina a temperatura ambiente)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,81 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(12) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-((*P*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida

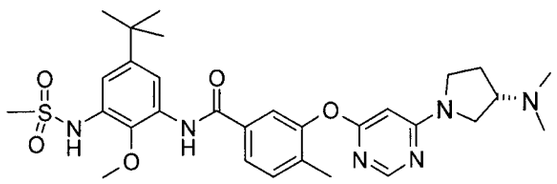


(La reacción se realiza en una mezcla de acetonitrilo y N-metilpirrolidinona en presencia de diisopropiletilamina a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(13) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-((*S*)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida

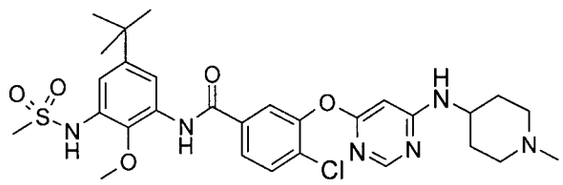


(La reacción se realiza en una mezcla de acetonitrilo y N-metilpirrolidinona en presencia de diisopropiletilamina a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(14) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-chloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

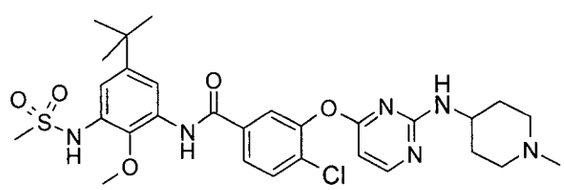


(La reacción se realiza sin base adicional con 2,5 equivalentes de 1-metil-piperidin-4-ilamina en acetonitrilo a 60 °C)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(15) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

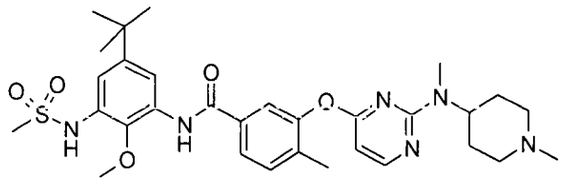


(La reacción se realiza sin base adicional con 2,5 equivalentes de 1-metil-piperidin-4-ilamina en acetonitrilo a 90 °C)

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(16) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida

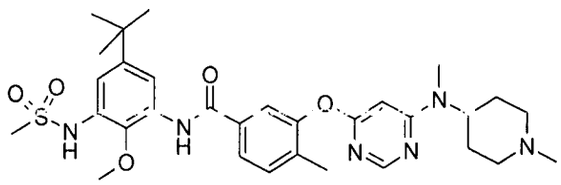


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida con diisopropiletilamina a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(17) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida

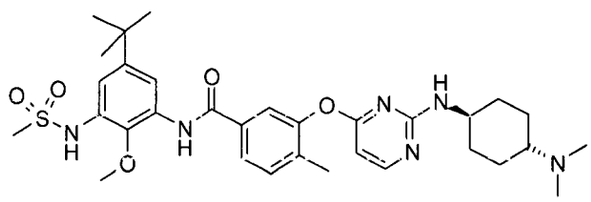


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida con diisopropiletilamina a temperatura ambiente)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

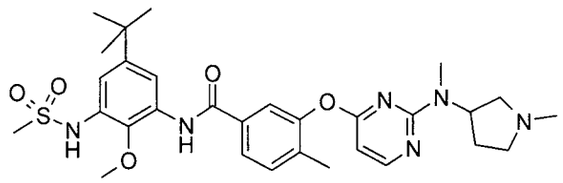
(18) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(*trans*-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida con diisopropiletilamina a 40 °C)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 625 $[M+H]^+$

(19) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida

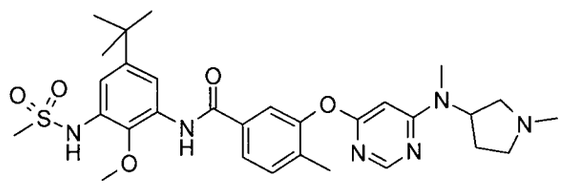


(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida con diisopropiletilamina a 40 °C)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(20) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



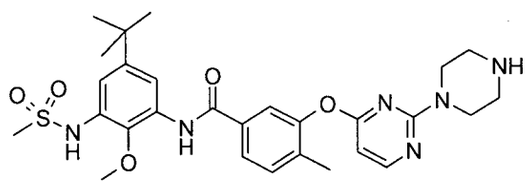
(La reacción se realiza en N,N-dimetilformamida con diisopropiletilamina a 40 °C)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

Ejemplo 5

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida x ácido trifluoroacético



A 433 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-2-il}-piperazin-1-carboxílico en 5 ml de diclorometano se vierten 1,5 ml de ácido

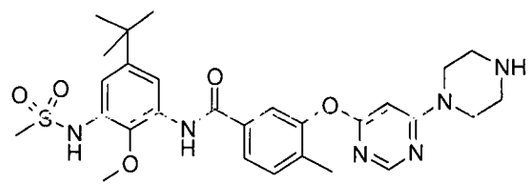
trifluoroacético, y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Luego se concentra la solución incolora, se mezcla con éter dietílico y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión y se seca en el desecador.

Rendimiento: 299 mg (68 % del teórico)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 5 se obtienen los siguientes compuestos; apartándose del procedimiento descrito, se aislaron algunos de los siguientes compuestos después de la elaboración acuosa y cromatografía en gel de sílice como bases:

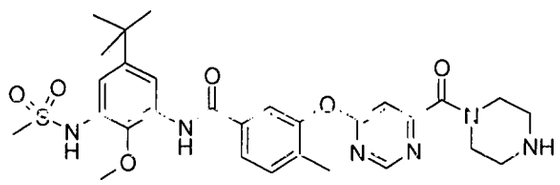
(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

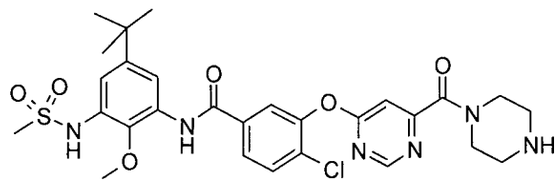
(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida x ácido trifluoroacético



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

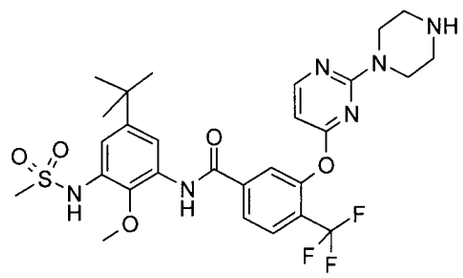
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



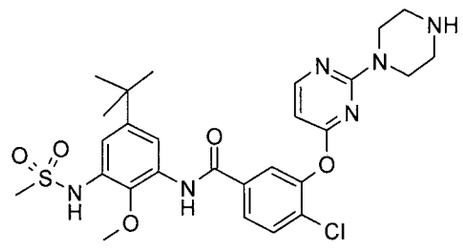
Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-4-trifluorometil-benzamida x ácido trifluoroacético



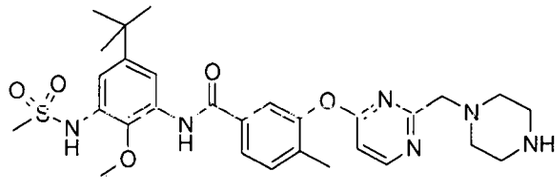
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 623 $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 589/591 (Cl) $[M+H]^+$

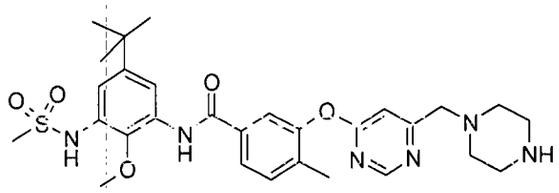
(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

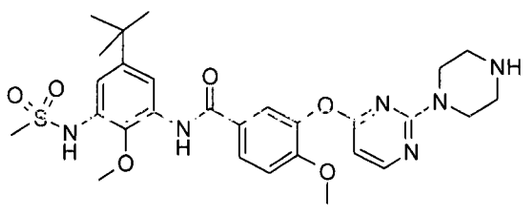
(7) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

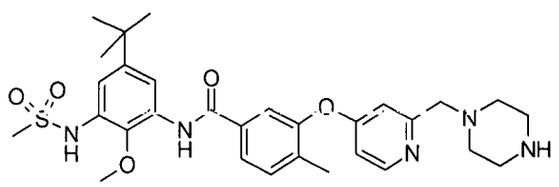
(8) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

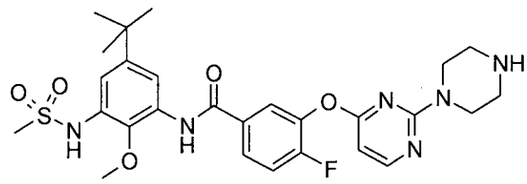
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 585 $[M+H]^+$

(9) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida × ácido trifluoroacético



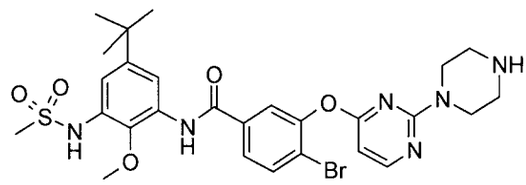
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 582 $[M+H]^+$

(10) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-fluoro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida x ácido trifluoroacético



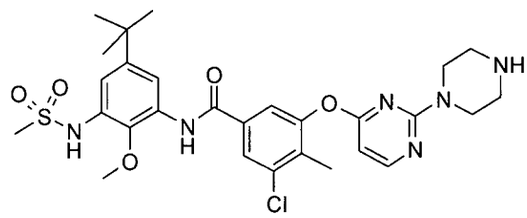
Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 573 $[M+H]^+$

(11) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-bromo-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



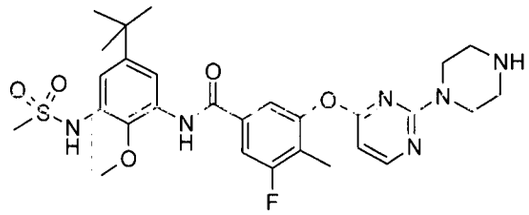
Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 633/635 (Br) $[M+H]^+$

(12) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



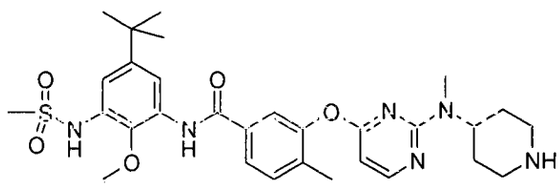
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

(13) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-fluoro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



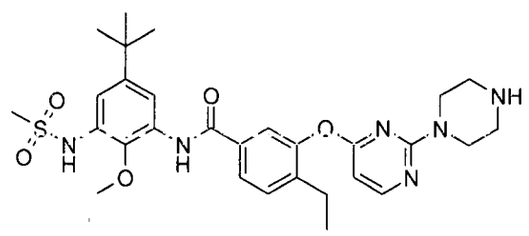
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 587 $[M+H]^+$

(14) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(N-metil-N-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



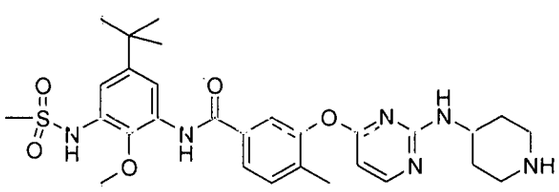
Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(15) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



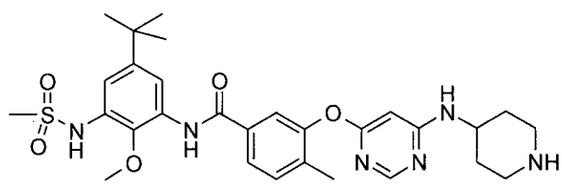
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(16) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



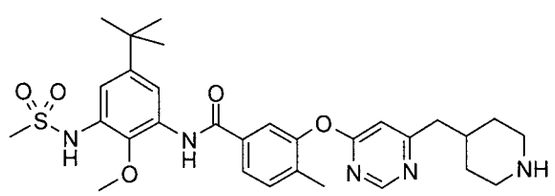
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 583 [M+H]$^+$

(17) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida x ácido trifluoroacético



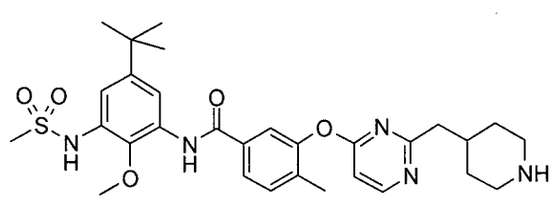
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 583 [M+H]$^+$

(18) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



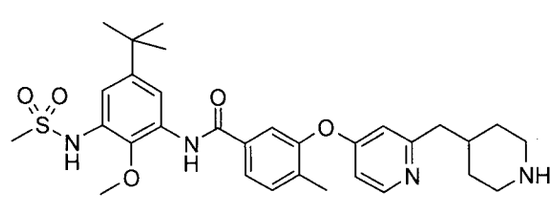
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 582 [M+H]$^+$

(19) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



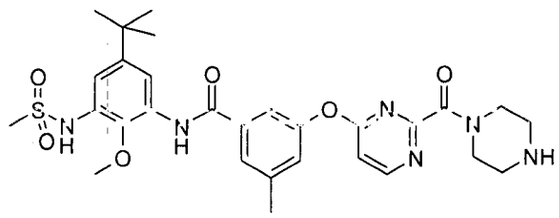
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,72 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 582 [M+H]$^+$

(20) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



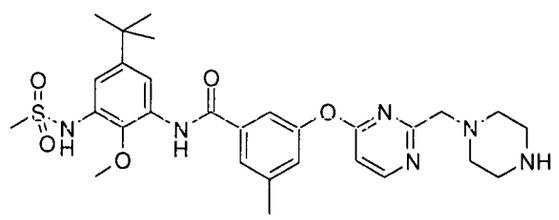
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,31 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 561 $[M+H]^+$

(21) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida x ácido trifluoroacético



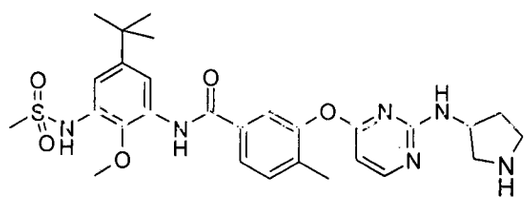
Valor R_f: 0,45 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(22) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



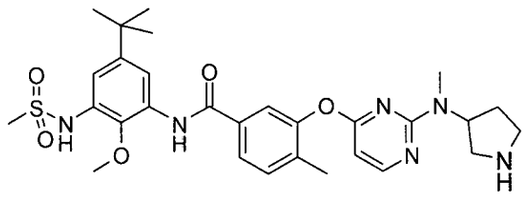
Valor R_f: 0,5 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 583 $[M+H]^+$

(23) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(pirrolidin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,73 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 569 $[M+H]^+$

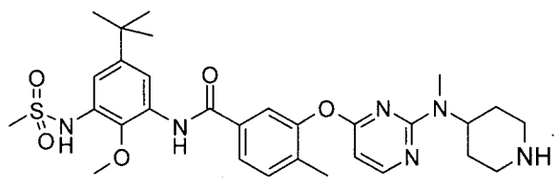
(24) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(metil-pirrolidin-3-il-amino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

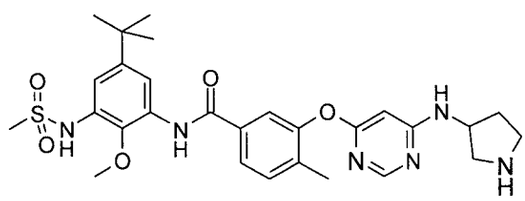
(25) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(metil-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

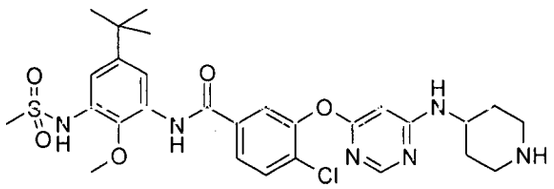
(26) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(pirrolidin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 569 $[M+H]^+$

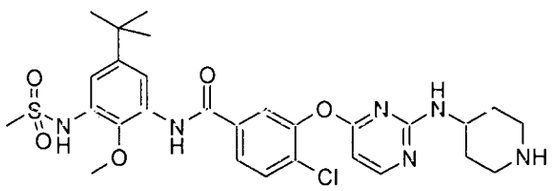
(27) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

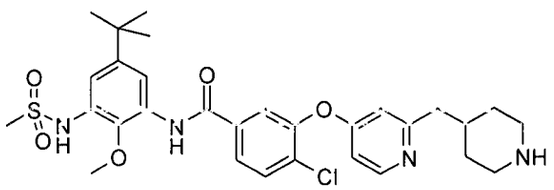
(28) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

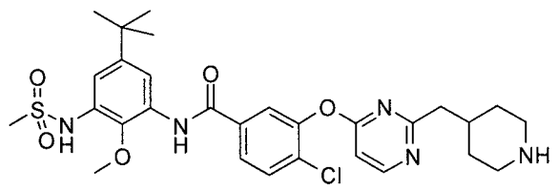
(29) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 601/603 (Cl) $[M+H]^+$

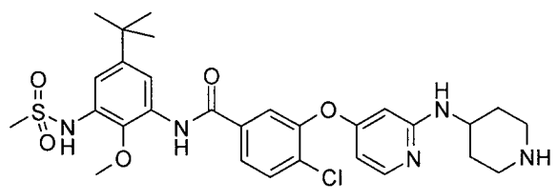
(30) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

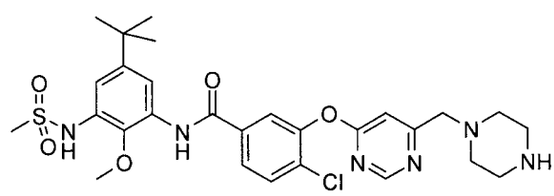
(31) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

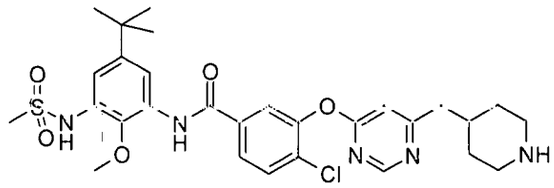
(32) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

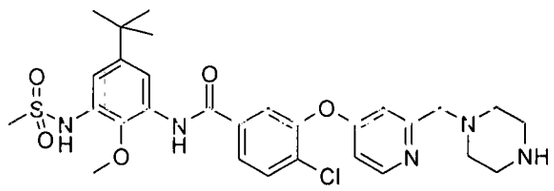
(33) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

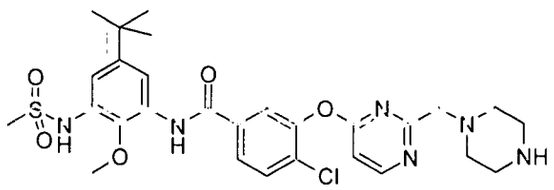
(34) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 602/604 (Cl) $[M+H]^+$

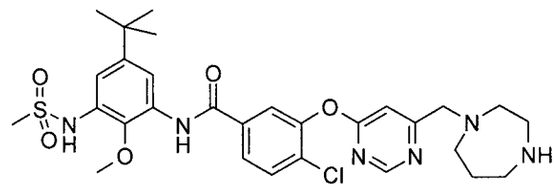
(35) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

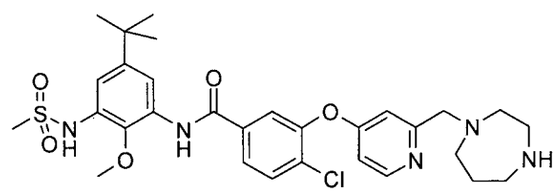
(36) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

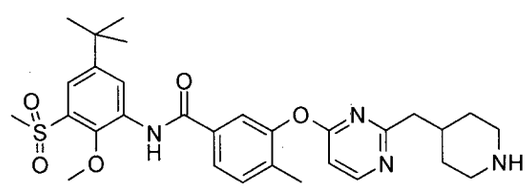
(37) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

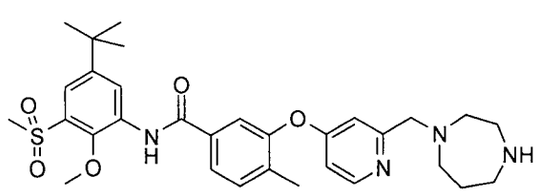
(38) N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

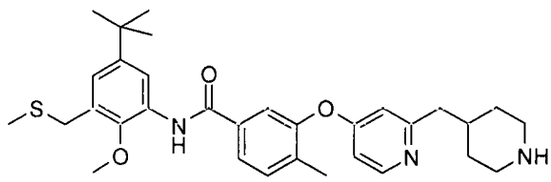
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 567 $[M+H]^+$

(39) N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



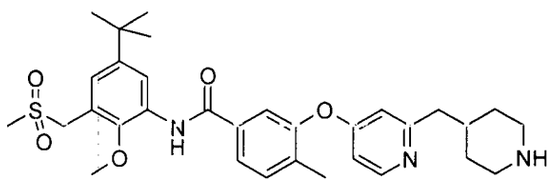
Valor R_f: 0,4 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

(40) N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



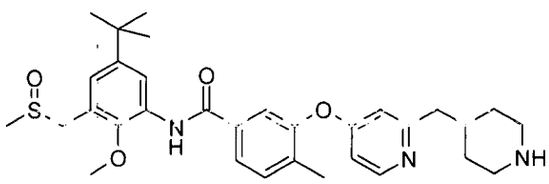
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,81 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 548 $[M+H]^+$

(41) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



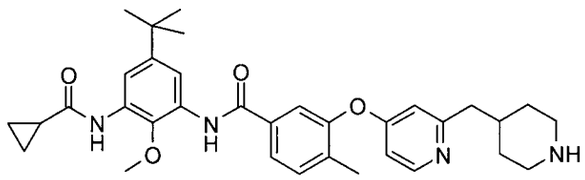
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 580 $[M+H]^+$

(42) N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfinilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



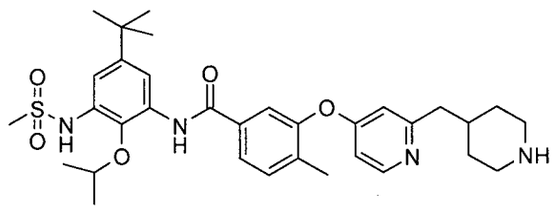
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 564 $[M+H]^+$

(43) N-[5-terc-butil-3-(ciclopropancarbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



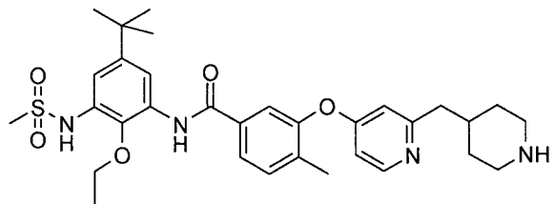
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,46 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 571 $[M+H]^+$

(44) N-(5-terc-butil-2-isopropoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



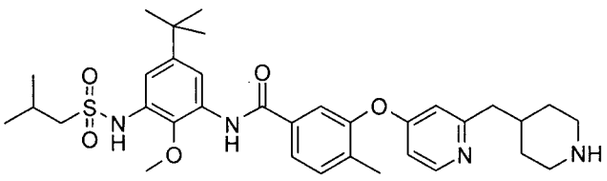
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,55 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 609 $[M+H]^+$

(45) N-(5-terc-butil-2-etoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



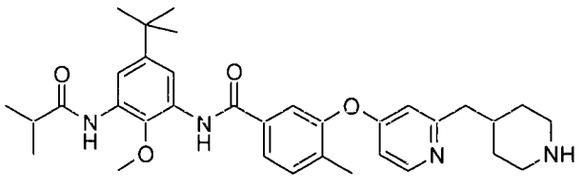
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,45 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 595 $[M+H]^+$

(46) N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(2-metil-propan-1-sulfonilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



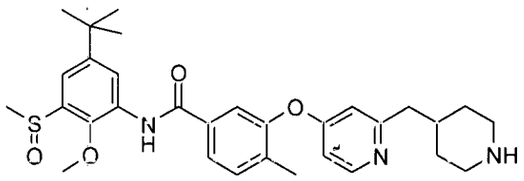
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,78 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 623 $[M+H]^+$

(47) N-(5-terc-butil-3-isobutirilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 573 [M+H]$^+$

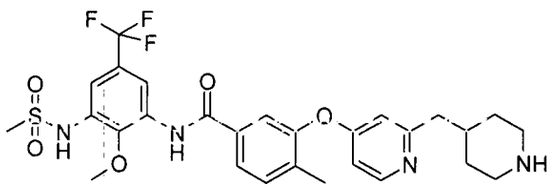
(48) N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,18 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 550 [M+H]$^+$

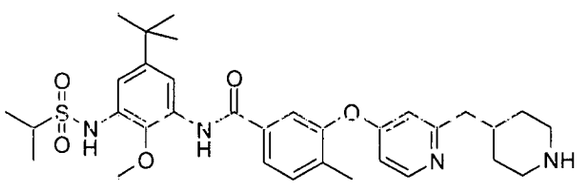
(49) N-(3-Metansulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,27 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 593 [M+H]$^+$

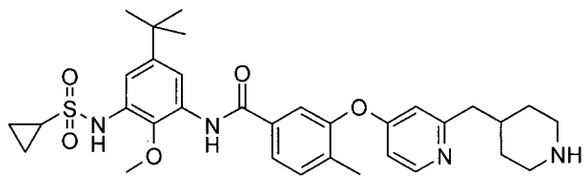
(50) N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(propan-2-sulfonilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,56 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 609 [M+H]$^+$

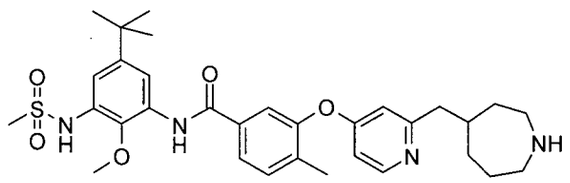
(51) N-(5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,51 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 607 $[M+H]^+$

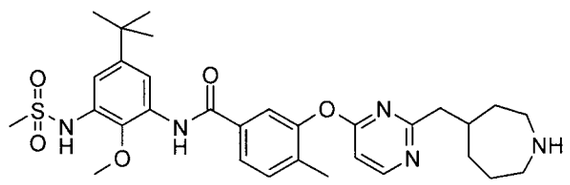
(52) 3-(2-azepan-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 595 $[M+H]^+$

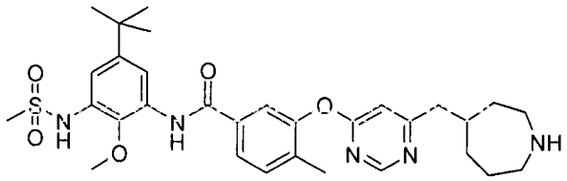
(53) 3-(2-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 596 $[M+H]^+$

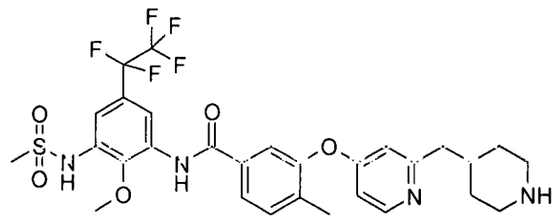
(54) 3-(6-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida



Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 596 $[M+H]^+$

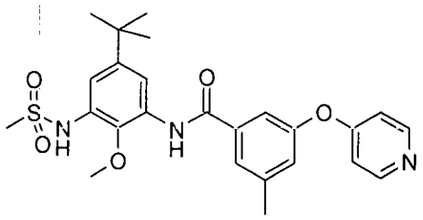
(55) N-(3-Metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 643 $[M+H]^+$

Ejemplo 6

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(piridin-4-iloxi)-benzamida



A 200 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-metil-benzamida y 325 mg de carbonato de cesio en 4 ml de N,N-dimetilformamida se vierten bajo argón 200 mg de 4-yodopiridina, 20 µl de 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-diona y 35 mg de cloruro de cobre (I). La mezcla de reacción se calienta hasta 160 °C y se agita durante 1 h a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción oscura se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se

concentran. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (99:1→90:10).

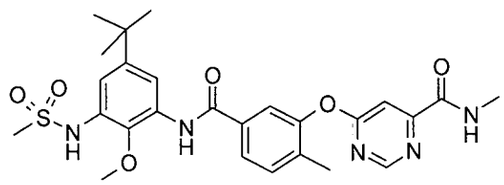
Rendimiento: 112 mg (47 % del teórico)

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 7

Metilamida del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico



A 140 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-4-metil-benzamida y 46 mg de terc-butilato de potasio en 2 ml de N,N-dimetilformamida se añaden bajo argón 65 mg de metilamida del ácido 6-cloro-pirimidin-4-carboxílico, y la mezcla de reacción se agita durante 20 h a temperatura ambiente. Luego se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (40:60→20:80) como eluyente. El producto de cromatografía se agita con éter terc-butilmetílico, se filtra por succión y se seca.

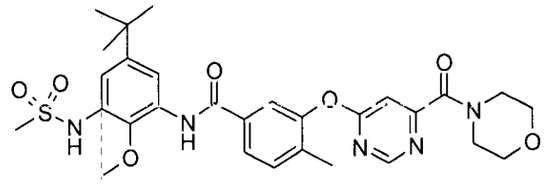
Rendimiento: 104 mg (56 % del teórico)

Valor R_f: 0,22 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 542 $[M+H]^+$

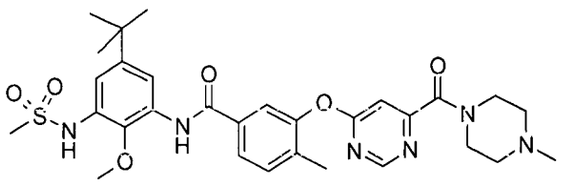
Análogamente al Ejemplo 7 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(morfolin-4-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



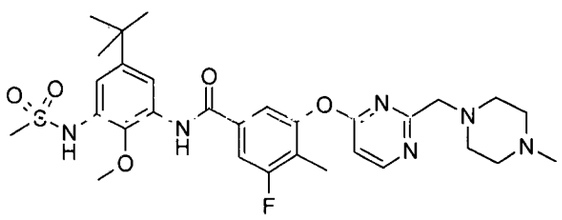
Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 598 $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



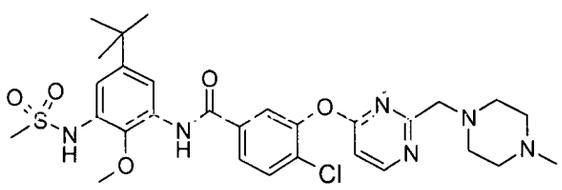
Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 611 $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-fluoro-4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente)
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 615 $[M+H]^+$

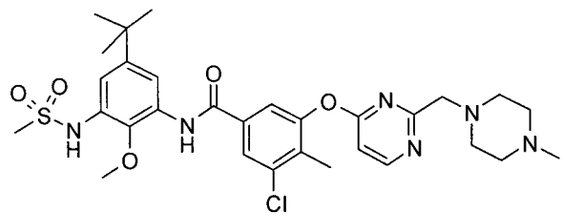
(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente)

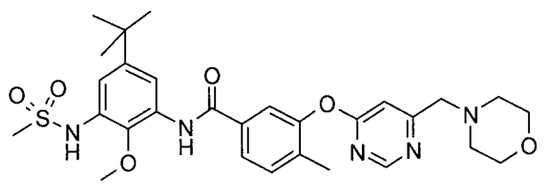
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



(La reacción se realiza en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente)
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo 8
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida

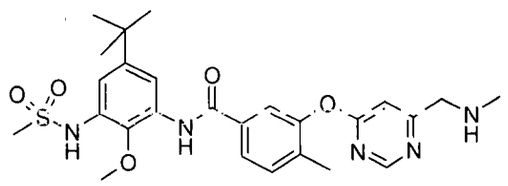


A 200 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 114 µl de ácido acético glacial y 171 µl de morfolina, y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Ahora se añaden 107 mg de triacetoxiborhidruro de sodio, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se combian con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se agita durante cinco minutos y luego se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se combinan y el residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (50:50→5:95) seguido de acetato de etilo/metanol (95:5→80:20) como eluyente.
Rendimiento: 20 mg (11 % del teórico)
Valor R_f: 0,8 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

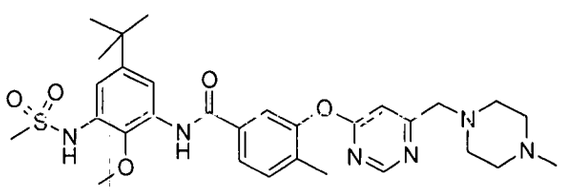
Análogamente al Ejemplo 8 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



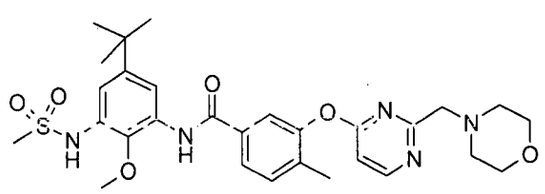
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 528 $[M+H]^+$

(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



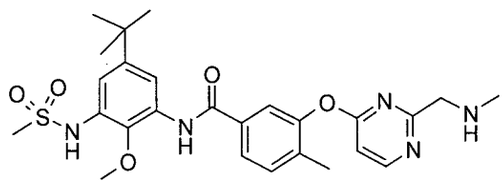
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

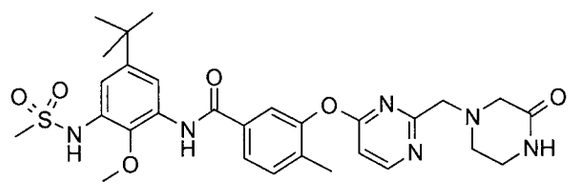
(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 528 $[M+H]^+$

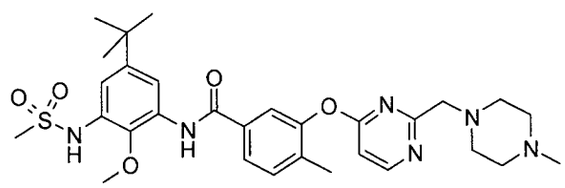
(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

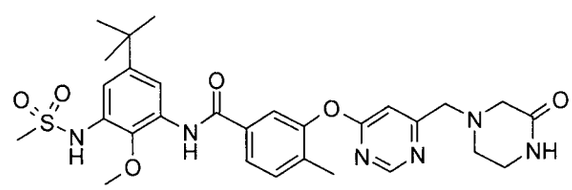
(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)

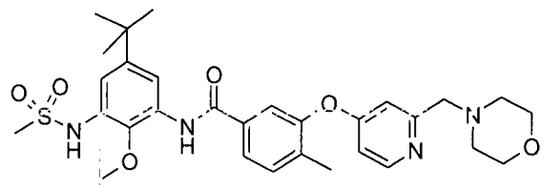
Espectro de masa (ESI^-): m/z = 595 $[M-H]^-$

(7) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



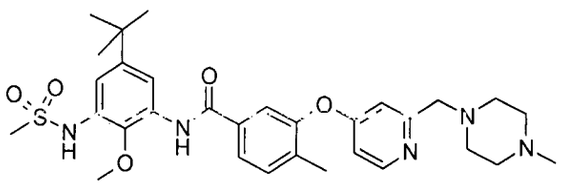
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 597 $[M+H]^+$

(9) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



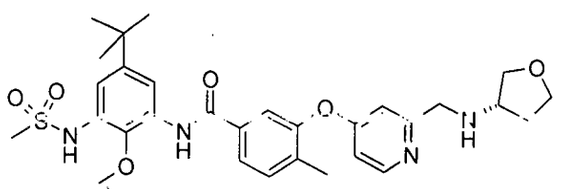
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(10) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



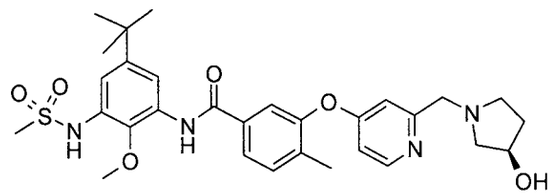
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 596 $[M+H]^+$

(11) (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



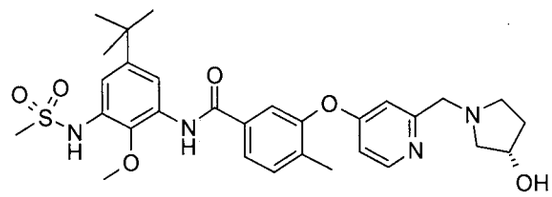
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(12) (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



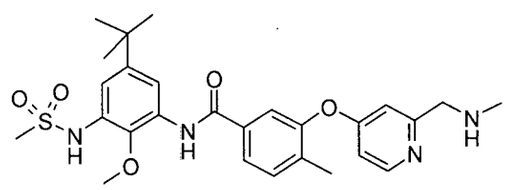
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(13) (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



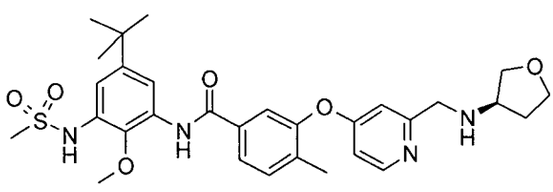
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(14) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-piridin-4-iloxi)-benzamida



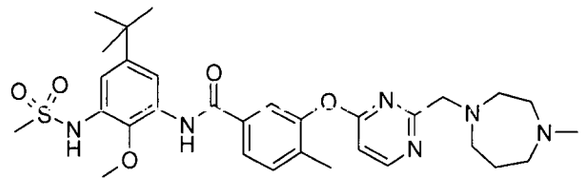
Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 527 $[M+H]^+$

(15) (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



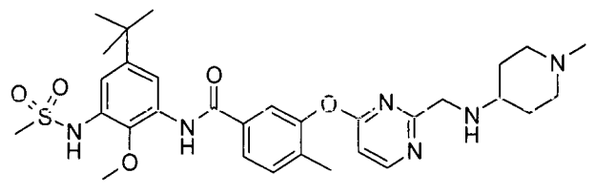
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 583 $[M+H]^+$

(16) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



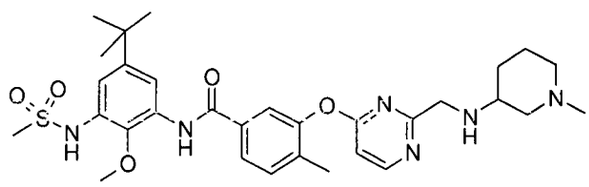
Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(17) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



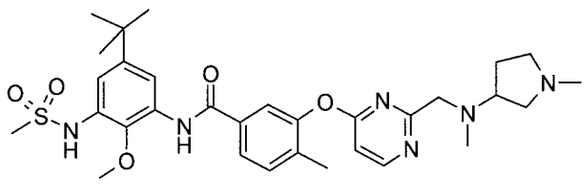
Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(18) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



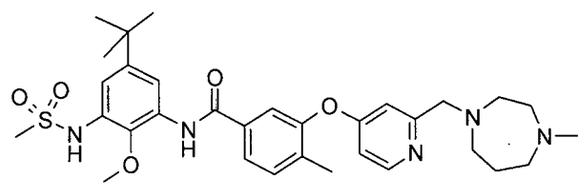
Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(19) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



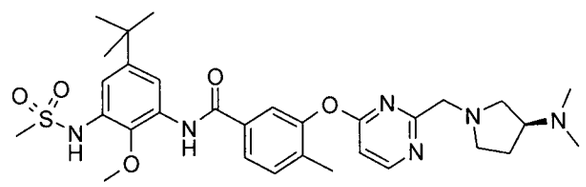
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(20) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



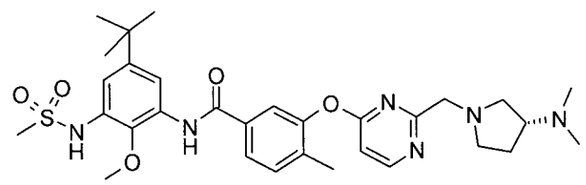
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:1)
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 610 $[M+H]^+$

(21) (*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



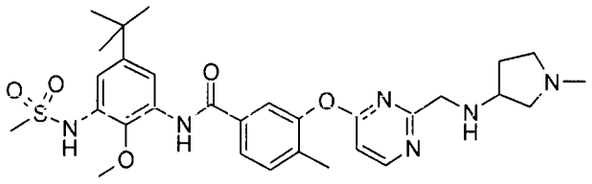
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

(22) (*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



Espectro de masas (ESI^+): m/z = 611 $[M+H]^+$

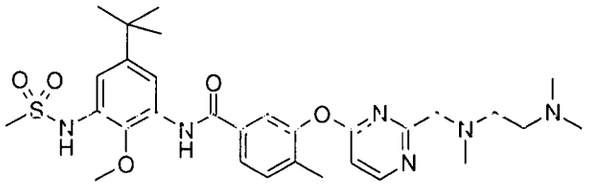
(23) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

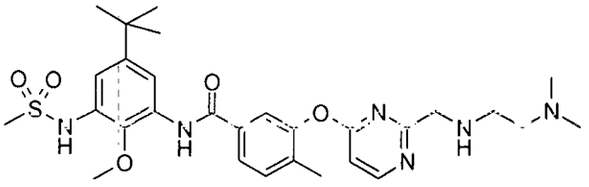
(24) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,63 min

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 599 $[M+H]^+$

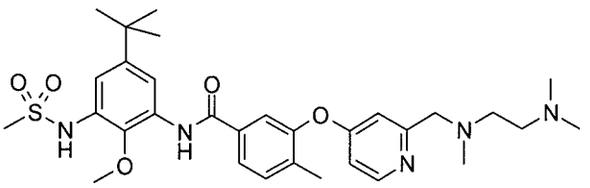
(25) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,32 min

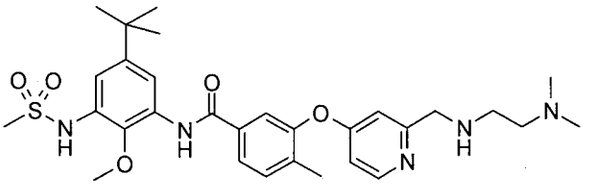
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 585 $[M+H]^+$

(26) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



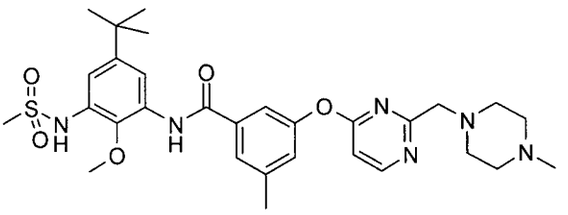
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,41 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 598 $[M+H]^+$

(27) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



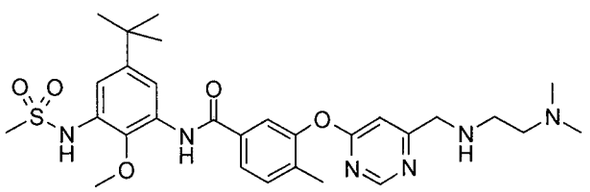
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,39 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 584 $[M+H]^+$

(28) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



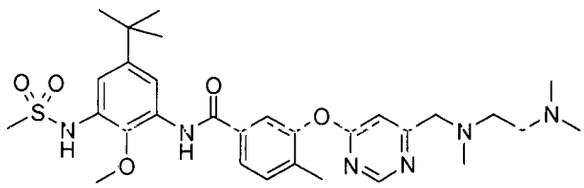
Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 597 $[M+H]^+$

(29) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida



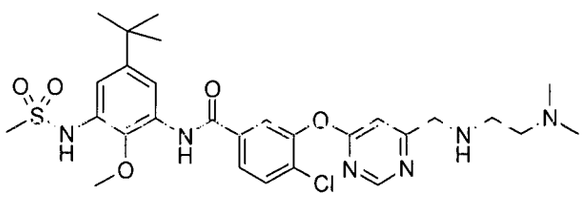
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,38 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 585 $[M+H]^+$

(30) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



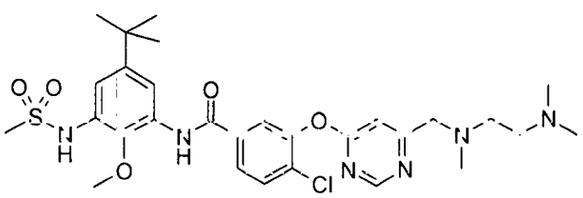
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,73 min
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 599 $[M+H]^+$

(31) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



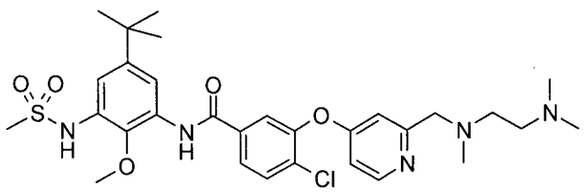
Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 605/607 (Cl) $[M+H]^+$

(32) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 619/621 (Cl) $[M+H]^+$

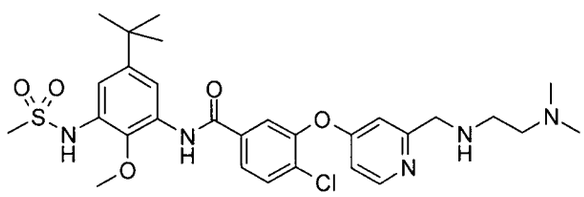
(33) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 618/620 (Cl) $[M+H]^+$

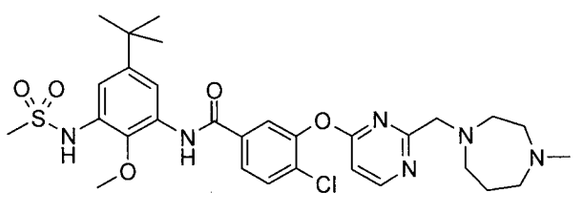
(34) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 604/606 (Cl) $[M+H]^+$

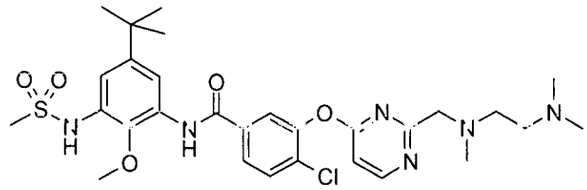
(35) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

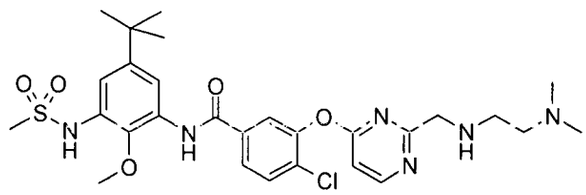
(36) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida



Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 619/621 (Cl) $[M+H]^+$

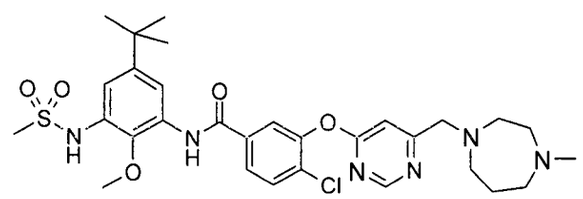
(37) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 605/607 (Cl) $[M+H]^+$

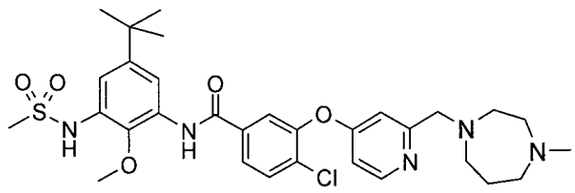
(38) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 631/633 (Cl) $[M+H]^+$

(39) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida

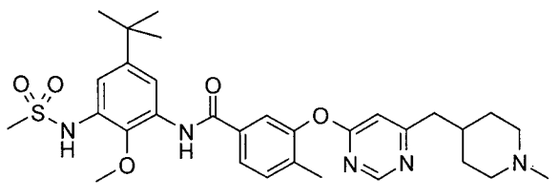


Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 630/632 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo 9

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



A 260 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida en 10 ml de metanol se añaden 40 µl de paraformaldehído (al 37% en agua) y 30 mg de paladio sobre carbón activado (al 10%), y la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y una presión parcial de hidrógeno de 4 bar. Una vez finalizada la extracción de hidrógeno, se filtra el catalizador por succión y el filtrado se concentra. El residuo del matraz se cromatografía sobre óxido de aluminio con diclorometano/metanol (99:1→95:5) como eluyente.

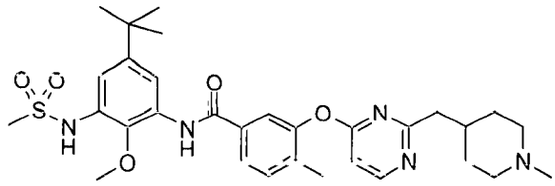
Rendimiento: 172 mg (65 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,69 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 596 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 9 se obtienen los siguientes compuestos:

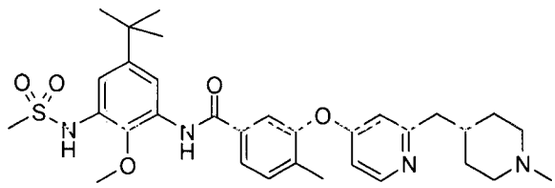
(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,78 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 596 $[M+H]^+$

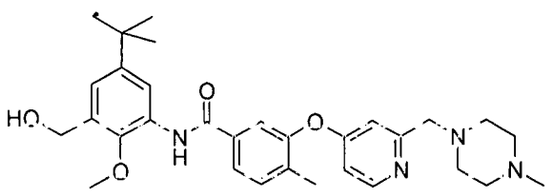
(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,27 min

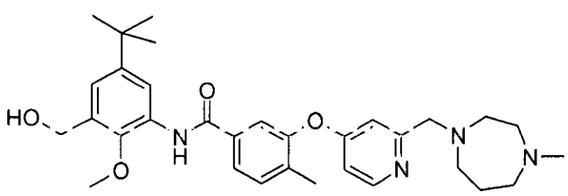
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 595 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



Espectro de masas (ESI^+): m/z = 533 $[M+H]^+$

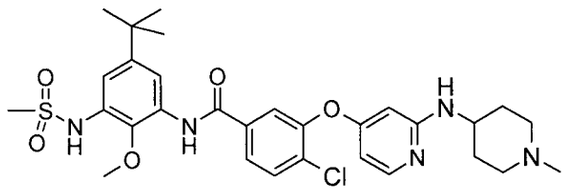
(4) N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



Espectro de masas (ESI^+): m/z = 547 $[M+H]^+$

Ejemplo 10

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida



48 µl de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano y 31 mg de Pd_2(dibencilidenacetona)$_3$ se vierten en una mezcla mantenida bajo una atmósfera de argón de 300 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-benzamida, 110 mg de 1-metil-piperidin-4-ilamina y 250 mg de KO^{t}Bu en 5 ml de tolueno. La mezcla se calienta hasta 105 °C y se agita durante la noche a esta temperatura. A continuación, se enfría a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo. La mezcla se lava luego con un poco de agua y luego se extrae dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Los extractos ácidos acuosos combinados se regulan alcalinamente con solución acuosa de K_2CO_3 y luego se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan (Na_2SO_4) y luego se liberan del disolvente. El residuo del matraz se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/ metanol/metanol. amoníaco (97:2:1→96:3:1) como eluyente.

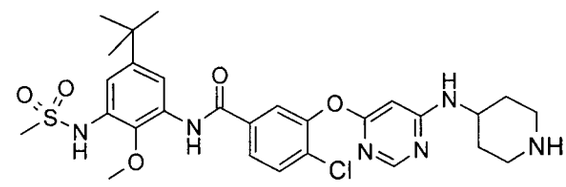
Rendimiento: 18 mg (5 % del teórico)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/conc. = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo 11

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



1 mL de ácido clorhídrico isopropanólico 5-6 M se vierte a temperatura ambiente a una solución de 138 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(5-

terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil-carbamoil)-2-cloro-fenoxi]-pirimidin-4-ilamino}-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de diclorometano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentra. El residuo se extrae en agua y la solución se regula alcalinamente con solución acuosa de K_2CO_3. La solución alcalina se extrae con una mezcla aprox. 20:1 de diclorometano/metanol, y los extractos combinados se secan ($MgSO_4$) y se concentran. El residuo se agita con éter dietílico y se seca.

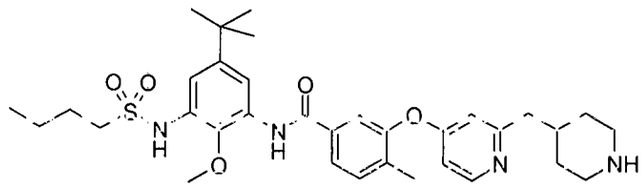
Rendimiento: 105 mg (89 % del teórico)

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0.1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 603/605 (Cl) $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 11 se obtienen los siguientes compuestos:

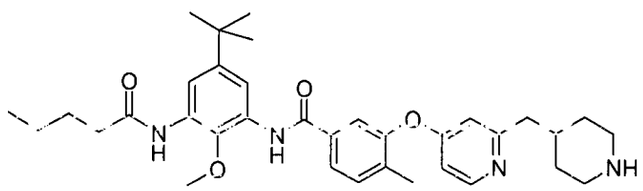
(1) N-[3-(butan-1-sulfonilamino)-5-terc-butil-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,81 min

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 623 $[M+H]^+$

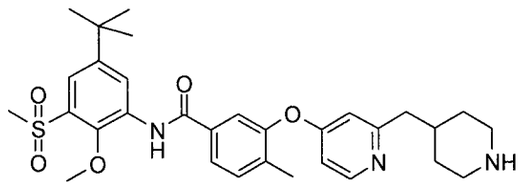
(2) N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pentanoilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,69 min

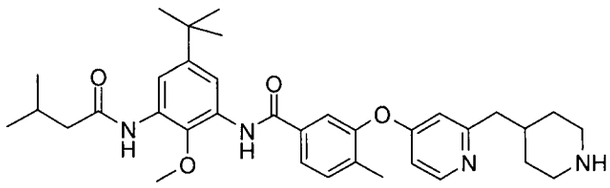
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 587 $[M+H]^+$

(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



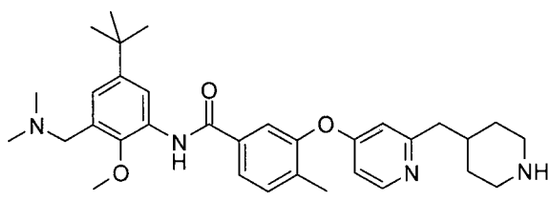
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,46 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 566 $[M+H]^+$

(4) N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-metil-butirilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



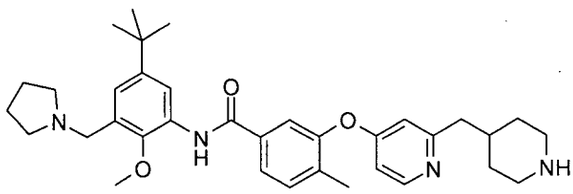
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,65 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 587 $[M+H]^+$

(5) N-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



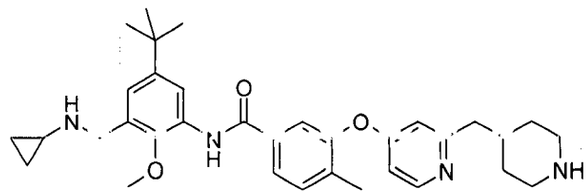
HPLC (Método 3): tiempo de retención = 4,40 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 545 $[M+H]^+$

(6) N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,94 min
Espectro de masas (ESI^+): m/z = 571 $[M+H]^+$

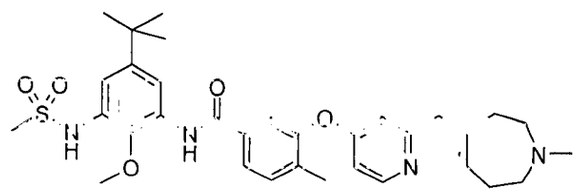
(7) N-(5-terc-butil-3-ciclopropilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 557 $[M+H]^+$

Ejemplo 12

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



A temperatura ambiente se añaden 141 mg de triacetoxiborhidruro de sodio a una solución de 330 mg de 3-(2-azepan-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida y 50 µl de una solución acuosa al 37%de formaldehído en 5 ml de metanol. Luego se concentra la solución y el residuo se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa de carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca (Na_2SO_4). El disolvente se elimina y el residuo del matraz se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/solución metanólica de amoníaco (94:5:1→90:9:1) como eluyente.

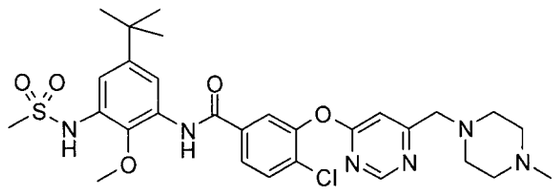
Rendimiento: 226 mg (67 % del teórico)

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 609 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 12 se obtienen los siguientes compuestos:

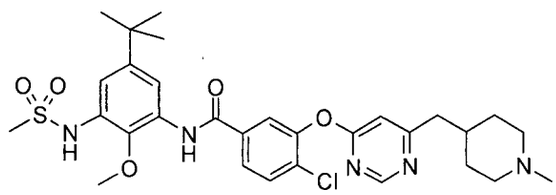
(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 617/619 (Cl) $[M+H]^+$

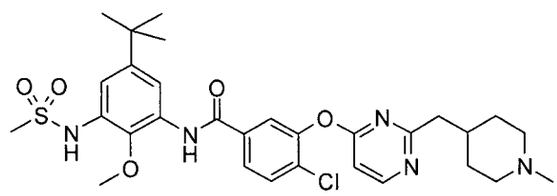
(2) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

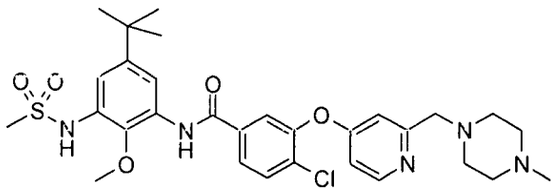
(3) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

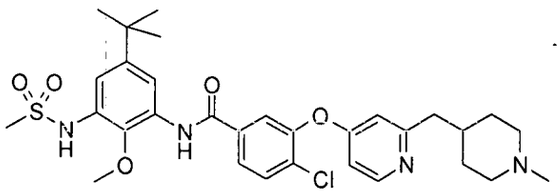
(4) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 616/618 (Cl) $[M+H]^+$

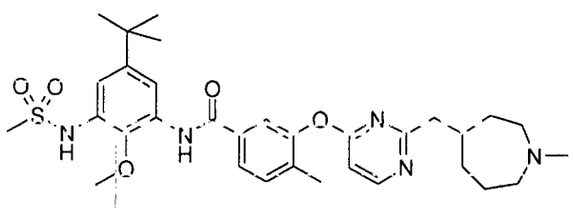
(5) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 615/617 (Cl) $[M+H]^+$

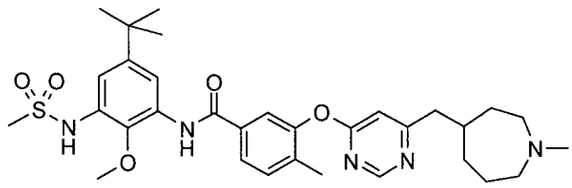
(6) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 610 $[M+H]^+$

(7) N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

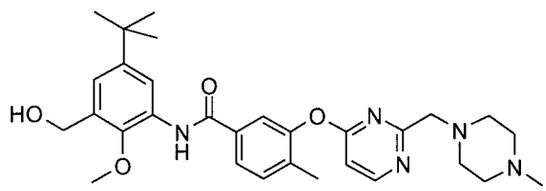


Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 610 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida



A 120 mg de ácido 4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzoico en 2 ml de N,N-dimetilformamida se añaden bajo una atmósfera de argón 144 mg hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, 110 µl de diisopropiletilamina y 14 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes de añadir 66 mg de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metanol. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente y luego se diluye con agua y solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/solución metanólica de amoníaco (97:3:0→96:3:1) como eluyente.

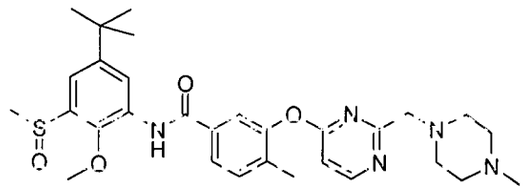
Rendimiento: 20 mg (18 % del teórico)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 534 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 13 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

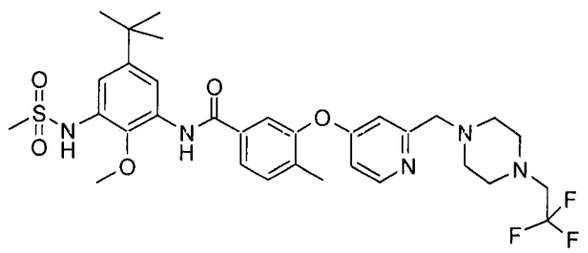


Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoníaco metanólico = 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 566 $[M+H]^+$

Ejemplo 14

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-4-iloxi}-benzamida



A temperatura ambiente se añaden 40 µl de 2,2,2-trifluoroetiléster del ácido trifluormetansulfónico a una solución de 149 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida y 100 µl de etildiisopropilamina en 2 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente, antes de añadir 100 µl de 2,2,2-trifluoro-etiléster del ácido trifluorometansulfónico. Después de otras 24 h de agitación a temperatura ambiente, la solución se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (99:1→80:20) como eluyente.

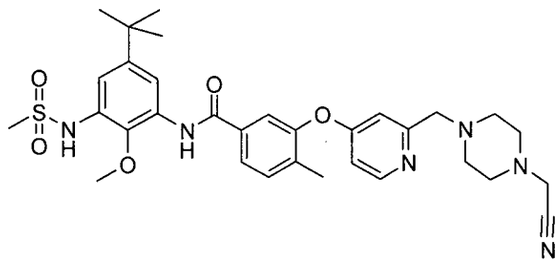
Rendimiento: 89 mg (52 % del teórico)

Valor R_f: 0,49 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 90:10)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 664 $[M+H]^+$

Ejemplo 15

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-cianometil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida



A temperatura ambiente se añaden 18 µl de bromoacetonitrilo a una mezcla de 149 mg de N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida, 71 mg de carbonato de potasio y 2 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluye con acetato de etilo. La mezcla resultante se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía a través de HPLC (fase inversa, XBridge C18) con agua/metanol (90:10→0:100) como eluyente.

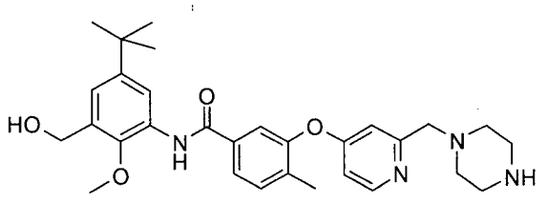
Rendimiento: 48 mg (30 % del teórico)

Valor R_f: 0,82 (gel de sílice, diclorometano/metanol = 80:20)

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 621 $[M+H]^+$

Ejemplo 16

N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida



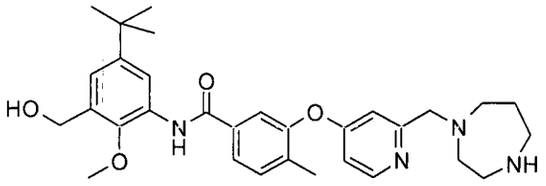
0,78 ml de una solución 1 M de $LiAlH_4$ en tetrahidrofurano se añaden a una solución enfriada hasta 0 °C de 210 mg de éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-[4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzoilamino]-benzoico en 4 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante 2 h a 0 °C y luego se mezcla con 0,80 ml de una solución acuosa 2 N de NaOH. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Celite. El filtrado se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 195 mg (98 % del teórico)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 519 $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 533 $[M+H]^+$

A continuación se describen ejemplos de las formas de administración, en donde la indicación "sustancia activa" implica uno o varios compuestos según la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones descritas con una o varias sustancias activas más, la expresión "principio activo" abarca también a las demás sustancias activas.

Ejemplo A

Grageas con 75 mg de sustancia activa

Composición:

1	núcleo de gragea contiene:		
	sustancia activa	75,0	mg
	fosfato de calcio	93,0	mg
	almidón de maíz	35,5	mg
	polivinilpirrolidona	10,0	mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg
	estearato de magnesio	1,5	mg
		230,0	mg

Preparación:

El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de

estearato de magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo:	230	mg
Troquel:	9	mm, convexo

Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo B

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa	100.0	mg
lactosa	80,0	mg
almidón de maíz	34,0	mg
polivinilpirrolidona	4,0	mg
estearato de magnesio	2,0	mg
	220,0	mg.

Procedimiento de preparación:

El principio activo, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a 50 °C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, facetеado por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Ejemplo C

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:		
sustancia activa	150,0	mg
lactosa en polvo	89,0	mg
almidón de maíz	40,0	mg
ácido silícico coloidal	10,0	mg
polivinilpirrolidona	10,0	mg
estearato de magnesio	1,0	mg
	300,0	mg

Preparación:

El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado, secado a 45 °C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

Peso del comprimido:	300	mg
Troquel:	10	mm, plano

Ejemplo D

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

1 cápsula contiene:			
principio activo		150,0	mg
almidón de maíz secado	aprox.	180,0	mg
lactosa en polvo	aprox.	87,0	mg

estearato de magnesio	3,0	mg
aprox.	420,0	mg

Preparación:

El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se pasa por un tamiz de una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo E

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 supositorio contiene:

principio activo	150,0	mg
polietilenglicol 1500	550,0	mg
polietilenglicol 6000	460,0	mg
monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0	mg
	2000,0	mg

Preparación:

Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

Ejemplo F

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

100 ml de suspensión contienen:

principio activo	1,00	g
sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10	g

p-hidroxibenzoicometilester	0,05	g
p-hidroxibenzoicopropilester	0,01	g
azúcar de caña	10,00	g
glicerina	5,00	g
solución de sorbita al 70%	20,00	g
aromatizante	0,30	g
agua dest.	ad 100,00	ml

Preparación:

Se calienta agua destilada a 70 °C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade el principio bajo agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo G

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	10,0	mg
ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.	
Aqua bidest hasta	2,0	ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo H

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.
Aqua bidest	hasta 10,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo I

Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de principio activo

1 cápsula contiene:

sustancia activa	5,0 mg
Lactosa para fines inhalativos	15,0 mg
	20,0 mg.

Preparación:

El principio activo se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg

Tamaño de cápsula 3

Ejemplo J

Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de principio activo

1 carrera contiene:

principio activo	2,500 mg
cloruro de benzalconio	0,001 mg
ácido clorhídrico 1 N	c.s.
etanol/agua (50/50) ad	15,000 mg

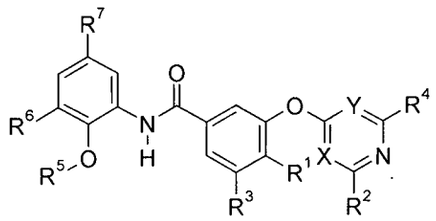
Preparación:

El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.

masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

REIVINDICACIONES

1. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de la fórmula general I



I

en la que

R^1 es L_1-R_8,

en donde L_1 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4,

en donde R_8 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_8 puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde en radicales de heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar sustituido con CO, SO o SO_2, y

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno, y

R^2 es L_2-R_9,

en donde L_2 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4

en donde R_9 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_9 puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde en los radicales alquilo mencionados opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están intercambiados por O y/o NR^N,

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados, de modo independiente entre sí, por NR^N, O, S, CO, SO o SO_2 y uno o dos grupos CH pueden estar reemplazados por N, y

R^3 es L_3-R_{10}

en donde L_3 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO, SO, SO_2, SO_2NH, $NHSO_2$ y alquileno C_1-C_4,

en donde R_{10} está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{5-10}, heteroarilo C_{5-10}, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxi, alquil C_{1-6}-sulfanilo,

en donde R_{10} puede estar parcial o totalmente fluorado y/o sustituido con uno o varios sustituyentes L, y

en donde R^3 no es hidrógeno, cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno,

R^4 es L_4-R_{11}

en donde L_4 está seleccionado de un enlace, O, CO, NH, CONH, NHCO,

en donde R_{11} está seleccionado de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-8}, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-sulfanilo,

R^5 es alquilo C_{1-6},

R^6 es L_5-R_{12},

en donde L_5 está seleccionado de un enlace, NH, alquen C_{1-3}-NH, NHCO, CONH,

en donde R_{12} es alquilo C_{1-6}, NH-(alquilo C_{1-3})$_2$, cicloalquilo C_{3-8}, heretocicloalquilo C_{3-8}, OH, alquil C_{1-4}-sulfanilo, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-8}-sulfonilamino,

R^7 es alquilo C_{1-6}, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

X,Y son, de modo independiente entre sí, N o C-R_{13}, en donde X e Y no pueden ser ambos N y R_{13} está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, OH, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano,

R^N está seleccionado de H, alquilo C_{1-4}, 1,1,1-trifluoroetilo, cianometilo, acetilo, metilsulfonilo, aril C_{6-10}-metilo,

L está seleccionado del grupo compuesto por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-oxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, difluorometilo, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilamino, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10},

2. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con la reivindicación 1,

en la cual

R^1 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, aril C_{6-10}-alquilo C_{1-3}, heteroaril C_{5-10}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilo, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C_{1-4})-piperazin-1-ilcarbonilo, carboxi, alqiul C_{1-4}-oxicarbonilo, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4})piperazin-1-ilo, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-6}-oxi, cicloalquil C_{3-7}-oxi, aril C_{6-10}-oxi, alquil C_{1-4}-sulfanilo, alquil C_{1-4}-sulfinilo y alquil C_{1-4}-sulfonilo,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados y/o pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, acetilamino, metilsulfonilamino y alquilo C_{1-3}, y

en donde en radicales cicloalquilo uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, modo independiente entre sí, de O, S, CO, SO o SO_2, y

en donde en radicales de N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar reemplazado por CO o SO_2,

en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno, y

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, aril C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heteroaril C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi, amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alquil C_{1-4}-oxi, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{5-10}, hidroxi,

en donde todos los radicales de alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo mencionados pueden estar parcial o totalmente fluorados y/o pueden estar mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de alquilo C_{1-3}, ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, acetilamino, metilsulfonilamino, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10},

en donde en los radicales alquilo mencionados opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están intercambiados por O y/o NR^N,

en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados, de modo independiente entre sí, por NR^N, O, S, CO, SO o SO_2 y uno o dos grupos CH pueden estar reemplazados por N, y

R^3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, difluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno,

R^4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, alquil C_{1-4}-sulfanilo,

R^5 es alquilo C_{1-4},

R^6 está seleccionado de amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6} amino-alquilo C_{1-3}, azetidin-1-il-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-il-alquilo

C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfanil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfinil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-6}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilamino, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo,

R^7 está seleccionado de alquilo C_4, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

X,Y son, de modo independiente entre sí, N o CR_{13}, en donde X e Y están excluidos en el mismo significado de N y R_{13} está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano,

R^N está seleccionado de H, alquilo C_{1-4}, 1,1,1-trifluoroetilo, cianometilo, acetilo, metilsulfonilo, aril C_{6-10}-metilo,

L está seleccionado del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilamino, metilsulfonilamino y ciano,

en donde por los grupos arilo C_{5-10} mencionados en la definición de los radicales previamente mencionados se han de entender grupos fenilo o naftilo que, de modo independiente entre sí, pueden estar mono- o disustituidos con radicales L iguales o diferentes; y

por los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los radicales previamente mencionados se ha de entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

o un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en donde uno o dos grupos metina están reemplazadas por átomos de nitrógeno,

o un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en donde uno a tres grupos metina están reemplazadas por átomos de nitrógeno,

en donde los grupos heteroarilo previamente mencionados pueden estar, de modo independiente entre sí, mono- o disustituidos con radicales L iguales o diferentes;

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque

R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo,
en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo mencionados pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de ciano, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, acetilamino, metilsulfonilamino y alquilo C_{1-3}, y
en donde en los radicales cicloalquilo mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O, CO o SO_2 y en los radicales de N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2, y
en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

4. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque
R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil C_{1-4}-sulfonilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

5. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque R^1 está seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo, en donde R^1 no es hidrógeno cuando R^3 tiene el significado de hidrógeno.

6. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-6}-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidin-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, piperidin-4-ilamino-alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, trifluorometilo, ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4}-oxicarbonilo, amino, alquil C_{1-4}-amino, cicloalquil C_{3-6}-amino, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-amino, pirrolidin-3-ilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, pirrolidinil-alquil C_{1-3}-amino, piperidin-alquil C_{1-3}-amino, piperazinil-alquil C_{1-3}-amino, morfolinil-alquil C_{1-3}-amino, homopiperazinil-alquil C_{1-3}-amino, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi, alquil C_{1-4}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, cicloalquil C_{3-6}-oxi, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-oxi, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-3}-oxi, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-oxi, pirrolidinil-alquil C_{2-3}-oxi, piperidin-alquil C_{2-3}-oxi, piperazinil-alquil C_{2-3}-oxi, morfolinil-alquil C_{2-3}-oxi, homopiperazinil-alquil C_{2-3}-oxi,

en donde los radicales alquilo, cicloalquilo y N-heterocicloalquilo antes mencionados pueden estar mono-o disustituidos con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de alquilo C_{1-3}, ciano, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, acetilamino, metilsulfonilamino, hidroxi y alquil C_{1-3}-oxi, y

en donde en los radicales cicloalquilo antes mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con O y/o CO y en los radicales N-heterocicloalquilo mencionados, un grupo metileno puede estar sustituido con CO o SO_2, y en donde opcionalmente todos los grupos NH contenidos en los grupos anteriores están reemplazados por N-Me, N-Et, N-*i*Pr, N-acetilo y N-SO_2Me.

7. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque

R^2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, tetrahidrofuran-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, piperidinil-alquilo C_{1-3}, azepanil-alquilo C_{1-3}, piperazinil-alquilo C_{1-3}, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, 4-cianometil-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3}, homopiperazinil-alquilo C_{1-3}, morfolinil-alquilo C_{1-3}, N-(pirrolidin-3-il)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-3-ilamino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, N-[di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-3}]-amino-alquilo C_{1-3}, N-(piperidinil)-N-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, piperidinilamino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, amino, alquil C_{1-3} amino, cicloalquil C_{5-6}-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-(alquil C_{1-3})-N-(pirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, N-(C_{1-3}-alquil)-N-(piperidin-4-il)-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}-amino, N-[di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-il-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi-alquil C_{2-3}-amino, hidroxi,

en donde en los radicales de N- y O-heterocicloalquilo previamente mencionados opcionalmente un grupo CH_2 está reemplazado por C=O y cada uno de estos ciclos está sustituido opcionalmente con un radical seleccionado de alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino e hidroxi.

8. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque

R^2 está seleccionado de hidrógeno, metilo, metilaminometilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilmetilo, 3-dimetilaminopirrolidin-1-ilmetilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-N-metil-aminometilo, piperidin-4-ilmetilo, N-metil-piperidin-4-ilmetilo, azepan-4-ilmetilo, 1-metil-azepan-4-ilmetilo, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-aminometilo, N-(2-dimetil-aminoetil)-aminometilo, N-(1-metilpirrolidin-3-il)-aminometilo, 1-metilpiperidin-4-ilaminometilo, 1-metilpiperidin-3-il-aminometilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metil-piperazin-1-ilmetilo, 4-(1,1,1-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetilo, 4-cianometil-piperazin-1-ilmetilo, piperazin-2-on-4-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilaminometilo, homo-piperazin-1-ilmetilo, 4-metilhomopiperazin-1-ilmetilo, metilaminocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, metilamino, 4-dimetilaminociclohexil-amino, 3-

dimetil-amino-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilamino, N-metil-N-pirrolidin-3 -il-amino, N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino, piperidin-4-ilamino, 1-metil-piperidin-4-ilamino, N-metil-N-piperidin-4-il-amino, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-on-4-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(dimetilamino)etil-amino, 2-(pirrolidin-1-il)etilamino, 2-hidroxi-etilamino, N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino, hidroxi.

9. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque

R^3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, hidroxi, alquil C_{1-3}-oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

10. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque

R^3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, flúor, cloro, trifluorometilo, alquil C_{1-3}-oxi y ciano, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

11. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque R^3 está seleccionado de hidrógeno, metilo, flúor y cloro, en donde R^3 no es hidrógeno cuando R^1 tiene el significado de hidrógeno.

12. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque R^4 está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, trifluorometilo, carboxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilamino-carbonilo, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, hidroxi y alquil C_{1-3}-oxi.

13. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque R^4 está seleccionado de hidrógeno, metilo, dimetilamino, hidroxi y metoxi.

14. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque R^4 es hidrógeno.

15. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizadas porque R^5 está seleccionado de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo,

16. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque R^5 está seleccionado de metilo, etilo e isopropilo,

17. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque R^5 es metilo.

18. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas porque R^6 está seleccionado de dimetilamino-alquilo C_{1-3}, ciclopropilamino-alquilo C_{1-3}, pirrolidinil-alquilo C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, metilsulfanil-alquilo C_{1-3}, metilsulfinil-alquilo C_{1-3}, metilsulfonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-5}-carbonilamino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, cicloalquil C_{3-5}-sulfonilamino, alquil C_{1-3}-sulfinilo y alquil C_{1-3}-sulfonilo.

19. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas porque R^6 está seleccionado de dimetilaminometilo, ciclopropilaminometilo, pirrolidin-1-ilamino, hidroximetilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfinilmetilo, metilsulfonilmetilo, n-butilcarbonil-amino, isopropilcarbonil-amino, isobutilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonil-amino, ciclopropil-sulfonilamino, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

20. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas porque R^6 es metilsulfonilamino.

21. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R^7 está seleccionado de isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo,

22. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R^7 está seleccionado de terc-butilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo,

23. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque R^7 es terc-butilo.

24. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque
X e Y, de modo independiente entre sí, están seleccionados de N, C-H, C-F, C-Cl, C-alquilo C_{1-3} y alquil C_{1-3}-oxi, con la limitación de que X e Y no aparecen en el mismo significado de N.

25. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque X e Y, de modo independiente entre sí, están seleccionados de N, C-H, C-F y C-Me, con la limitación de que X e Y no aparecen en el mismo significado de N.

26. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque X e Y son CH y CH, N y CH o CH y N.

27. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con la reivindicación 1, que están definidas por una de las formas de realización E-1, E-2, E-3, E-4, E-5, E-6, E-7, E-8, E-9, E-10, E-11 E-12, E-13 y E-14 (tabla 1).

28. Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de acuerdo con la reivindicación 1, que están definidas por medio de la forma de realización E-4 (tabla 1).

29. N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilamino-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
(*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
(*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-4-trifluorometil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-fluoro-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-bromo-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-fluoro-4-metil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(N-metil-N-piperidin-4-il-amino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-(piridin-4-iloxi)-benzamida;

metilamida del ácido 6-[5-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilaminocarbonil)-2-metil-fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(morfolin-4-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;

(*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida;
(*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
(*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-metilaminometil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
(*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-piperidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-homopiperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
(*S*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
(*R*)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-4-metil-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(pirrolidin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{6-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(*trans*-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-piridin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{6-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-{2-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-piperazin-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(6-[1,4]diazepan-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-cloro-3-[2-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-[5-terc-butil-3-(ciclopropancarbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-2-isopropoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-2-etoxi-3-metansulfonilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(2-metil-propan-1-sulfinilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;

N-[3-(butan-1-sulfonilamino)-5-terc-butil-2-metoxi-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pentanoilamino-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-metil-butirilamino)-fenil]-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-isobutirilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
3-(2-azepan-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida;
3-(2-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
3-(6-azepan-4-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[6-(1-metil-azepan-4-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;

N-(5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-dimetilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-{2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-4-iloxi}-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-3-[2-(4-cianometil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperazin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-3-(2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-4-metil-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-piridin-4-iloxi]-benzamida;
N-(5-terc-butil-3-ciclopropilaminometil-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(2-piperidin-4-ilmetil-piridin-4-iloxi)-benzamida

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

30. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 29 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

31. Uso de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 29 o de una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 30 como medicamento.

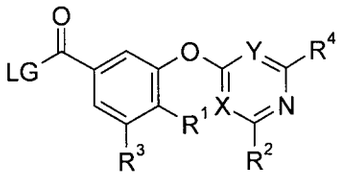
32. Medicamento, que contiene un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 30, eventualmente junto a una o más sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

33. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 29 o de una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 30, para preparar un medicamento que es apropiado para el tratamiento o la prevención de enfermedades de las vías aéreas.

34. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque en el caso de una enfermedad de las vías aéreas se trata de EPOC o asma.

35. Procedimiento para preparar un medicamento de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque por una vía no química se incorpora un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 30 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

36. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque
se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



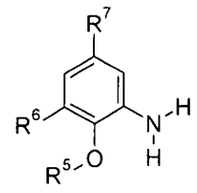
II

en la que R^1 a R^4, X e Y poseen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 14 y 24 a 28 y LG
es flúor, cloro, bromo, ciano, alcoxi C_{1-10}, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquenil C_{2-4}-oxi, alquinil C_{2-4}-oxi, benzotriazol-1-iloxi, [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi, heteroarilo C_{5-10} (unido a través de N con II), succinil-N-oxi, alquil C_{1-4}-carboniloxi, di-(alquil C_{1-4})aminocarboniloxi, pirrol-1-ilcarboniloxi, piperidin-1-il-carboniloxi, morfolin-4-ilcarboniloxi, tri-(alquil C_{1-4})carbamimidoiloxi, N,N,N',N'-tetra-(alquil C_{1-4})-uronio-O-ilo, N,N'-diciclohexiluron-O-ilo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-uronilo, di-(alquil C_{1-4}-oxi)-fosforiloxi, bis(di-C_{1-4}-amino)-fosforiloxi, dipirrolidinil-fosforiloxi, aril C_{6-10}-sulfanilo, heteroaril C_{5-10}-sulfanilo, aril C_{6-10}-oxi o heteroaril C_{5-10}-oxi,

en donde todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados en la definición pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, cloro, alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-3},

en donde todos los grupos arilo mencionados en la definición para fenilo o naftilo y todos los grupos heteroarilo para piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo que están sustituidos, tanto los grupos arilo como también heteroarilo, opcionalmente una o varias veces con radicales idénticos y diferentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-oxi, nitro, ciano y di-(alquil C_{1-3})amino,

con una anilina de la fórmula general



en la que R^5, R^6 y R^7 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 15 a 23, 27 y 28,

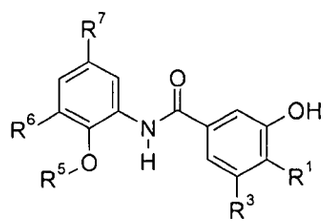
opcionalmente en presencia de una base y/o un aditivo como, por ejemplo, trietilamina, piridina, etildiisopropilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio o 1-hidroxibenzotriazol; y

en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas en a) y b) y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

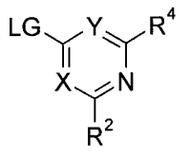
37. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general III



III

en la que R^1, R^3, R^5, R^6 y R^7 tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, 9 a 11, 15 a 23, 27 y 28,

con un compuesto de la fórmula general IV



IV

,

en la que R^2 y R^4 tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 6 a 8, 12 a 14, 24 a 26, 27 y 28 y LG representa un grupo saliente, en especial LG

es F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-6}, O-arilo C_{6-10}, $S(O)_n$-alquilo C_{1-4}, $S(O)_m$-arilo C_{5-10}, OSO_2-alquilo C_{1-4}, OSO_2-arilo C_{6-10}, NO_2,

en donde todos los grupos alquilo mencionados están sustituidos una o varias veces opcionalmente con flúor, alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-3}, y

en donde todos los grupos arilo mencionados representan fenilo o naftilo, que opcionalmente están mono o polisustituidos con radicales idénticos o diferentes seleccionados de flúor, cloro, alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-oxi, nitro y ciano,

en donde n y m pueden ser, de modo independiente entre sí, 0, 1 ó 2,

en presencia de una base, por ejemplo, NaH, KH, KO*t*Bu, NaO*t*Bu, NaOMe, NaOEt, NaO*i*Pr, KF, K_2CO_3, Cs_2CO_3, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NEt_3 o $EtN{i}Pr_2$,

opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, de un complejo de Cu o Pd; y

en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas en a) y b) y/o

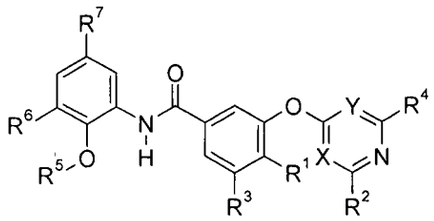
en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

RESUMEN

NUEVAS BENZAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

Heteroariloxi-amidas de ácido benzoico sustituidas de la fórmula general I



I

en donde los radicales R^1 a R^7, así como X e Y se definen de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial EPOC y asma.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/061024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/68 C07D239/34 C07D239/47 C07D401/12 C07D403/04
C07D403/06 C07D405/12 C07D401/06 C07D403/12 A61P11/00
A61K31/505 A61K31/444 A61K31/4433 A61K31/443 A61K31/4439

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47897 A (PHARMACOPEIA INC [US]; SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1,14,21,29 page 1, lines 1-4 page 3, lines 1-10 table 1	1-37
X	WO 2005/085202 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BURGDORF LARS THORE [DE]; BUCHSTALLER HANS-PET) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application example 2; compounds 13, 16, 21, 24 claims 1,11,12,17 page 8, line 25	1-37

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 Oktober 2009	13/10/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/061024

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147897 A	05-07-2001	AU 2457201 A	09-07-2001
		AU 2735201 A	09-07-2001
		CA 2394727 A1	05-07-2001
		CA 2396693 A1	05-07-2001
		EP 1242385 A1	25-09-2002
		EP 1246823 A1	09-10-2002
		JP 2003519130 T	17-06-2003
		JP 2003519143 T	17-06-2003
		WO 0147921 A1	05-07-2001
WO 2005085202 A	15-09-2005	AU 2005219496 A1	15-09-2005
		CA 2557302 A1	15-09-2005
		DE 102004009238 A1	08-09-2005
		EP 1718614 A1	08-11-2006
		JP 2007523921 T	23-08-2007
		US 2007142440 A1	21-06-2007

272

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-028422- -00000-0000
Fecha: 2011-03-08 16:26:38 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 271

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODE**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

277

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA		
	Radicación No.	11 029422
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/061024
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 07033

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 ABR. 2011.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Folio 274

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 20422
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/061024
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	14323
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 07 OCT. 2011

DORIS POLO CORDOBA
Director de Nuevas Creaciones (e)

jesanch1