



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

03-28807

TITULO

DERIVADOS DE ACIDO PROPIONICO

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/19

SOLICITANTE

MAYER ANTONIO GARCIA

DOMICILIO

Levernosa, - Alameda,

73227

APODERADO

JOSE FERRERO

Código No. 1092

BOGOTA, D. C.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

13 028807 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COLECCIÓN

Radicación: 13028807 0000000

Fecha: 2003-04-04 17:12:34

Título: 1.11 P.T-PATENT 379 FASE NACI 41: FASE NAC

Fecha de entrada: 2003-12-15 10:00:00

Fecha de entrada: 2003-12-15 10:00:00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **BAYER**
AKTIENGESELLSCHAFT
sociedad constituida y existente bajo las leyes de
la República Federal de Alemania

Dirección 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio Leverkusen,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 217 92 11
E-mail clientes@camyo.com
Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número 438.019 T P. 31 929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Klaus URBHANS
Rokko Kusugaoka Apartaments
6-3-1-301 Kusugaoka-cho,
Nada-ku
657-0024 Kobe shi
Japón
3- Susanne NIKOLIC
Kripprath Str 14,
D-40789 Monheim,
República Federal de Alemania.
5- Berthold HINZEN
Lukasstr 13,
42553 Velbert,
República Federal de Alemania.
7- Hilmar BISCHOFF
Am Rohm 78,
D-42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania
9- Klemens LUSTING
Falkenberg 159,
D-42113 Wuppertal,
República Federal

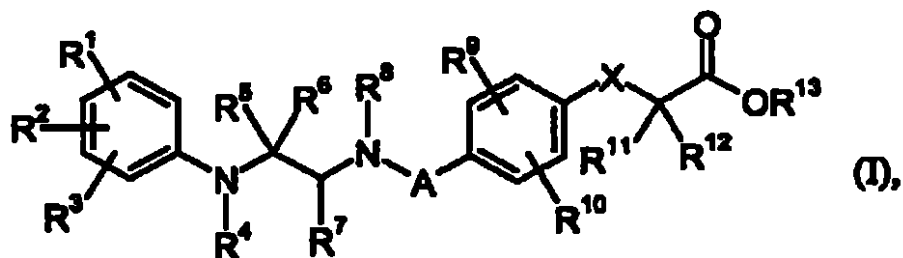
2- Michael WOLTERING
Kleine Klotzbahn 21,
D-42105 Wuppertal,
República Federal de Alemania
4- Josef PERNERSTORFER
Alsenstr 19,
42103 Wuppertal,
República Federal de Alemania
6- Elke DITTRICH-WENGENROTH
Vogelsangstr 105*,
D-42109 Wuppertal,
República Federal de Alemania
8- Claudia HIRTH-DIETRICH
Stockmannsmühle 127,
D-42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania.

5	PCT (86)		2
	Solicitud Internacional No <u>PCT/EP01/11005</u>	Fecha <u>24 de septiembre de 2001</u>	
	Publicación Internacional No <u>WO 02/028821 A3</u>	Fecha <u>11 de abril de 2002</u>	
6	Título (54) <u>DERIVADOS DE ÁCIDO PROPIONICO</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07C 237/04</u> <u>7 A61K 31/19</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u> <u>DE</u>	(32) Fecha <u>5 de octubre de 2000</u> <u>22 de mayo de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>100 49 208.8</u> <u>101 24 905.5</u>
9	Comprobante de pago No <u>03 - 19.442</u> Fecha <u>17 de marzo de 2003</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400 000 oo		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poderes, si fuere el caso		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante		
☐	Declaraciones		
☒	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar 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 12x12		
☐	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		
☐	Otros		

11

FIGURA CARACTERISTICA.

3



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

MRE/mrm-ld-1288

0698
6028

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

No. 145

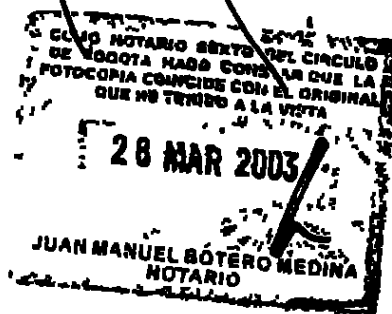
Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Valor US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



Handwritten signature: J. P. Gonzales

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 AGO 23 A 11 56
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EXTEPRIMES
198692
CUYA FIRMA ALMUELA
DOCUMENTO DESAPARECE
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO, tpa. 31929, and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and, in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by and against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

Signature

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

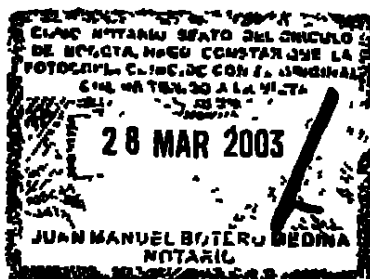
CAVELIER ABOGADOS
WPODERE-1 (MINUTA N° 12.1 12.5)

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate about the legal existence of the company which gives the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who give the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. d. P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

URNr. 799/1996

Ich beglaubige die vor mir vorgelegten Unterschriften der Herren :

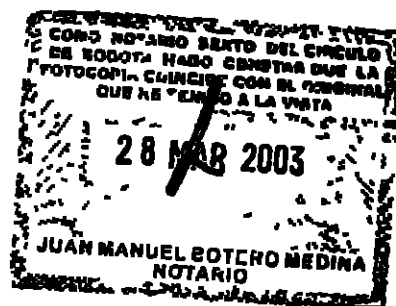
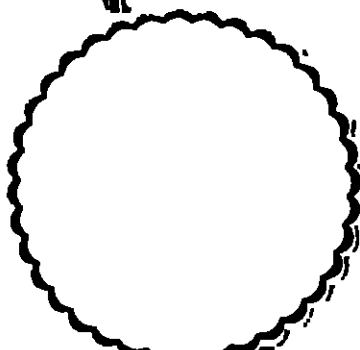
1. Dr. Ralf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

H. L. M.
Notar



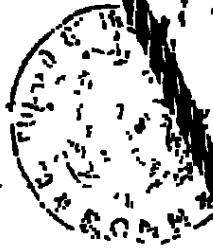
Die Echtheit der vorsehenden Unterschrift des Notars *Dirk Schneiderhoff in Leverkusen* sowie die Echtheit des beigefügten Dienststempels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts

R. Wahnrich
Dr. Wahnrich





COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE SONCTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



7

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

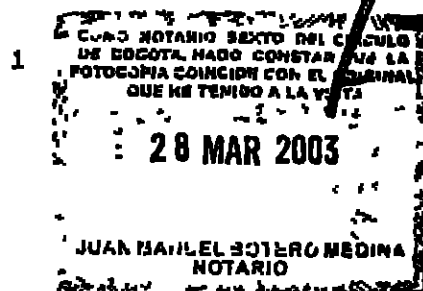
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
 2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-.



Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

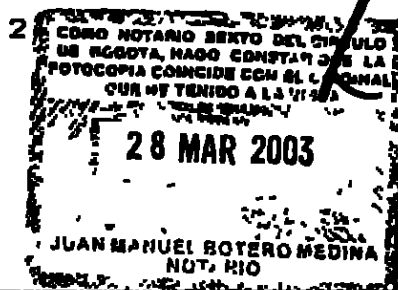
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
[Firma manuscrita]
C.C. *[Firma manuscrita]*
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLQS)
EN ESTA NOTARIA.

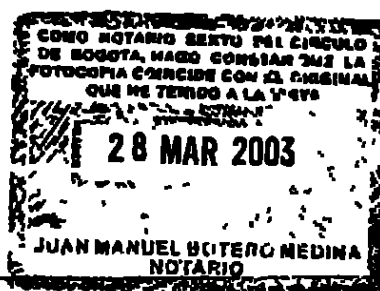
9 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR
EL CONTENIDO DE LA
FOTOCOPIA
DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
20 SET. 1996



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
205398
20 SET. 1996
D.E. HERRERA
COPIA DE LA FOTOCOPIA
DE LA FOTOCOPIA
DE LA FOTOCOPIA
DE LA FOTOCOPIA



Fuente autose

TELEFAX (57) (11) 2388880
CABLES CAVELEYES
TELEX 48478

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No 72 38
BOGOTA 8 COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (11) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

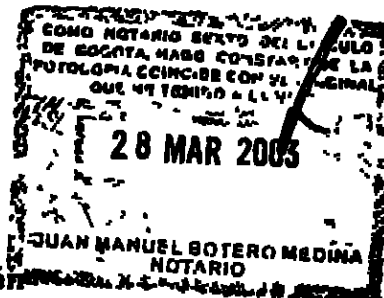
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA DEL CANTON DE CUGOTA
RECOGNICION DE FIRMAS Y PRESENTACION PERSONAL
Santiago de Bogota D. C. 06 SET 1996
Ante MI JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CANTON DE CUGOTA
Comprobación (firma) personal de:

[Firma]

[Firma]

quien(es) exhibió (en) la(s) C 478019

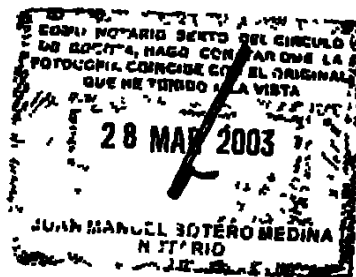
y la(s) libreta(s) de la(s) 2877924

77852 7787929

dominante(s) y que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el documento es (son) la(s) suya(s), y que
en constancia en la(s) libreta(s).

[Firma]

[Firma]



11

D. Linde

KB-RP
Patente und Marken
23. Aug. 2002
EINGANG
BAYER AG LEVERKUSEN

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

Organisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL UNION FOR THE PROTECTION OF PATENT RIGHTS

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. April 2002 (11.04.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/028821 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 237/04,
333/20, 323/52, 317/18, C07D 307/52, 263/32, A61K
31/165, 31/421, 31/341, 31/381, A61P 9/10, C07C 229/36,
229/14

LUSTIG, Klemens [DE/DE], Am Falkenberg 159, 42113
Wuppertal (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11005

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT, 51368 Leverkusen (DE)

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. September 2001 (24.09.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 49 208.8 5. Oktober 2000 (05.10.2000) DE
101 24 905.5 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE],
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): URBANS, Klaus
[DE/DE], Werderstr. 11, 42329 Wuppertal (DE).
WOLTERING, Michael [DE/DE], Am Falkenberg
151, 42113 Wuppertal (DE). NIKOLIC, Susanne
[DE/DE], Rabenweg 42, 42115 Wuppertal (DE). PERN-
ERSTORFER, Josef [AT/DE], Alsenstr. 19, 42103
Wuppertal (DE). HINZEN, Berthold [DE/DE], Lukasstr.
13, 42553 Velbert (DE). DITTRICH-WENGENROTH,
Elke [DE/DE], Vogelsangstr. 105a, 42109 Wuppertal
(DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE], Am Rohm 78,
42113 Wuppertal (DE). HIRTH-DIETRICH, Claudia
[DE/DE], Stockmannsmühle 127, 42115 Wuppertal (DE).

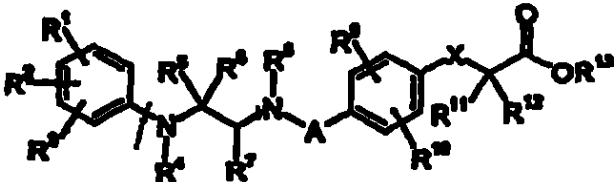
Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 15. August 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES WITH PPAR-ALPHA ACTIVATING PROPERTIES

(54) Bezeichnung: PROPIONSÄUREDERIVATE MIT PPAR-ALPHA AKTIVIERENDEN EIGENSCHAFTEN



(57) Abstract: The invention relates to the
PPAR-alpha activating compounds of general
formula (I), for treating for example coronary
heart diseases, and to a method for producing
said compounds, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, A and X are
defined as in claim 1

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Anmeldung betrifft PPAR-alpha aktivierende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von zum Beispiel der
koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung, wobei die Variablen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³,
A und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

WO 02/028821 A3

1. A 34822

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C237/04 C07C333/20 C07C323/52 C07C317/18 C07D307/52
C07D263/32 A61K31/165 A61K31/421 A61K31/341 A61K31/381
A61P9/10 C07C229/36 C07C229/14

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)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BROWN P J ET AL. "A Ureido-Thiobutyric Acid (GW9578) is a subtype-Selective PPARalpha Agonist with Potent lipid-Lowering Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol 42, no. 19, 9 April 1999 (1999-04-09), pages 3785-3788, XP002128791 ISSN: 0022-2623 page 3785, column 1 -page 3786, column 2, table 1	1,2, 5-12, 14-16
A	WO 00 23407 A (GLAXO) 27 April 2000 (2000-04-27) cited in the application claims 1,6, examples	1,2, 5-12, 14-16
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2002

Date of mailing of the international search report

04/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11005

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 912 756 A (HANS PETER WOLFF ET AL.) 14 October 1975 (1975-10-14) claims, example 10 _____	1,2, 5-12, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/11005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 0023407	A	27-04-2000	AU 6350699 A 08-05-2000
			EP 1149063 A2 31-10-2001
			WO 0023407 A2 27-04-2000
			US 6306854 B1 23-10-2001
US 3912756	A	14-10-1975	DE 2320387 A1 31-10-1974
			AT 334364 B 10-01-1976
			AT 331974 A 15-05-1976
			CH 592681 A5 15-11-1977
			FR 2226179 A1 15-11-1974
			GB 1412915 A 05-11-1975
			JP 50058056 A 20-05-1975
			NL 7405165 A 23-10-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07C237/04 C07D263/32 A61P9/10	C07C333/20 A61K31/165 C07C229/36	C07C323/52 A61K31/421 C07C229/14	C07C317/18 A61K31/341	C07D307/52 A61K31/381
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7	C07C	C07D	A61K	A61P	
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
A	BROWN P J ET AL: "A Ureido-Thiobutyric Acid (GW9578) is a subtype-Selective PPARalpha Agonist with Potent lipid-Lowering Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 42, Nr. 19, 9. April 1999 (1999-04-09), Seiten 3785-3788, XP002128791 ISSN: 0022-2623 Seite 3785, Spalte 1 -Seite 3786, Spalte 2; Tabelle 1				1,2, 5-12, 14-16
A	WO 00 23407 A (GLAXO) 27. April 2000 (2000-04-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,6, Beispiele				1,2, 5-12, 14-16
-/-					
☒ 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 erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer 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 nahelegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts		
16. Mai 2002			04/06/2002		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde			Bevollmächtigter Bediensteter		
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Zervas, B		

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 912 756 A (HANS PETER WOLFF ET AL.) 14 Oktober 1975 (1975-10-14) Ansprüche; Beispiel 10	1,2, 5-12, 14-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 01/11005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0023407 A	27-04-2000	AU 6350699 A	08-05-2000
		EP 1149063 A2	31-10-2001
		WO 0023407 A2	27-04-2000
		US 6306854 B1	23-10-2001
US 3912756 A	14-10-1975	DE 2320387 A1	31-10-1974
		AT 334364 B	10-01-1976
		AT 331974 A	15-05-1976
		CH 592681 A5	15-11-1977
		FR 2226179 A1	15-11-1974
		GB 1412915 A	05-11-1975
		JP 50058056 A	20-05-1975
		NL 7405165 A	23-10-1974

Anlage zum Schreiben des
Europäischen Patentantrags vom 04.06.02

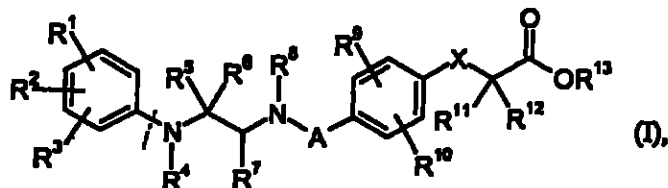
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11005

Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die vorliegende Anmeldung betrifft PPAR-alpha aktivierende Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



zur Behandlung von zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung, wobei die Variablen $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, A und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

(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. April 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/28821 A2 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07C 237/00

[DE/DE], Stockmannsmühle 127, 42115 Wuppertal (DE).
LUSTIG, Klemens [DE/DE], Am Falkenberg 159, 42113
Wuppertal (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11005

(22) Internationales Anmeldedatum
24. September 2001 (24.09.2001)

(74) Gemeinsamer Vertreter BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT, 51368 Leverkusen (DE)

(25) Erfindungssprache Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*) AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 49 208.8 5. Oktober 2000 (05.10.2000) DE
101 24 905.5 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US) BAYERAKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE],
51368 Leverkusen (DE)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*) ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): URBHANS, Klaus
[DE/DE], Wendersstr. 11, 42329 Wuppertal (DE).
WOLTERING, Michael [DE/DE], Am Falkenberg
151, 42113 Wuppertal (DE). NIKOLIC, Susanne
[DE/DE], Rabenweg 42, 42115 Wuppertal (DE). PERN-
ERSTORFER, Josef [AT/DE], Alsenstr. 19, 42103
Wuppertal (DE). HINZEN, Berthold [DE/DE], Lukasstr.
13, 42553 Velbert (DE). DITTRICH-WENGENROTH,
Eike [DE/DE], Vogelsangstr. 105a, 42109 Wuppertal
(DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE], Am Rohm 78,
42113 Wuppertal (DE). HIRTH-DIETRICH, Claudia

Veröffentlicht
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/28821 A2

(54) Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PROPIONSÄUREDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel potent PPAR-alpha activating compounds for treating for example coronary heart
diseases, and to a method for producing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, potente PPAR-alpha aktivierende Verbindungen zur Behand-
lung von zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung

Propionsäurederivate

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, potente PPAR-alpha aktivierende Verbindungen zur Behandlung von zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit sowie deren Herstellung

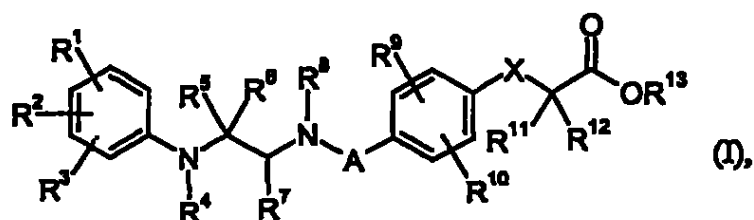
Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich sowohl die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin als auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt

In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas, Atherosklerose und/oder Diabetes beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-alpha-Modulatoren eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

A für eine Bindung oder für eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Gruppe steht,

5

X für O, S oder CH_2 steht,

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ -Aryloxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkylaminosulfonyl, Nitro oder Cyano stehen,

10

oder

R^1 und R^2 an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam mit diesen einen annelierten Cyclohexan- oder Benzolring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkylsulfonylmethyl-Gruppe substituiert ist,

15

20 und

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

25

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^7 für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

5

R^8 für Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu

10 drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

15

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₄-C₇)-Cycloalkylring bilden,

und

25

R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate,

30

diese Aufgabe erfüllen und eine pharmakologische Wirkung zeigen sowie als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

- 5 Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R^{13} eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der $-C(O)OR^{13}$ -Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure ($R^{13} = \text{Wasserstoff}$) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
10 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_6) -Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_4) -
15 Alkanoyloxy substituiert ist.

- (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
20 atomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl.

- (C_6-C_{10}) -Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise ist der Arylrest Phenyl.
25

- (C_3-C_8) -Cycloalkyl und (C_4-C_7) -Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 4 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

- 30 (C_1-C_6) -Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger

oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 5 (C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise ist der Aryloxy-Rest Phenoxy.

- 10 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

- 15 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
- 20 atomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino

- 25 (C₁-C₆)-Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

- 30 (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Aminogruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder ver-

zweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweist. Bevorzugt ist ein Alkylaminosulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl und t-Butylaminosulfonyl.

5

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor

10

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen monocyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Furanyl,

15

Thienyl und Oxazolyl

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

- 7 -

- Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.
- 10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin,
- 15 Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 worin

A für eine Bindung oder für eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Gruppe steht,

X für O, S oder CH_2 steht,

30

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

5 R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

10 R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wozu die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

15 R^8 für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, steht, wobei alle genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis dreifach
20 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluor-
25 methoxy oder Halogen stehen,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C_4-C_7) -Cycloalkylring bilden,

30

und

R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

10

A für eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe steht,

X für O, S oder CH_2 steht,

15 R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

20

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Benzyl steht,

25

R^8 für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder 5-gliedriges Heteroarylmethyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die genannten aromatischen Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Chlor, Fluor, Brom, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Amino substituiert sein können,

30

- R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor stehen,
- 5 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,
- 10 und
- R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,
- 15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- worin
- 20 A für eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe steht,
- X für O, S oder CH_2 steht,
- 25 R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,
- R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen,
- 30 R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^7 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder insbesondere für Wasserstoff steht,

5

R^8 für Phenyl, Furanylmethyl oder Thienylmethyl steht, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können,

10 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Wasserstoff stehen,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Methyl stehen,

15

und

R^{13} für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann, oder insbesondere für Wasserstoff steht,

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend

25

für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte

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

30

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen R^4 für Wasserstoff steht.

5 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen

10 R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

und

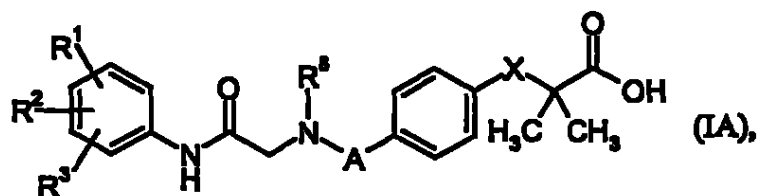
15 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in denen

20 R^4 für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolylmethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (IA)

25



in der

A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂- Gruppe steht,

X für O oder S steht,

5

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

10

R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen,

und

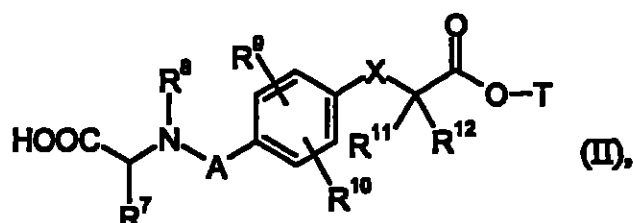
15

R⁸ für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolymethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

20

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



25

in welcher

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

und

5 T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese geeigneten polymeren Träger steht,

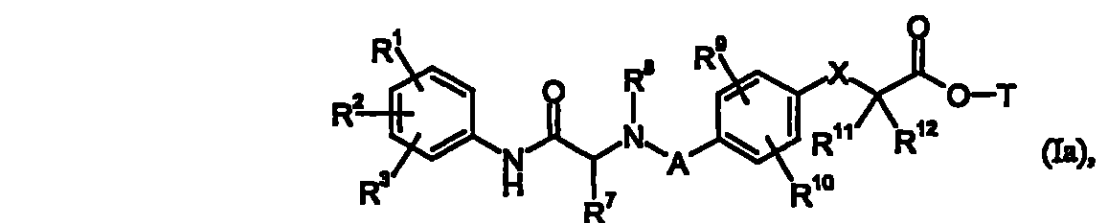
zunächst unter Aktivierung der Carbonsäure-Gruppe in (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

15 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



20 in welcher

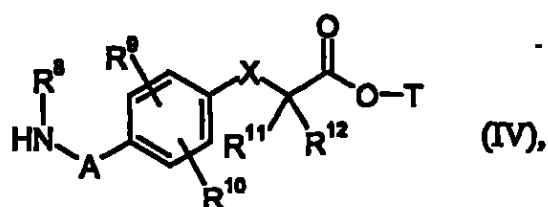
A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

25 umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

5

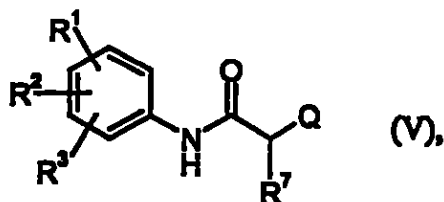


in welcher

10

A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



15

in welcher

R¹, R², R³ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben

20

und

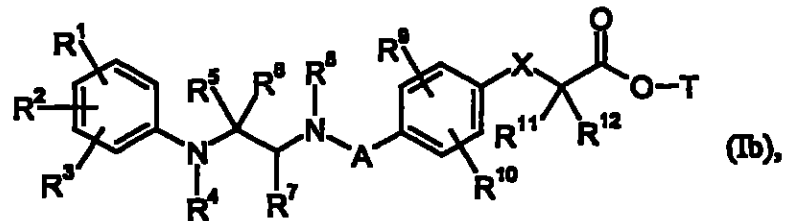
Q für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom oder Iod steht,

25

gleichfalls zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) umsetzt,

dann die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Amid-Alkylierung bzw. Amid-Reduktion in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

5

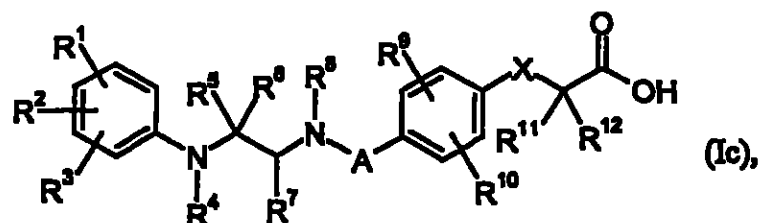


in welcher

10 A, X, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15 anschließend mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic)



20 in welcher

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und diese gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Veresterung durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5



worin

10 R^{13} die oben angegebene Bedeutung hat

und

15 Z für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, oder für eine Hydroxy-Gruppe steht,

weiter modifiziert.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

25 Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

30

Bevorzugte Lösemittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) sind Dichlormethan und Dimethylformamid. Für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (Ia) ist Dimethylformamid bevorzugt.

5

Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Der Verfahrensschritt (IV) + (V) → (Ia) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +120°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C

10

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung im Verfahrensschritt (II) + (III) → (Ia) werden bevorzugt übliche Kondensationsmittel eingesetzt, wie Carbodimide, z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCI), N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchlorformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin. Besonders bevorzugt ist die Kombination von EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol, EDC, Triethylamin und 1-Hydroxybenzotriazol sowie von HATU und Diisopropylethylamin.

15

20

25

30

Als Base für die Reaktion (IV) + (V) $\rightarrow$ (Ia) eignen sich die üblichen anorganischen Basen wie Alkalihydroxide, wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat

Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt (Ia) bzw. (Ib) $\rightarrow$ (Ic) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im Allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemische

gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

- 5 Im Falle der über Festphasen-Synthese hergestellten, über die Carbonsäure-Gruppe an einen polymeren Träger gebundenen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) bzw. (Ib) erfolgt die Abspaltung vom Harz zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic) gleichfalls nach den zuvor beschriebenen üblichen Methoden zur Carbonsäureester-Hydrolyse. Bevorzugt wird hier Trifluoressigsäure eingesetzt.

10

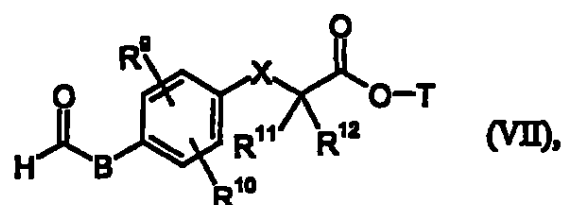
Bei der Durchführung der Hydrolyse wird die Base oder die Säure im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

- 15 Die Hydrolyse wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man zunächst

20

[a] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



25 worin

X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

WO 02/28821

PCT/EP01/11005

- 21 -

und

B für eine Bindung oder eine Methylengruppe steht,

5 in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



10 in welcher

R^{14} [a-1] die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat

oder



15

worin

R^7 die oben angegebene Bedeutung hat

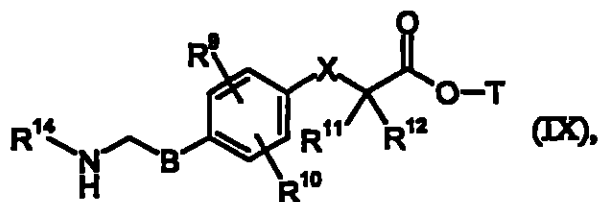
20

und

R^{15} für (C₁-C₄)-Alkyl oder Trimethylsilyl steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

25



worin

B, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben

5

umsetzt,

diese dann in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

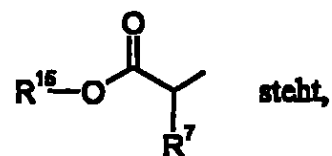
10



in welcher

R¹⁶ im Falle der Verfahrensvariante [a-1] für eine Gruppe der Formel

15



worin R⁷ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

oder

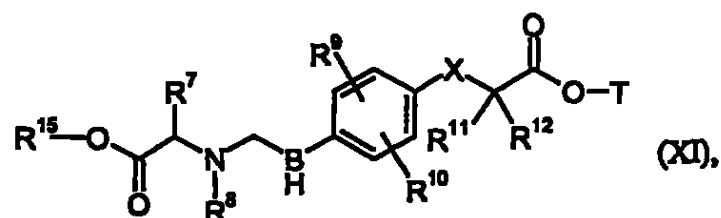
im Falle der Verfahrensvariante [a-2] die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat,

25

und

Y für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom oder Iod steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



5 in welcher

B, X, T, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

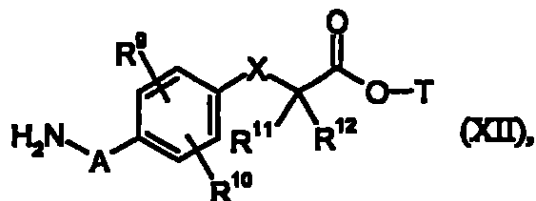
10

und abschließend in diesen Verbindungen selektiv die Carbonsäureester-Gruppierung $-COOR^{15}$ zur Carbonsäure hydrolysiert,

oder

15

[b] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



20

worin

A, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



5

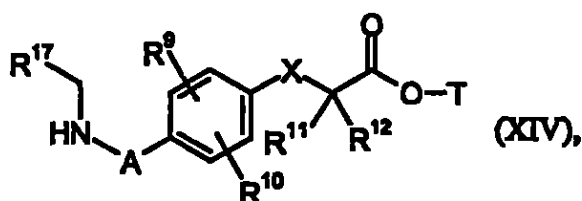
in welcher

R^{17} für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder für (C_1-C_3) -Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

15

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

20

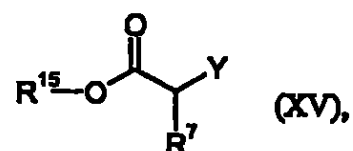


worin

25 $A, X, T, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ und R^{17} die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

diese dann in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

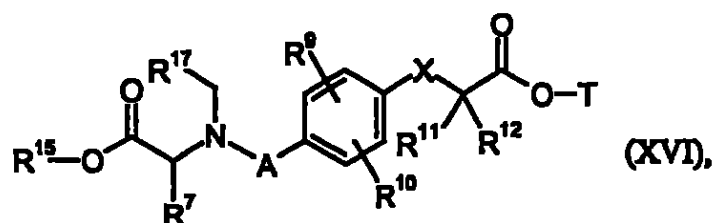


5 in welcher

R^7 , R^{15} und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

10



in welcher

15 A, X, T, R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{15} und R^{17} die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

und abschließend in diesen Verbindungen selektiv die Carbonsäureester-Gruppierung
20 $-\text{COOR}^{15}$ zur Carbonsäure hydrolysiert.

Das gesamte Verfahren kann auch als Festphasen-Synthese durchgeführt werden. In diesem Fall werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) bzw (XII) als Carbonsäureester an ein geeignetes Trägerharz geknüpft, die weiteren Reaktionen an
25 fester Phase durchgeführt und die Zielverbindung abschließend vom Harz abge-

spalten Festphasen-Synthese sowie die Anknüpfung und die Abspaltung vom Harz sind geläufige Standardtechniken. Als ein Beispiel aus der umfangreichen Literatur wird auf die Publikation "Linkers for Solid Phase Organic Synthesis", Ian W. James, *Tetrahedron* 55, 4855-4946 (1999) verwiesen.

5

Die Umsetzung (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) bzw. (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) erfolgt in den für eine reduktive Aminierung üblichen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure. Zu diesen Lösemitteln gehören beispielsweise Wasser, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Dichlorethan oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol; ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Methanol und Ethanol jeweils unter Zusatz von Essigsäure.

15

Als Reduktionsmittel für die Umsetzung (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) bzw. (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) eignen sich komplexe Aluminium- oder Borhydride, wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Tetrabutylammoniumborhydrid, oder auch die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetall-Katalysatoren wie beispielsweise Palladium, Platin, Rhodium oder Raney-Nickel. Bevorzugte Reduktionsmittel sind Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid und Tetrabutylammoniumborhydrid.

20

Die Umsetzung (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) bzw. (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +40°C.

25

Der Umsetzung (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) bzw. (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) erfolgt in den üblichen unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln. Bevorzugt sind Dimethylformamid, Tetrahydrofuran und Dioxan.

30

Als Base für die Reaktion (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) bzw. (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Bevorzugt ist Triethylamin.

Die Umsetzung $(IX) + (X) \rightarrow (XI)$ bzw. $(XIV) + (XV) \rightarrow (XVI)$ erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$.

- 5 Die Reaktion $(XI) \rightarrow (II)$ bzw. $(XVI) \rightarrow (II)$ erfolgt in den für eine Esterspaltung üblichen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemitteln. Im Fall der Ester-Hydrolyse sind dies bevorzugt Tetrahydrofuran, Dioxan und Alkohole wie Methanol und Ethanol jeweils im Gemisch mit Wasser. Im Fall der Silylester-Spaltung wird bevorzugt Dioxan oder Tetrahydrofuran eingesetzt

10

Als Base für die Reaktion $(XI) \rightarrow (II)$ bzw. $(XVI) \rightarrow (II)$ eignen sich im Fall der Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Bevorzugt sind Lithium-, Natrium- und Kaliumhydroxid. Im Fall der Silylester-Spaltung wird bevorzugt Tetrabutylammoniumfluorid verwendet.

15

Die Umsetzung $(XI) \rightarrow (II)$ bzw. $(XVI) \rightarrow (II)$ erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) entsprechen den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. (XIV) und können wie zuvor beschrieben hergestellt werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII) und (XV) sind kommerziell erhältlich, bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. z.B. P.J. Brown et al., *J Med. Chem.* 42, 3785-88 (1999)].

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die

erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolämie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid-, Fibrinogen- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des
5 metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch
10 den im Beispieltel beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispieltel beschriebenen Untersuchungen prüfen.

15 Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intra-
20 muskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emul-
25 sionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die
30 Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiemittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

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

Die folgenden verwendeten Abkürzungen stehen für:

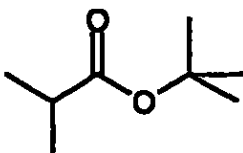
Ac	Acetyl
Bu	Butyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RF	Rückfluss
R _t	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Ausgangsverbindungen I

Beispiel I-1

tert-Butyl-2-methylpropionat

5



10

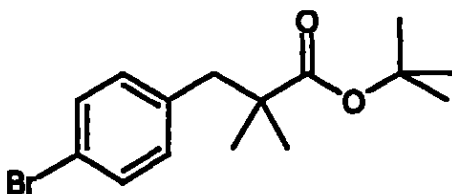
Eine Lösung von 73,0 g (0,985 mol) *tert*-Butanol, 190 g (1,877 mol) Triethylamin und 0,573 g (0,0047 mol) DMAP in 750 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit einer Lösung von 100 g (0,939 mmol) Isobuttersäurechlorid in 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe über Nacht geführt. Anschließend werden 500 ml 2 M Salzsäure zugegeben, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vermischten organischen Phasen werden mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Destillative Reinigung des Rohproduktes ergibt 65,5 g (48 %) des *tert*-Butyl-2-methylpropionates

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, 6H), 1.44 (s, 9H); 2.42 (sept., 1H).

Beispiel I-2

20

tert-Butyl-3-(4-bromphenyl)-2,2-dimethylpropionat

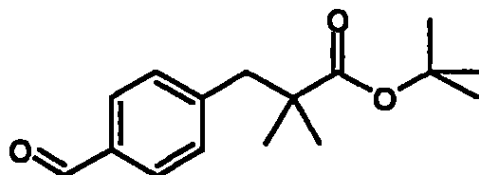
25

Zu einer Lösung von 10,0 g (69,34 mmol) *tert*-Butyl-2-methylpropionat (Beispiel I-1) in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 34,7 ml (69,4 mmol) einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lsg. langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das

- Gemisch 1 h bei -78°C gerührt, dann wird eine Lösung von 15,76 g (63,04 mmol) 4-Brombenzylbromid in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend erwärmt man die Reaktion auf Raumtemperatur, gießt auf 100 ml 1 N Salzsäure, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase 3x mit Diethylether.
- 5 Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die destillative Reinigung des Rückstandes im Ölpumpenvakuum ergibt 16,75 g (85 %) des *tert*-Butyl-3-(4-bromphenyl)-2,2-dimethylpropionates
- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ = 1.06 (s, 6H), 1.38 (s, 9H); 2.74 (s, 2H); 7.10 (d, 2H), 7.47 (d, 2H)
- 10

Beispiel I-3

tert-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat



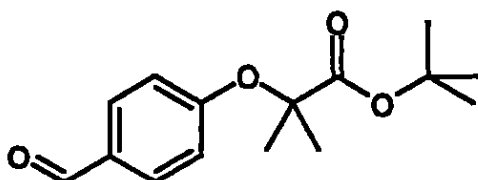
15

- Eine Lösung von 6,00 g (19,16 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-bromophenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-2) in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei -75°C langsam mit 13,5 ml (22,98 mmol) einer 1,7 M *tert*-Butyllithium-Lsg. in Pentan versetzt, wobei die Temperatur unter -60°C gehalten wird. Das Gemisch wird 15 min nachgerührt,
- 20 dann werden 1,82 g (24,90 mmol) N,N-Dimethylformamid zugegeben und das Gemisch weitere 4 h bei -75°C gerührt. Es wird langsam auf -20°C erwärmt, unter kräftigem Rühren mit 20 ml Wasser versetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird 3x mit Diethylether extrahiert, die vereinigten
- 25 organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Natriumcarbonat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Destillation des Rückstandes im Ölpumpenvakuum erhält man 2,54 g (51 %) des *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionates.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 6H), 1.42 (s, 9H); 2.90 (s, 2H), 7.32 (d, 2H); 7.78 (d, 2H), 9.98 (s, 1H).

Beispiel I-4

5 *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionat



10 Eine Lösung von 24,4 g (200 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 100 ml Dimethylformamid wird mit 97,75 g (300 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 1 h bei 90°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 66,93 g (300 mmol) 2-Bromisobuttersäure-*tert*-butylester in 100 ml Dimethylformamid zugetropft und das Gemisch über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abdestillieren des Dimethylformamids im Vakuum wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, 2x mit Wasser, 2x mit

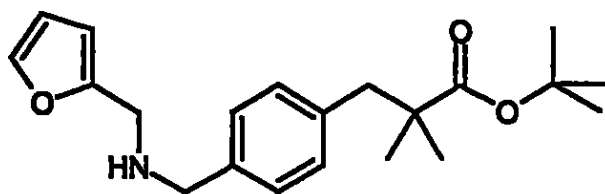
15 1 N Natronlauge und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 16,6 g (31 %) des *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionates gewonnen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.63 (s, 6H), 6.90 (d, 2H), 7.78 (d, 2H); 9.88 (s, 1H).

20

Beispiel I-5

tert-Butyl-3-(4-(((2-furylmethyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-dimethylpropionat



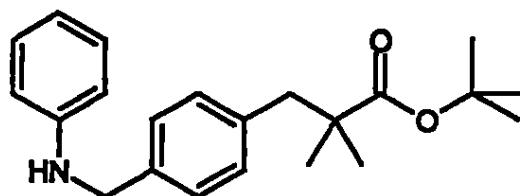
25

Eine Lösung von 1,00 g (3,81 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3) und 0,37 g (3,81 mmol) Furfurylamin in 10 ml Dichlorethan wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt, mit 1,21 g (5,72 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und dann 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6 ml ges. NaHCO₃-Lsg und 10 ml Ethylacetat zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird 2x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1) 720 mg (55 %) des *tert*-Butyl-3-(4-[(2-furylmethyl)amino]methyl)phenyl)-2,2-dimethylpropionates

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.62 (breites s, 1H); 2.70 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 6.18 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (d, 1H).

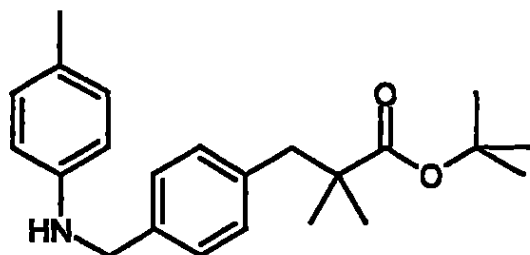
Beispiel I-6

tert-Butyl-3-[4-(anilnomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionat



Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 200 mg (0,762 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3), 71 mg (0,762 mmol) Anilin und 210 mg (0,991 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid in 2 ml Dichlorethan zu 223 mg (86 %) des *tert*-Butyl-3-[4-(anilnomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.81 (s, 2H), 3.98 (breites s, 1H); 4.29 (s, 2H); 6.64 (d, 2H), 6.71 (t, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.25 (d, 2H).

Beispiel I-7*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-(((4-methylphenyl)amino)methyl)phenyl)propionat

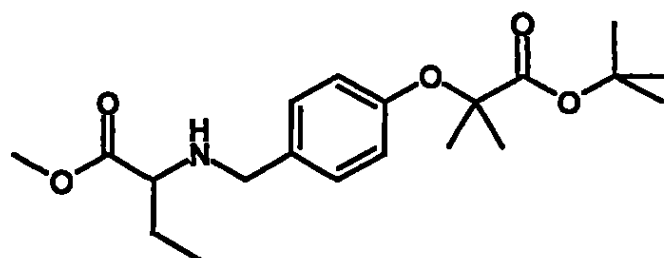
5

Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 200 mg (0,762 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-formylphenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-3), 82 mg (0,762 mmol) Toluidin und 210 mg (0,991 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid in 2 ml Dichlor-ethan zu 206 mg (76 %) des *tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-(((4-methylphenyl)-

10

amino)methyl}-phenyl)propionats umgesetzt.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.11 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.81 (s, 2H); 3.87 (breites s, 1H), 4.27 (s, 2H); 6.57 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.25 (d, 2H).

15

Beispiel I-8Methyl-2-[[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino]butyrat

20

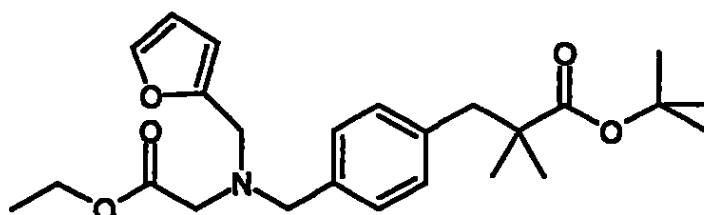
Analog zur Vorschrift des Beispiels I-5 werden 1,20 g (4,54 mmol) *tert*-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropionat (Beispiel I-4) und 0,70 g (4,54 mmol) DL-2-Aminobuttersäuremethylester mit 0,92 g (9,08 mmol) Triethylamin und 1,44 g (6,81 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid bei Raumtemperatur in 10 ml Dichlorethan

umgesetzt. Nach weiterer Zugabe von 0,9 g (4,25 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid und 0,35 g (2,27 mmol) DL-2-Aminobuttersäuremethylester und Erhitzen auf 40°C für 3 h werden 1,47 g (89 %) des Methyl-2-[[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}butyrates gewonnen.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.84 (t, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.47 (s, 6H); 1.57 (dt, 2H); 2.29 (breites s, 1H), 3.08 (t, 1H), 3.47 (d, 1H); 3.62 (s, 3H), 3.65 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (d, 2H).

Beispiel I-9

- 10 *tert*-Butyl-3-(4-[[[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]-2,2-dimethylpropionat

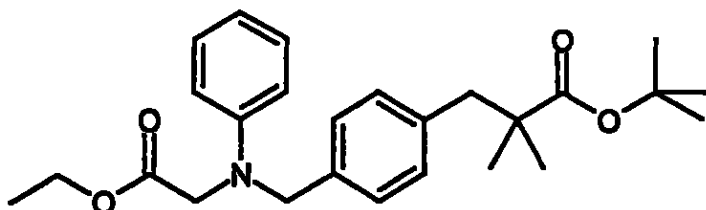


- 15 Eine Lösung von 600 mg (1,75 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-[[[(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-5), 323 mg (0,87 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 265 mg (2,62 mmol) Triethylamin in 10 ml THF wird mit 438 mg (2,62 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt, mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen, die wässrige Phase 2x mit Ethylacetat extrahiert, die
- 20 vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lsg. gewaschen und über Natrumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) 702 mg (94 %) des *tert*-Butyl-3-(4-[[[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]-2,2-dimethylpropionates.
- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.27 (t, 3H); 1.42 (s, 9H), 2.80 (s, 2H); 3.31 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.17 (q, 2H); 6.20 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.38 (d, 1H).

Beispiel I-10

tert-Butyl-3-(4-{{[*N*-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

5



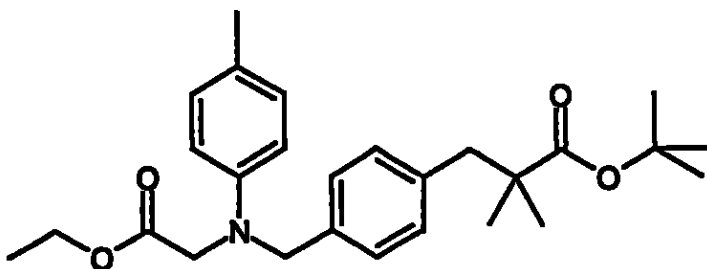
Analog zur Vorschrift des Beispiels I-9 werden aus 198 mg (0,583 mmol) *tert*-Butyl-3-[4-(anilinomethyl)phenyl]-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-6), 108 mg (0,292 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid, zweimaliger Gabe von je 89 mg (0,875 mmol) Triethylamin und dreimaliger Gabe von je 146 mg (0,875 mmol) Bromessigsäureethylester in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Dimethylformamid 191 mg (77 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-phenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates gewonnen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H), 2.70 (s, 2H); 4.05 (s, 2H), 4.20 (q, 2H); 4.62 (s, 2H); 6.69 (d, 2H); 6.73 (t, 1H), 7.07 – 7.25 (m, 6H).

Beispiel I-11

tert-Butyl-3-(4-{{[*N*-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

20



Analog zur Vorschrift des Beispiels I-9 werden aus 181 mg (0,512 mmol) *tert*-Butyl-2,2-dimethyl-3-(4-{{[(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl}propionat (Beispiel I-7), 95 mg (0,256 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid, zweimaliger Gabe von je 78 mg (0,768 mmol) Triethylamin und dreimaliger Gabe von je 128 mg (0,768 mmol) Bromessigsäureethylester in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Dimethylformamid

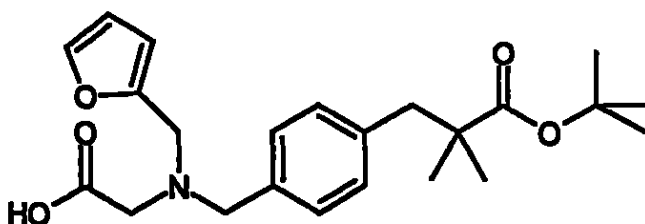
5 Bromessigsäureethylester in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Dimethylformamid 176 mg (78 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{[N-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)-amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionates gewonnen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.22 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 4.02 (s, 2H), 4.19 (q, 2H); 4.59 (s, 2H), 6.60 (d, 2H); 7.00 (d, 2H), 7.10 (d, 2H); 7.17 (d, 2H).

10

Beispiel I-12

N-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin



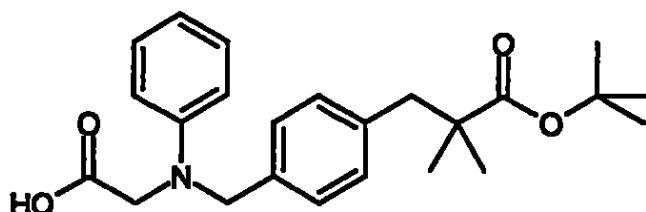
15

Eine Lösung von 785 mg (1,83 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{{[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]methyl}phenyl}-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-9) in 15 ml Ethanol wird mit 5,5 ml (5,5 mmol) 1 N Natronlauge versetzt und 1 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch im Vakuum angeengt, mit wenig Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2x mit ges. NaCl-Lsg gewaschen, über Natrumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 728 mg (99 %) des *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycins.

20

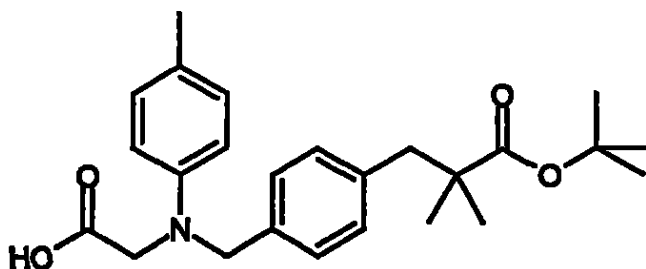
25

¹H-NMR (200 MHz, DMSO). δ = 1.06 (s, 6H); 1.37 (s, 9H); 2.74 (s, 2H); 3.24 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 6.32 (m, 1H); 6.41 (m, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.63 (d, 1H); 12.20 (breites s, 1H).

Beispiel I-13*N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin

Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 175 mg (0,411 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-[[2-ethoxy-2-oxoethyl](2-phenyl)amino]methyl)phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-10) und 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N Natronlauge in 3 ml Ethanol 162 mg (99 %) des *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycins gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H), 2.73 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); 6.56 (d, 2H), 6.61 (t, 1H); 7.07 (d, 2H); 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 12.53 (breites s, 1H)

Beispiel I-14*N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin

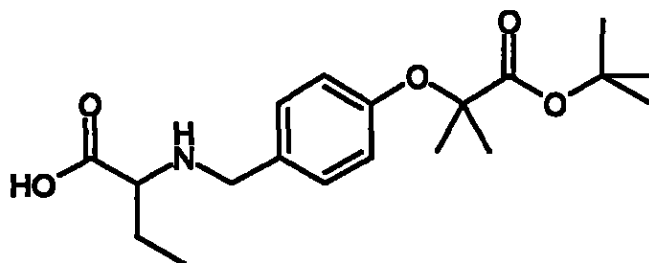
Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 153 mg (0,348 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-[[*N*-(2-ethoxy-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl]phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel I-11) und 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N Natronlauge m

3 ml Ethanol 141 mg (99 %) des *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycins gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H); 2.14 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 4.08 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.08 (d, 2H), 7.18 (d, 2H); 12.48 (breites s, 1H).

Beispiel I-15

2-[[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino]buttersäure

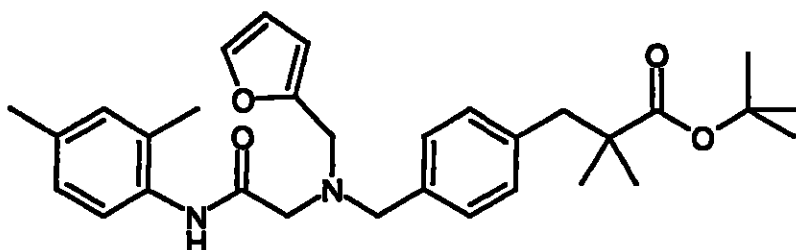


Analog zur Vorschrift des Beispiels I-12 werden aus 750 mg (2,05 mmol) Methyl-2-[[4-(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino]butyrat (Beispiel I-8) und 6,20 ml (6,20 mmol) 1 N Natronlauge in 6 ml Ethanol 640 mg (89 %) der 2-[[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino]buttersäure gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.91 (t, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 1.84 (m, 2H); 3.25 (breites s, 1H); 3.57 (t, 1H); 3.99 (s, 2H), 6.81 (d, 2H); 7.38 (d, 2H).

Ausführungsbeispiele 1**Beispiel 1-1**

tert-Butyl-3-(4-[[[(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]-methyl}phenyl]-2,2-dimethylpropionat

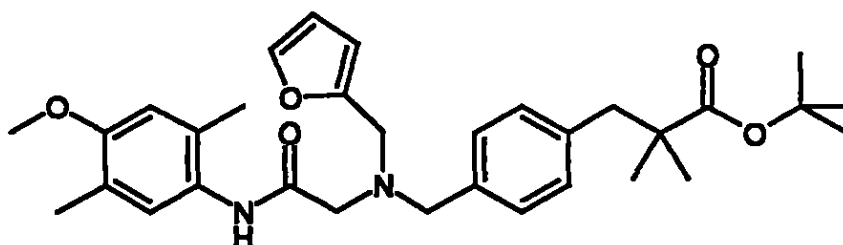


Zu einer Lösung von 200 mg (0,498 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin (Beispiel I-12) und 91 mg (0,747 mmol) 2,4-Dimethylanilin in 8 ml Dimethylformamid werden bei 0°C 88 mg (0,648 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 151 mg (1,494 mmol) *N*-Methylmorpholin und 3 mg (0,025 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und die Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch 9 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 2x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 3:1) ergibt 228 mg (91 %) des *tert*-Butyl-3-(4-[[[(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino]-methyl}phenyl]-2,2-dimethylpropionates.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 3.29 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.25 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 9.12 (breites s, 1H).

Beispiel 1-2

tert-Butyl-3-(4-[[[2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl](2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl)-2,2-dimethylpropionat



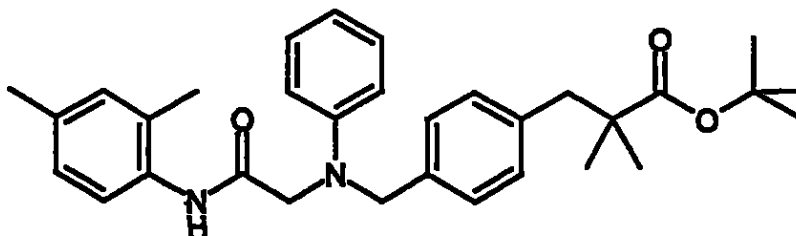
5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 200 mg (0,498 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(2-furylmethyl)glycin (Beispiel 1-12), 113 mg (0,747 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 88 mg (0,648 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)-propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 151 mg (1,494 mmol) *N*-Methylmorpholin und 3 mg (0,025 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 8 ml Dimethylformamid zu 241 mg (90 %) des *tert*-Butyl-3-(4-[[[2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl](2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.05 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 2.08 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.75 (s, 2H); 3.18 (s, 2H), 3.69 (s, 2H); 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); 6.35 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.31 (s, 1H), 7.61 (d, 1H); 9.02 (breites s, 1H)

Beispiel 1-3

tert-Butyl-3-(4-[[[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl]phenyl)-2,2-dimethylpropionat



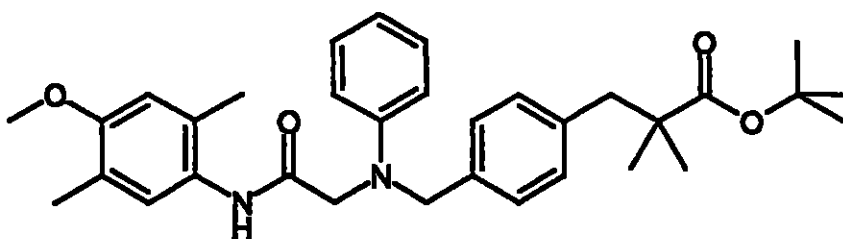
20

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 65 mg (0,164 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin (Beispiel I-13), 30 mg (0,245 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 29 mg (0,213 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 50 mg (0,491 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,2 mg (0,002 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 65 mg (79 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); 2.79 (s, 2H), 4.09 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.80 – 6.95 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (s, 4H); 7.27 (m, 2H), 7.67 (d, 1H); 8.11 breites s, 1H).

Beispiel 1-4

tert-Butyl-3-(4-{{*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

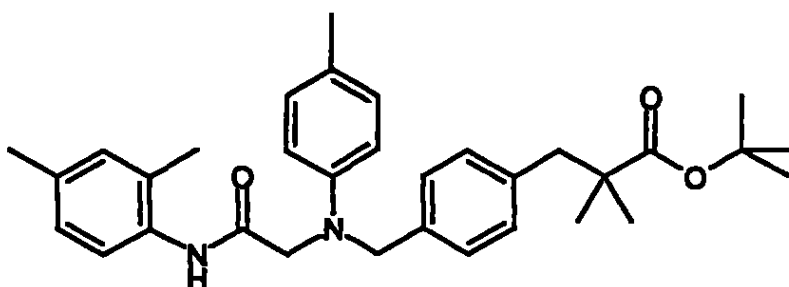


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 65 mg (0,164 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-phenylglycin (Beispiel I-13), 37 mg (0,245 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 29 mg (0,213 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 50 mg (0,491 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,2 mg (0,002 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 78 mg (90 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{{*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1.11 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.96 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.09 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (m, 1H); 7.94 (breites s, 1H).

5 Beispiel 1-5

tert-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)-amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat



10

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 50 mg (0,121 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin (Beispiel 1-14), 22 mg (0,182 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 21 mg (0,158 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 37 mg (0,364 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,1 mg (0,001 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 40 mg (64 %) des *tert*-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]-methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.

15

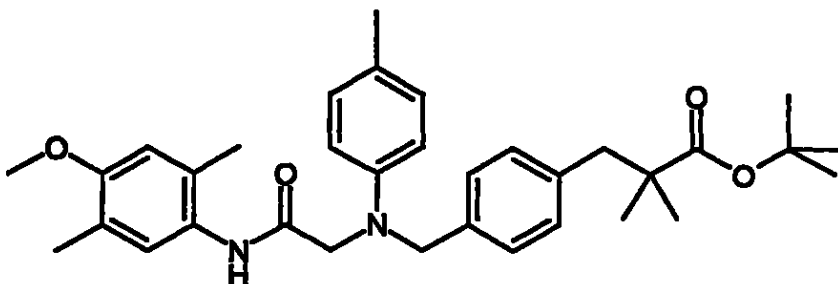
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.92 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); 2.79 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.58 (s, 2H), 6.80 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 2H); 7.11 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.67 (d, 1H); 8.18 (breites s, 1H).

20

Beispiel 1-6

tert-Butyl-3-(4-{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat

25

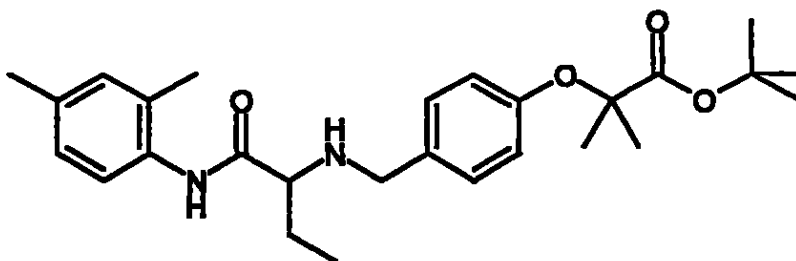


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 50 mg (0,121 mmol) *N*-[4-(3-*tert*-
 Butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)benzyl]-*N*-(4-methylphenyl)glycin (Beispiel I-14),
 5 28 mg (0,182 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 21 mg (0,158 mmol) 1-
 Hydroxy-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propyl-
 carbodimid-Hydrochlorid, 37 mg (0,364 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,1 mg
 (0,001 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dimethylformamid zu 58 mg (88 %)
 des *tert*-Butyl-3-(4-{{[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl]-*N*-(4-
 10 methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionates umgesetzt.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H), 1.41 (s, 9H); 1.96 (s, 3H); 2.15 (s,
 3H); 2.26 (s, 3H), 2.79 (s, 2H); 3.77 (s, 3H), 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H), 6.57 (s, 1H),
 6.80 (d, 2H); 7.07 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.13 (d, 2H); 7.37 (s, 1H); 8.01 (breites s,
 1H)

15

Beispiel 1-7

tert-Butyl-2-(4-{{(1-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)-amino]methyl}-
 phenoxy)-2-methylpropionat



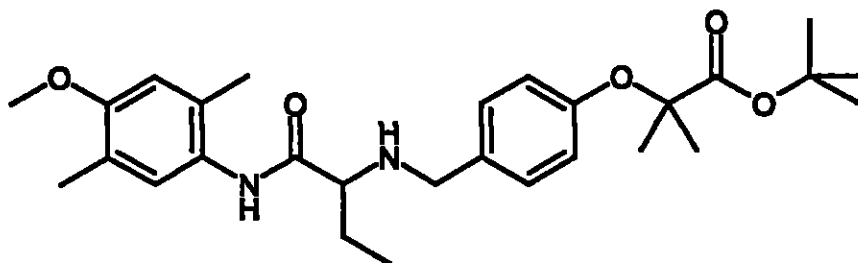
20

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 320 mg (0,90 mmol) 2-{{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure (Beispiel I-15), 160 mg (1,36 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 160 mg (1,18 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 270 mg (2,71 mmol) *N*-Methylmorpholin und 1 mg (0,01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 5 ml Dimethylformamid zu 190 mg (46 %) des *tert*-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy]-2-methylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H); 1.43 (s, 9H), 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.82 (d, 1H); 6.83 (d, 2H), 6.98 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.18 (d, 2H), 7.93 (d, 1H); 9.32 (breites s, 1H).

Beispiel 1-8

tert-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy]-2-methylpropionat

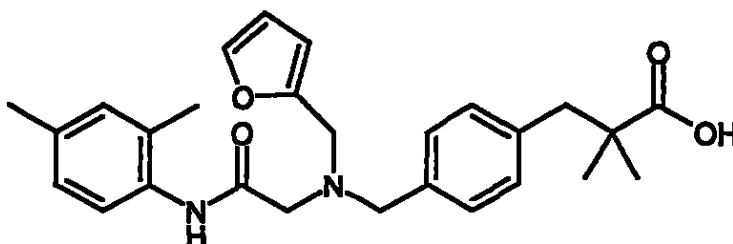


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-1 werden 320 mg (0,90 mmol) 2-{{[4-(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy)benzyl]amino}buttersäure (Beispiel I-15), 210 mg (1,36 mmol) 4-Methoxy-2,5-dimethylanilin, 160 mg (1,18 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino)propylcarbodiimid-Hydrochlorid, 270 mg (2,71 mmol) *N*-Methylmorpholin und 1 mg (0,01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 5 ml Dimethylformamid zu 130 mg (30 %) des *tert*-Butyl-2-(4-{{[(1-{{[(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy]-2-methylpropionates umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 0.99 (t, 3H), 1.44 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.71 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.82 (d, 1H), 6.64 (s, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.19 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 9.13 (breites s, 1H).

5 Beispiel 1-9

3-(4-(((2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino)methyl)-phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure



10

Eine Lösung von 192 mg (0,380 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-(((2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-1) in 1 ml Dichlormethan wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geführt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingedunstet, mit Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase wird 2x mit Wasser, 1x mit 20%iger Natriumacetat-Lsg., 1x mit Wasser und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan -> Dichlormethan/Methanol 20:1) ergibt 150 mg (88 %) der 3-(4-(((2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino)methyl)-phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure.

15

20

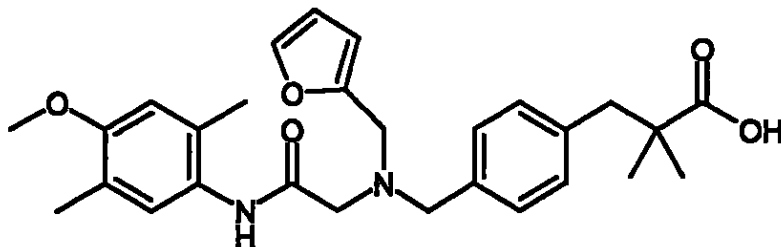
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1.16 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); 2.87 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 2H); 6.26 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 9.12 (breites s, 1H).

25

Beispiel 1-10

3-(4-{{(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)-amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

5

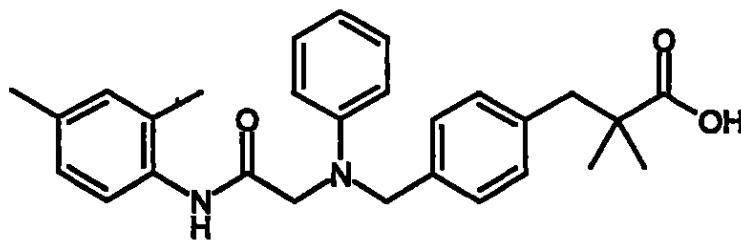


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 170 mg (0,318 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{{(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino}-methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-2) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 1 ml Dichlormethan zu 133 mg (87 %) der 3-(4-{{(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl)(2-furylmethyl)amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umgesetzt

¹H-NMR (200 MHz, DMSO) δ = 1 04 (s, 6H), 2 07 (s, 3H); 2 13 (s, 3H), 2 76 (s, 2H), 3 18 (s, 2H); 3 70 (s, 2H), 3 74 (s, 3H), 3 76 (s, 2H), 6 39 (d, 2H), 6 87 (s, 1H), 7 12 (d, 2H), 7 28 (d, 2H), 7 30 (s, 1H); 7 61 (s, 1H), 9 02 (breites s, 1H), 12 18 (breites s, 1H).

Beispiel 1-11

3-(4-{{[*N*-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

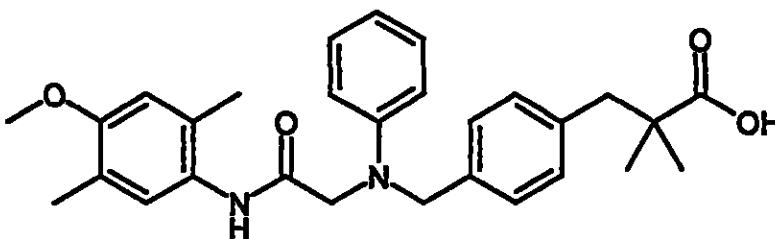


Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 48 mg (0,096 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
 {[*N*-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-
 dimethylpropionat (Beispiel 1-3) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml Dichlormethan
 zu 36 mg (85 %) der 3-(4- {[*N*-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenyl-
 amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (s, 6H), 1.90 (s, 3H); 2.26 (s, 3H), 2.87 (s,
 2H); 4.08 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 – 6.95 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.27
 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.08 (breites s, 1H)

10 Beispiel 1-12

3-(4- {[*N*-(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]-
 methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure



15

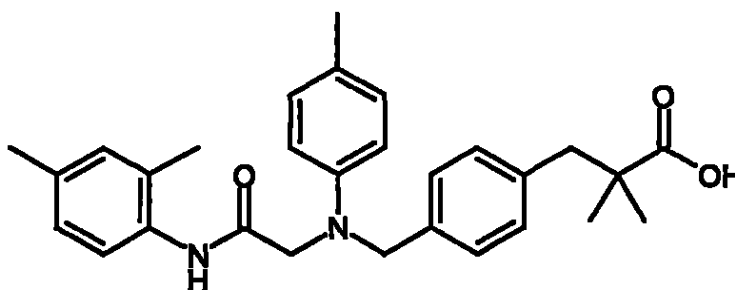
Analog zur Vorschrift des Beispiel 1-9 werden 61 mg (0,115 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
 {[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}-
 phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-4) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml
 Dichlormethan zu 46 mg (85 %) der 3-(4- {[*N*-(2-(4-Methoxy-2,5-Dimethylphenyl)-
 amino-2-oxo)ethyl-*N*-phenylamino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umge-
 setzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (s, 6H), 1.94 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.86 (s,
 2H); 3.77 (s, 3H); 4.08 (s, 2H), 4.66 (s, 2H); 6.56 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.88 (d,
 2H); 7.13 (s, 4H); 7.24 (d, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.93 (breites s, 1H).

25

Beispiel 1-13

3-(4-{{N-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino}-methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 23 mg (0,049 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-{{N-(2-(2,4-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino}methyl}-phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-5) mit 1 ml Trifluoressigsäure in 2 ml Dichlormethan zu 20 mg (91 %) der 3-(4-{{N-(2-(2,4-Dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure umgesetzt.

10

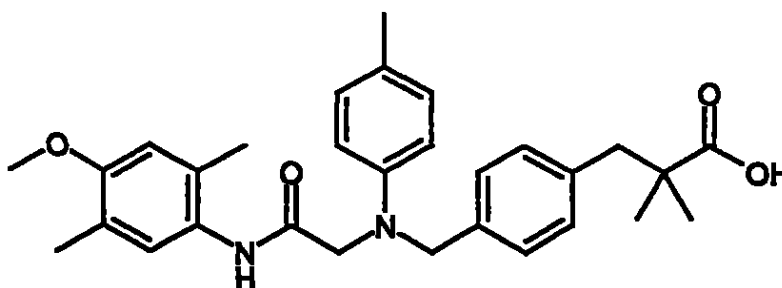
15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 2H); 7.13 (s, 2H), 7.17 (d, 2H); 7.68 (d, 1H); 8.19 (breites s, 1H)

Beispiel 1-14

3-(4-{{N-(2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-N-(4-methylphenyl)amino}methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionsäure

20



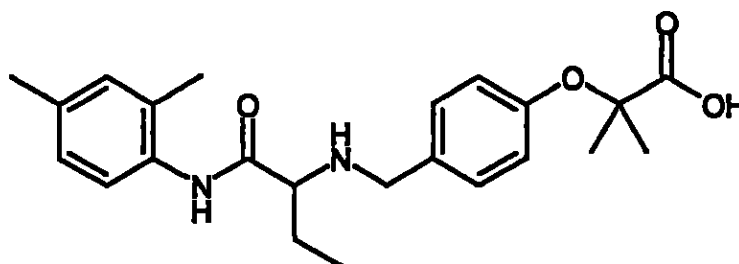
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 40 mg (0,073 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-
 {[*N*-(2-(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino-2-oxo)ethyl-*N*-(4-methylphenyl)-
 amino]methyl}phenyl)-2,2-dimethylpropionat (Beispiel 1-6) mit 1 ml Trifluor-
 essigsäure in 2 ml Dichlormethan zu 33 mg (93 %) der 3-(4-
 5 Dimethylphenyl)amino-2-oxoethyl-*N*-(4-methylphenyl)amino]methyl}phenyl)-2,2-
 dimethylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s,
 3H), 2.86 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.57 (s, 1H); 6.80 (dd, 2H),
 7.07 (d, 2H); 7.14 (s, 4H); 7.36 (s, 1H); 8.02 (breites s, 1H).

10

Beispiel 1-15

2-(4-{{{1-{{{(2,4-Dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy}-
 2-methylpropionsäure



15

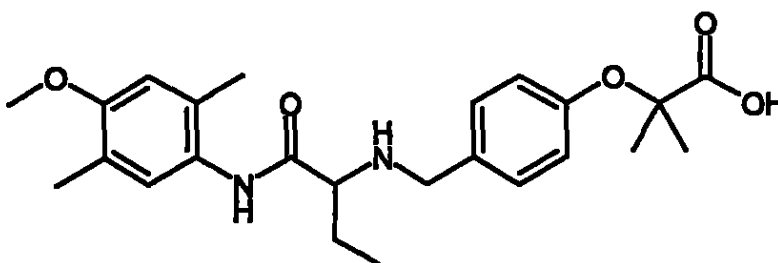
Analog vor Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 170 mg (0,374 mmol) *tert*-Butyl-2-
 (4-{{{1-{{{(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy}-2-
 methylpropionat (Beispiel 1-7) mit 0,72 ml (9,35 mmol) Trifluoressigsäure in 3 ml
 20 Dichlormethan zu 113 mg (72 %) der 2-(4-{{{1-{{{(2,4-Dimethylphenyl)amino]-
 carbonyl}propyl)amino]methyl}phenoxy}-2-methylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (t, 3H); 1.53 (d, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.10 (s,
 3H); 2.23 (s, 3H), 3.67 (breites s, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.61 (d, 2H); 6.82
 (d, 1H); 6.89 (s, 1H), 7.10 (d, 2H); 7.11 (s, 1H), 9.53 (breites s, 1H)

25

Beispiel 1-16

2-(4-{{(1-{{(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino}carbonyl}propyl)amino}-methyl}phenoxy)-2-methylpropionsäure



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1-9 werden 115 mg (0,237 mmol) *tert*-Butyl-2-(4-{{(1-{{(4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino}carbonyl}propyl)amino}-methyl}phenoxy)-2-methylpropionat (Beispiel 1-8) mit 0,46 ml (5,93 mmol) Trifluoressigsäure in 3 ml Dichlormethan zu 100 mg (93 %) der 2-(4-{{(1-{{(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino}carbonyl}propyl)amino}methyl}phenoxy)-2-methylpropionsäure umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,05 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (s, 6H); 3,75 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,50 (m, 2H); 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 9,38 (breites s, 1H).

15

Ausgangsverbindungen II**20 Beispiel II-1**

2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

4-Bromthiophenol (100 g) und *t*-Butyl-2-bromisobutyrate (118 g) werden in 1 l Ethanol gelöst und mit 29 g KOH versetzt. Man rührt 2 h bei Rückfluss, kühlt ab und filtriert von KBr ab. Das Filtrat wird eingeeengt und aus *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält 93,6 g farblosen Feststoff.

25

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,48 (s, 15H); 7,38 (m, 4H)

Beispiel II-2

2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5 1,0 g 2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 20 ml THF gelöst und mit 189 ml (3,02 mmol, 1 eq) n-Butyllithium-Lsg. in Hexan versetzt. Direkt danach wird mit 0,46 ml Dimethylformamid versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml 1 N HCl abgebrochen, eingeeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Man
10 schüttelt mit ges. NaHCO₃-Lsg. sowie mit NaCl-Lsg. aus und trocknet (MgSO₄). Die chromatographische Reinigung (Dichlormethan) ergibt 550 mg hellgelbes Öl.
LC-MS. Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 4,86 min ([M+H]⁺ = 281)

Beispiel II-3

2-[[4-[(2-Furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

550 mg 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 381 mg Furfurylamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 1 ml Eisessig versetzt. Man rührt 15 min bei Raumtemperatur, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 493 mg Natriumcyanoborhydrid. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min rühren. Dann wird mit Na₂CO₃-Lsg. basisch gestellt und 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird
20 gewaschen (ges. NaCl-Lsg.) und getrocknet (MgSO₄). Einengen und chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Ethylacetat 10+1) ergibt 430 mg eines farblosen Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,42 (s, 15H); 3,79 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 6,15 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H)

Beispiel II-4

2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

- 5 5,4 g 2-[[4-[(2-Furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 270 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,27 g Triethylamin sowie 3,74 g Bromessigsäureethylester und 14,85 g Tetra-n-butylammoniumiodid versetzt. Man rührt 48 h bei 90°C, kühlt ab und versetzt mit Wasser und Ethylacetat. Die org Phase wird abgetrennt und zweimal mit ges. NaCl-Lsg ge-
 10 waschen. Trocknen (MgSO₄), einengen und chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 5+1) liefert 6,4 g eines farblosen Öls.
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) 1.28 (t, 3 H, J=8.7 Hz), 1.40 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.84 (s, 2H); 4.15 (q, J=8.7 Hz), 6.17 (m, 1H); 6.30 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

15

Beispiel II-5

Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester

- 20 192 mg 2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden in 5 ml Ethanol vorgelegt und mit 0,4 ml 1 N NaOH versetzt. Man rührt 1 h bei 80°C. Nach DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/Methanol=10+1) wird abgekühlt, eingeengt und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Man säuert mit 1 N HCl an und extrahiert dreimal mit Ethylacetat.
 25 Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit Wasser und 2x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Man engt ein, zieht auf Kieselgel und reinigt über Flash-Chromatographie in CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/Methanol 50+1 → 25+1. Man erhält 132 mg eines sich am Hochvakuum verfestigenden farblosen Öls.
¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.32 (s, 9H); 1.39 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 3.22 (s, 2H);
 30 3.23 (s, 2H); 6.27 (m, 1H); 6.40 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.50 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.59 (m, 1H), 12.38 (breites s, 1H).

Beispiel II-6

2-[[4-[2-[(2-Furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

5

4,0 g 2-[[4-(2-Ammoethyl)phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester [(P.J. Brown et al., *J. Med. Chem.* 42, 3785-88 (1999))] werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 2,6 g Furfural versetzt. Man gibt 9,3 ml Eisessig hinzu und kocht kurz auf (10 min). Dann wird auf 0°C gekühlt und 4,25 g Natriumcyanoborhydrid portionsweise hinzugegeben. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit 1 N HCl wird bis zur sauren Reaktion versetzt und 30 min gerührt. Man engt etwas ein und stellt mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch. Dann wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte gewaschen (ges. NaCl-Lsg.) und getrocknet und eingeeengt. Chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 15+1) liefert 2,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
R_f(Dichlormethan/Methanol 10+1) = 0,57

10

15

Beispiel II-7

2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

20

25

30

2,4 g 2-[[4-[2-[(2-Furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 1,5 g Bromessigsäureethylester, 0,97 g Triethylamin, 7,08 g Tetra-*n*-butylammoniumiodid in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Man versetzt mit Ethylacetat und Wasser und schüttelt mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. aus. Einengen und Chromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 10+1) liefert 1,38 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (DMSO, 200 MHz). 1.18 (t, 3H, J=7.8 Hz), 1.37 (s, 15H), 2.77 (m, 4H), 3.32 (s, 2H); 3.81 (s, 2H); 4.06 (q, 2H, J=7.8 Hz), 6.21 (m, 1H); 6.34 (m, 1H); 7.16 (d, 2H, J=9.6 Hz); 7.32 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.58 (m, 1H)

Beispiel II-8

2-[[4-[2-[(Carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

- 5 1,0 g 2-[[4-[2-[(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 6,5 ml 1 N NaOH in 10 ml Ethanol versetzt. Man rührt 1 h bei 80°C, engt ein, löst in Wasser und säuert mit 1 N HCl an Dreifache Extraktion mit Ethylacetat und Chromatographie (Dichlormethan/Methanol 5+1) liefert 744 mg als farbloses Öl.
- 10 ¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.36 (s, 15H), 2.75 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J=9.5 Hz), 7.32 (d, 2H, J=9.5 Hz), 7.56 (m, 1H)

Beispiel II-9

- 15 2-[[4-[(2-Methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

- 7,9 g 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 4,23 g Methoxyethylamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 19 ml
- 20 Essigsäure versetzt. Man rührt 15 min bei RT, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 8,9 g Natriumcyanoborhydrid. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min rühren. Dann wird mit Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die org Phase wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat
- 25 getrocknet. Einengen und chromatographische Reinigung ergibt 5,6 g (58%) eines farblosen Öls
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.45 (m, 3H, CH₂ + NH), 3.37 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.25-7.52 (m, 4H).

Beispiel II-10

2-[[4-[[[(2-(5-Methylfuranmethyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester

- 5 8,0 g 2-[(4-Formylphenyl)thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden mit 6,3 g 5-Methyl-2-furanmethanamin in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 16 ml Essigsäure versetzt. Man rührt 15 min bei RT, kocht kurz auf und versetzt dann bei 0°C portionsweise mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 1 N HCl und lässt 30 min rühren. Dann wird mit
- 10 Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen und chromatographische Reinigung ergibt 4,8 g (45%) eines farblosen Öls, das zur Zersetzung neigt und bei -25°C gelagert wird.
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.42 (s, 15H), 1.72 (s, 1H, NH), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 2 H, J=11Hz), 7.45 (m, 2H, J=11Hz).
- 15

Beispiel II-11

2-Brom-N-(2,4-dimethylphenyl)-acetamid

- 20 117 g Triethylamin und 140 g 2,4-Dimethylanilin werden in 2 l Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung aus 233 g alpha-Bromacetyl bromid in 400 ml Methylenchlorid bei maximal 15°C in 30 min unter Eiskühlung versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand in 3 l Methylenchlorid
- 25 gelöst, mit dem Filtrat veremigt und zweimal mit 2 l Wasser sowie 2 l ges. Kochsalzlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, saugt ab, engt ein, und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Man erhält 193 g der Titelverbindung.

Beispiel II-12

- 30 2-Brom-N-(2,4-dichlorphenyl)-acetamid

Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel II-11 hergestellt aus 4,2 g 2,4-Dichloranilin und 5,76 g Bromacetyl bromid sowie 2,89 g Triethylamin in Methylenchlorid. Es wurden 5,9 g (80,4 %) der Titelverbindung erhalten.

R_f (Dichlormethan) 0,38

5 MS (EI pos) $M^+ = 283$.

Ausführungsbeispiele 2

10 Beispiel 2-1

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert-butylester

--

Methode a):

15 250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 89 mg Hydroxybenzotriazol, 249 ml Triethylamin, 82 mg 2,4-Dimethylanilin und 131 mg N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 25+1). Man erhält 200 mg eines zähen Öls.

20

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4,87$ min ($[M+H]^+ = 523$).

25

Methode b):

1,5 g 2-[[4-[[[2-[(2-Furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester (Beispiel II-3) und 1,1 g 2-Brom-N-(2,4-dimethylphenyl)-acetamid (Beispiel II-9) werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,4 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Man erwärmt über Nacht auf 90°C, engt ein und reinigt

30

chromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 10:1 und 5:1). Man erhält 2,1 g der Titelverbindung

Beispiel 2-2

5 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg
10 Hydroxybenzotriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2,4,6-Trimethylanilin und 130 mg N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethyl-
15 acetat 25:1). Man erhält 210 mg eines zähen Öls
LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 5.32 min ([M+H]⁺ = 537)

Beispiel 2-3

20 2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]-ethyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg
25 Hydroxybenzotriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin und 130 mg N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethyl-
30 acetat 25:1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 4.90$ min ($[M+H]^+ = 552$).

Beispiel 2-4

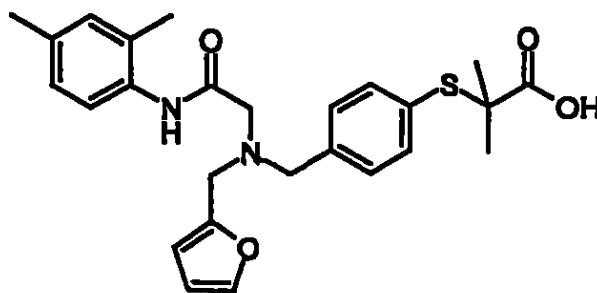
5 2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester

250 mg Propansäure-2-[[4-[2-[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]-ethyl]-phenyl]thio]-2-methyl-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 90 mg
10 Hydroxybenzotriazol, 250 ml Triethylamin, 80 mg 2-Methyl-4-methoxyamin und 130 mg N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethyl-
15 acetat 25+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 4.69$ min ($[M+H]^+ = 538$)

Beispiel 2-5

20 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino)-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



25 90 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino)-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 4 h Rühren bei

Raumtemperatur wird eingeeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100+1) gereinigt. Man erhält 80 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

R_f (Dichlormethan/Methanol 10+1) = 0.3

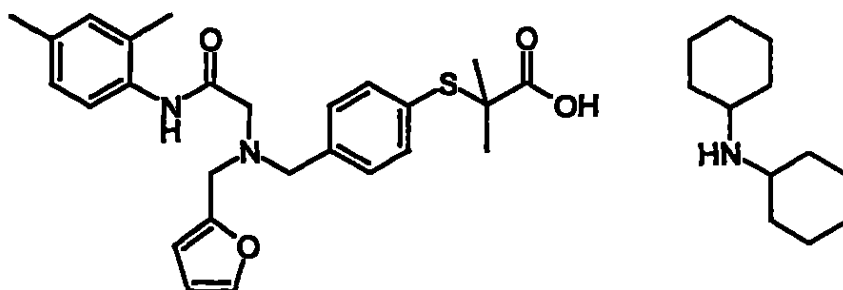
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.34 (s, 6H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 6.38–6.40 (m, 2H, 2x Furanyl-H), 6.93–6.95 (d, 2H, Ar-H), 7.0 (s, 1H, Ar-H), 7.38–7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.60–7.61 (m, 1H, Furanyl-H), 9.14 (s, 1H, NH).

MS (ESI pos) m/z = 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z = 489 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient) R_t = 3.76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467).

Beispiel 2-5a

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure Dicyclohexylammoniumsalz

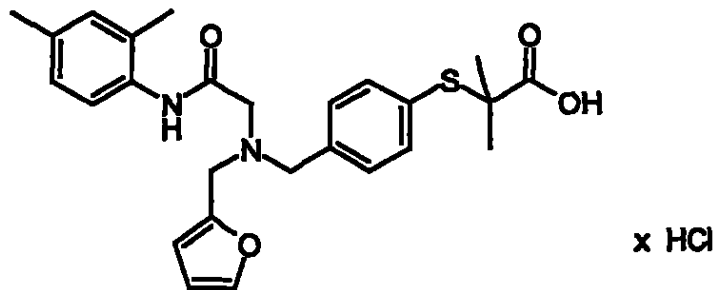


500 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure (Beispiel 2-5) werden in 500 mg Acetonitril gelöst und 194 mg Dicyclohexylamin zugesetzt. Man gibt Wasser hinzu, destilliert Teile des Acetonitrils bis zur Eintrübung ab und lyophilisiert. Man erhält 445 mg eines Pulvers.

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) R_t = 3.76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 467).

Beispiel 2-5b

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure Hydrochlorid



5

1,20 g 2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure (Beispiel 2-5) werden in 100 ml Ethylacetat heiß gelöst und bis zur Eintrübung mit 1N HCl/Diethylether versetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit trockenem Ether gewaschen. Man erhält 1 g der Titelverbindung.

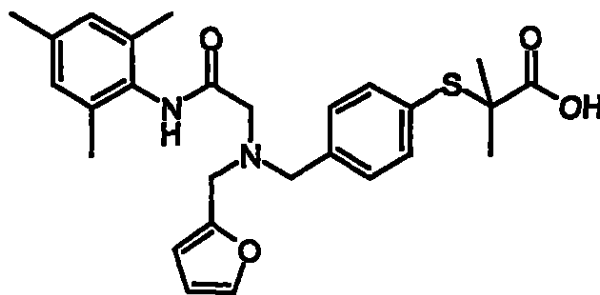
10

Fp.: 158° C (aus Ethanol/Diethylether)

Beispiel 2-6

2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

15



20

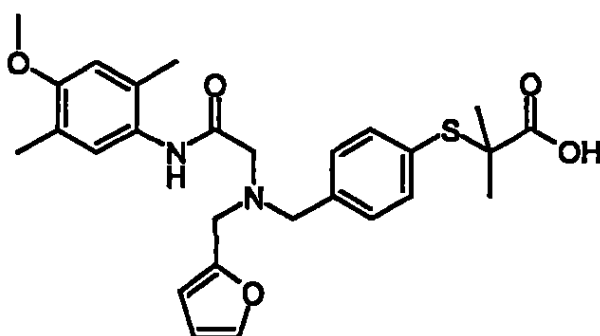
210 mg 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 4 h Rühren bei

Raumtemperatur wird eingeeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 50+1) gereinigt. Man erhält 187 mg der Titelverbindung als festen Schaum

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.42 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.58 (breites s, 2H), 4.05 (s, 2H); 4.12 (s, 2H), 6.55 (m, 2H); 6.87 (s, 2H), 7.48 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.51 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.72 (m, 1H), 9.40 (breites s, 1H).

Beispiel 2-7

2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

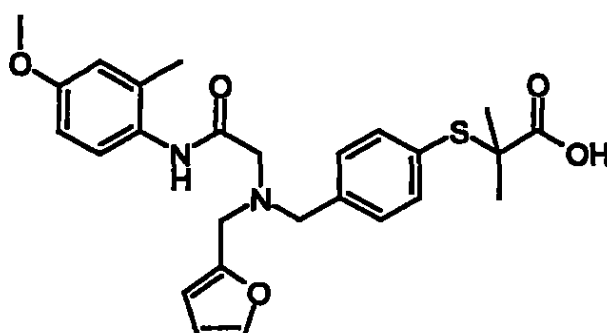


190 mg 2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird eingeeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 50+1) gereinigt. Man erhält 166 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz) 1.39 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.11 (s, 3H); 3.7 (s, 3H), 4.00 (breites s, 4H), 6.48 (m, 1H), 6.51 (m, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.08 (s, 1H), 7.48 (m, 4H); 7.72 (m, 1H); 9.35, (breites s, 1H), 12.65 (breites s, 1H).

Beispiel 2-8

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



200 mg 2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-tert-butylester werden in
 5 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird eingeengt und chromatographisch (Dichlormethan/Methanol 50+1) gereinigt. Man erhält 174 mg der Titelverbindung als festen Schaum.

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz) 1.38 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.80 (breites s, 2H), 4.00 (breites s, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.65 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 7.25 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.71 (m, 1H); 9.37 (breites s, 1H), 12.65 (breites s, 1H).

Beispiel 2-9

2-[[4-[2-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester

104 mg 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 36 mg Hydroxybenzotriazol, 0,1 ml Triethylamin, 29 mg 2,4-Dimethylamin und 53 mg N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 5+1). Man erhält 190 mg eines zähen Öls.

25 LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): R_t = 5.3 min ([M+H]⁺ = 537).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); 2.28 (s, 3H), 2.82 (m, 4H); 3.32 (s, 2H), 3.78 (s, 2H); 6.22 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H); 7.05 (d, 2H, J=10.0 Hz), 7.35 (d, 2H, J=10.0 Hz), darunter: (m, 1H), 7.79 (m, 1H); 8.95 (breites s, 1H), 12.60 (breites s, 1H).

5

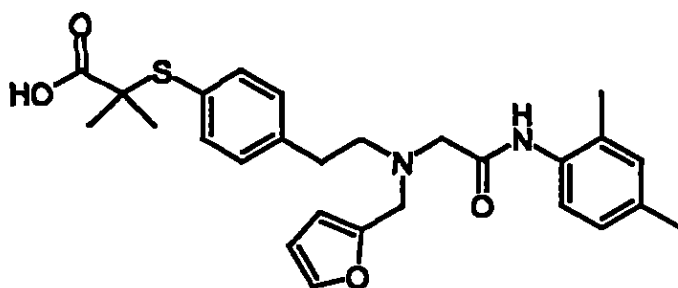
Beispiel 2-10

2-[[4-[2-[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester

- 10 98 mg 2-[[4-[2-[(Carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure-1,1-dimethylethylester werden gemeinsam mit 33 mg Hydroxybenzotriazol, 0,09 ml Triethylamin, 34 mg 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin und 49 mg N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid versetzt und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit 1 N
- 15 NaOH, 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 5+1). Man erhält 48 mg eines zähen Öls.
- DC: R_f = 0.65 (Dichlormethan/Ethylacetat = 10+1).

20 Beispiel 2-11

2-[[4-[2-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



25

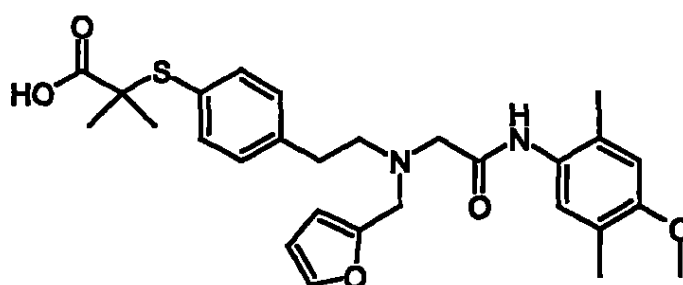
38 mg 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester werden in 5 ml

Dichlormethan gelöst und mit 0,27 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, zieht mit Toluol ab und chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 10+1) den Rückstand. Man erhält 33 mg farbloses Öl

LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient). $R_t = 3.38$ min ($[M+H]^+ = 481$)

Beispiel 2-12

2-[[4-[2-[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



30 mg 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]ethyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure tert.-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, zieht mit Toluol ab und chromatographiert den Rückstand (Dichlormethan/Methanol 10+1). Man erhält 27 mg an der Luft dunkelndes Öl.

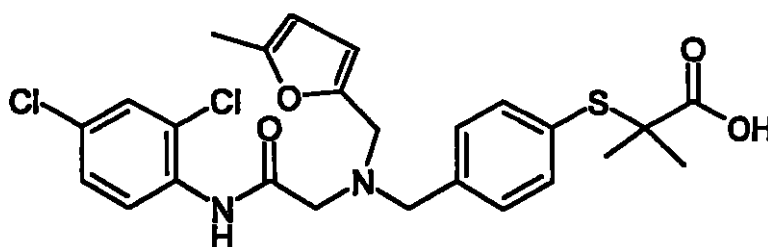
LC-MS: Acetonitril/30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.78$ min ($[M+H]^+ = 511$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 200 MHz): 1.35 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.82 (m, 4H); 3.25 (s, 2H); 3.72 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.33 (m, 2H); 6.72 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=9.8$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J=9.8$ Hz), darunter: (m, 1H); 7.62 (m, 1H), 8.88 (breites s, 1H), 12.55 (breites s, 1H).

In analoger Weise wurden die folgenden Beispielverbindungen hergestellt:

Beispiel 2-13

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



5

Ausbeute: 343 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.50 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 4.30 (s, br, 1H, COOH), 5.85 (m, 1H, Furanyl-H), 6.16 (m, 1H, Furanyl-H), 7.18-7.49 (m, 6H, Ar-H), 8.30 (m, 1H, Ar-H), 9.68 (s, 1H, NH)

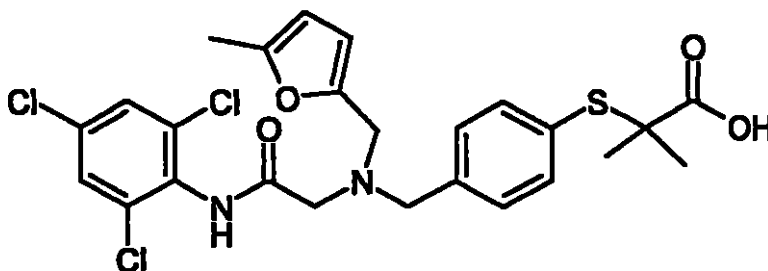
10

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) R_f = 3.42 mm ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 521$)

15

Beispiel 2-14

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4,6-trichlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



20

Ausbeute: 90 mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3). δ = 1.53 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 2H, CH_2), 4.25 (s, 2H, CH_2), 4.28 (s, 2H, CH_2), 5.95 (m, 1H, Furanyl-H), 6.49 (m, 1H, Furanyl-H), 7.35 (s, 2H, Ar-H), 7.38-7.51 (m, 4H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, NH)

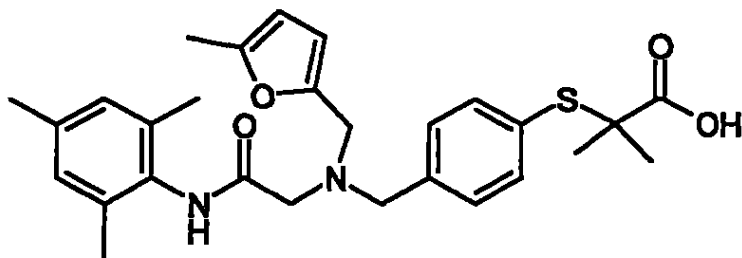
LC-MS. Acetonitril/30%wässr HCl/Wasser (Gradient): R_t = 3.05 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ =$

5 555)

Beispiel 2-15

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

10



Ausbeute. 46 mg (26%)

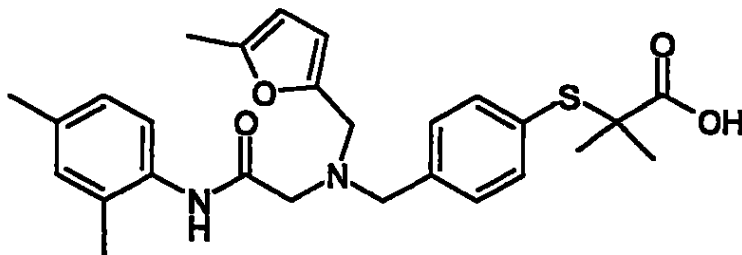
LC-MS: Acetonitril/30%wässr HCl/Wasser (Gradient) R_t = 4.18 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ =$

15 494)

Beispiel 2-16

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dimethylphenyl)-amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

20



Ausbeute: 183 mg (41%)

WO 02/28821

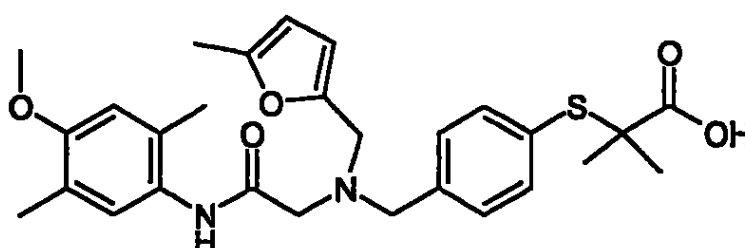
PCT/EP01/11005

- 69 -

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 2,80 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 481$)

Beispiel 2-17

- 5 2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

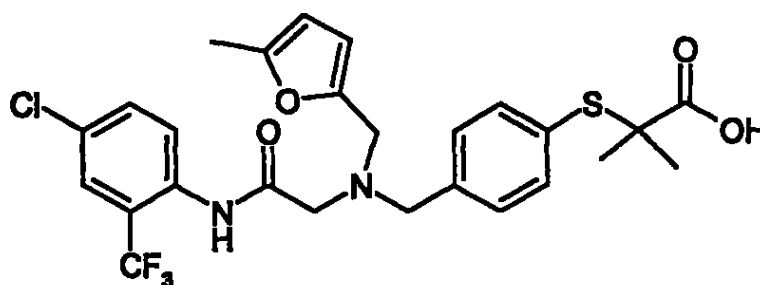


- 10 Ausbeute: 149 mg (67%)

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 4,10 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 511$)

Beispiel 2-18

- 15 2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(4-chlor-2-trifluormethylphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

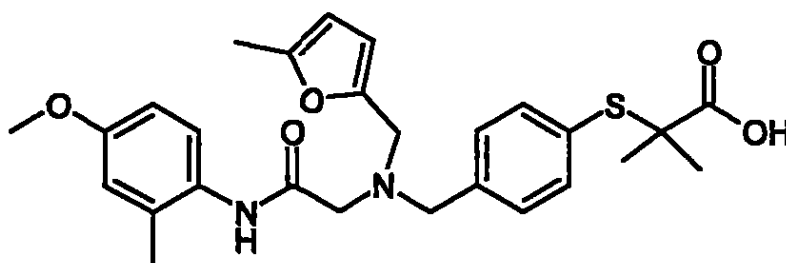


- 20 Ausbeute: 63 mg (22%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.48 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 555$)

Beispiel 2-19

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(4-methoxy-2-methyl-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



5

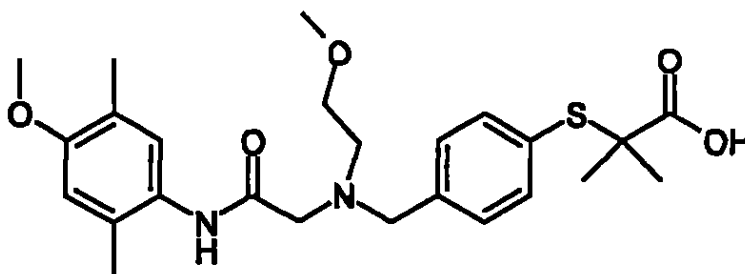
Ausbeute: 24 mg (18%)

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 2,59$ min ($[M+H]^+ = 497$)

10

Beispiel 2-20

2-[[4-[[[2-[(2,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure



15

Ausbeute 60 mg (60%)

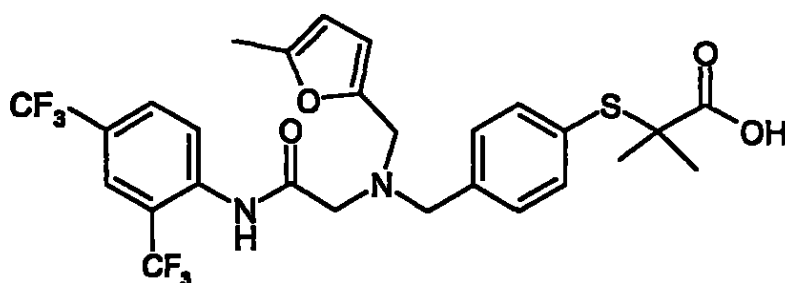
LC-MS. Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient). $R_t = 2,15$ min ($[M+H]^+ = 475$).

20

Beispiel 2-21

2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-bistrifluormethyl-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

2
3
4

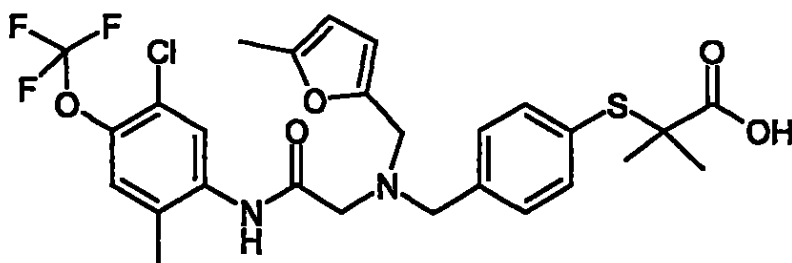


Ausbeute 16 mg (20%)

- 5 LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 3.59$ min ($[M+H]^+ = 589$)

Beispiel 2-22

- 2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-trifluoromethoxy-5-chlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure
- 10

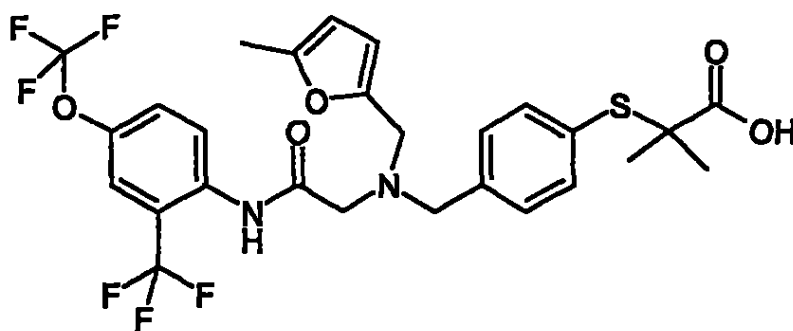


Ausbeute: 89 mg (81%)

- 15 LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 3.36$ min ($[M+H]^+ = 585$)

Beispiel 2-23

- 2-Methyl-2-[[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2-trifluoromethyl-4-trifluoromethoxyphenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure
- 20

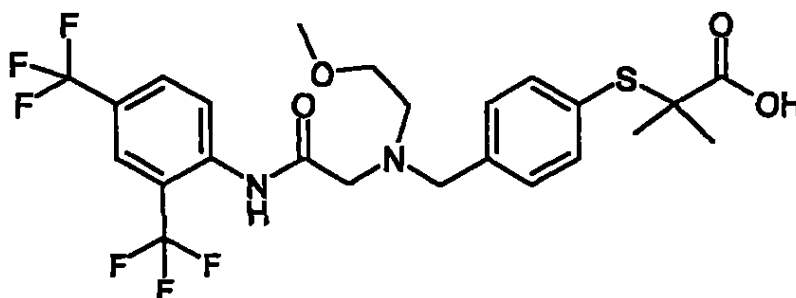


Ausbeute: 22 mg (34%)

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 3.52 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 605$)

Beispiel 2-24

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

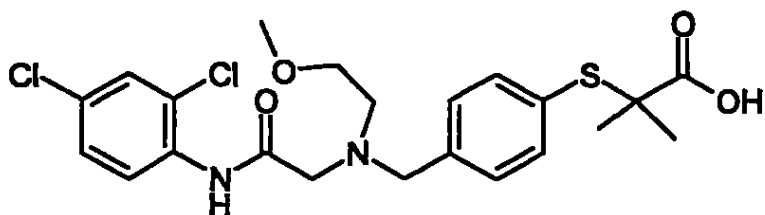


Ausbeute: 26 mg (20%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 3.05 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 553$).

Beispiel 2-25

2-[[4-[[[2-[[2,4-Dichlorphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



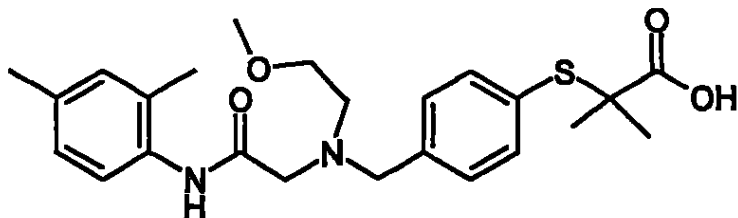
Ausbeute 61 mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.38 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.82 (m, 2H, CH_2), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.32 (s, 2H, CH_2), 3.50 (m, 2H, CH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 5.28 (s, 1H, COOH), 7.15-7.48 (m, 6H, Ar-H), 8.35 (m, 1H, Ar-H), 9.90 (s, 1H, NH).

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) R_t = 2,76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 485$)

10 Beispiel 2-26

2-[[4-[[[2-[[2,4-Dimethylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure



15

Ausbeute: 50 mg (75%)

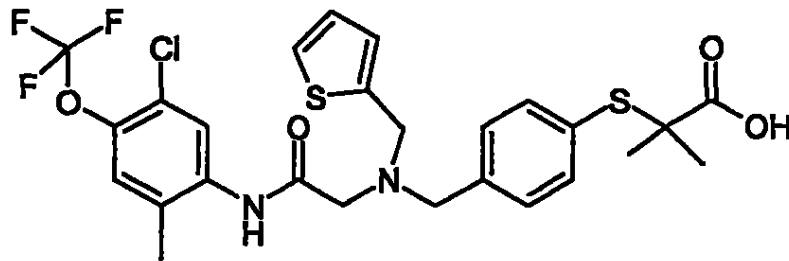
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.50 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.15 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.40 (m, 2H, CH_2), 3.68 (m, 2H, CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 4.32 (s, 2H, CH_2), 5.40 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.52 (m, 7H, Ar-H), 9.00 (s, 1H, NH).

20

LC-MS: Acetonitril/30%wässr HCl/Wasser (Gradient): R_t = 2,22 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$).

Beispiel 2-27

2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-trifluormethoxy-5-chlorophenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



5

Ausbeute: 200 mg (99%)

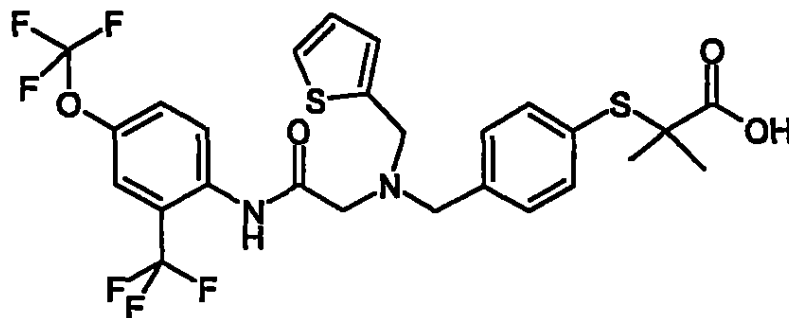
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.20 (s, 3H, Me), 3.61 (s, 2H, CH_2), 4.20 (s, 2H, CH_2), 4.48 (s, 2H, CH_2), 5.60 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.02-7.17 (m, 3H, Ar-H und Thienyl-H), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar H), 8.88 (s, 1H, NH)

10

LC-MS: Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) R_t = 3,40 min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 587$)

Beispiel 2-28

2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-trifluormethyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



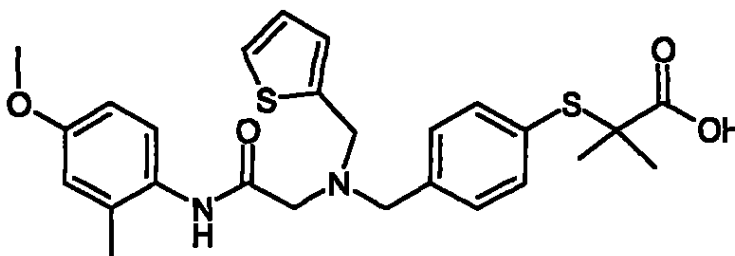
20

Ausbeute: 80 mg (98%)

LC-MS: Acetonitril/30%wässr HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 3.56$ min ($[M+H]^+ = 606$)

Beispiel 2-29

5 2-Methyl-2-[[4-[[[(2-thiophenyl)methyl][2-oxo-2-[(2-methyl-4-methoxy-phenyl)-amino]ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure

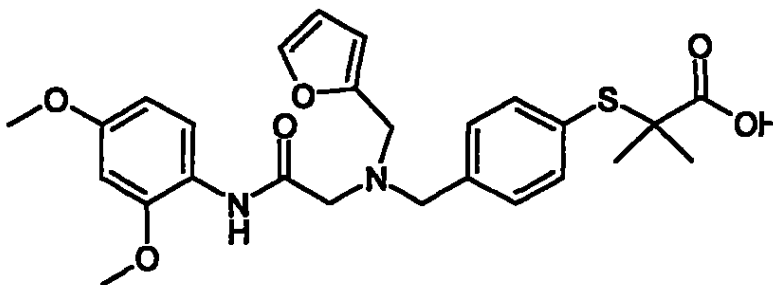


10 Ausbeute 83 mg (83%)

LC-MS Acetonitril/30%wässr HCl/Wasser (Gradient). $R_t = 2.74$ min ($[M+H]^+ = 498$)

Beispiel 2-30

15 2-Methyl-2-[[4-[[[(2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-ethyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propansäure



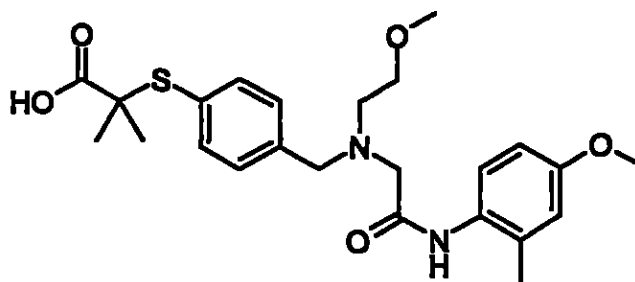
20 Ausbeute: 75 mg (60%)

LC-MS Acetonitril/30%wässr. HCl/Wasser (Gradient) $R_t = 4.19$ min ($[M+H]^+ = 499$)

Beispiel 2-31

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

5



Ausbeute 65 % d.Th.

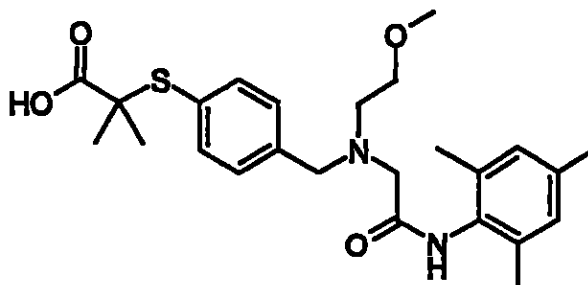
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,51 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 3,34 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,89 (s, 2H), 4,34 (s, 2H); 6,67-6,78 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,52 (d, 2H); 9,05 (s, 1H)

10

Beispiel 2-32

2-[[4-[[[2-[(2,4,6-Trimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propansäure

15



Ausbeute. 89 % d.Th.

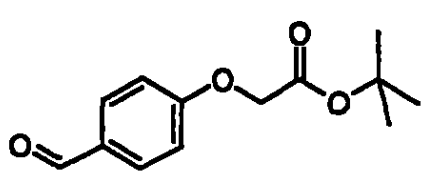
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃). δ = 1,51 (s, 6 H); 2,12 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,38-3,54 (m, 2H); 3,65-3,77 (m, 2H); 3,85-3,94 (m, 2H); 4,30-4,45 (m, 2H); 6,87 (s, 2H); 7,39 (d, 2H), 7,53 (d, 2H); 8,82 (br s, 1H).

20

Ausgangsverbindungen III

5 Beispiel III-1

tert-Butyl (4-formylphenoxy)acetat



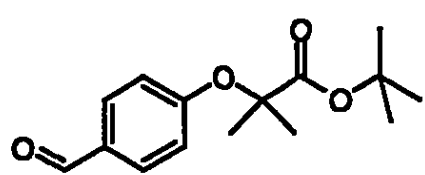
10 Zu einer Lösung aus 27,50 g (225,18 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 200 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 31,60 g (281,48 mmol) Kalium-*t*-butylat und 52,70 (270,22 mmol) Bromessigsäure-*t*-butylester gegeben und über Nacht bis zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 1 l Wasser wird mit Diethylether extrahiert, mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ge-
 15 waschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 -> 10:1 -> 5:1) ergibt nach Umkristallisation aus Pentan die Zielverbin-
 dung

Ausbeute: 31 %

20 Schmelzpunkt: 58 - 60°C

Beispiel III-2

tert-Butyl 2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropanoat



In 250 ml N,N-Dimethylformamid werden 24,42 g (200 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd gelöst und mit 27,64 g (200 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Bei 100°C werden 53,55 g (240 mmol) α -Bromisobuttersäure-t-butylester zugetropft. Es wird eine Stunde nachgeführt, weitere 200 mmol Kaliumcarbonat und 240 mmol α -Bromisobuttersäure-t-butylester zugegeben und nach 4 Stunden bei 100°C mit 1 l Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether, Waschen mit 1 N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung sowie Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan $\rightarrow$ Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 $\rightarrow$ 10:1 $\rightarrow$ 5:1) gereinigt und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung wird in Form farbloser Kristalle in einer Ausbeute von 42 % erhalten.

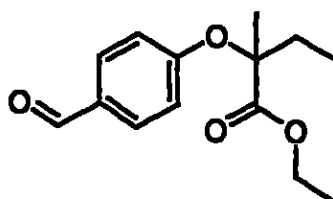
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,40 (s, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 6,91 (d, 2 H), 7,79 (d, 2 H), 9,88 (s 1H)

MS (ESI). 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analog der Vorschrift von Beispiel III-2 werden erhalten

Beispiel III-3

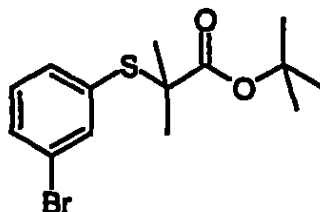
Ethyl 2-(4-formylphenoxy)-2-methylbutanoat



Ausbeute: 11,71 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (t, 3 H), 1,22 (t, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 1,90 – 2,20 (m, 2 H), 4,24 (q, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 9,85 (s, 1 H).

MS (ESI). 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Beispiel III-4***tert*-Butyl 2-[(3-bromophenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat**

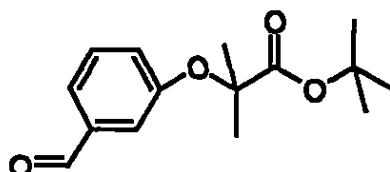
5

Ausbeute 87 %

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9 H), 1,45 (s, 6 H), 7,14 – 7,28 (m, 1 H),
7,39 – 7,53 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H)

MS (DCI/NH₃): 348 [M+NH₄⁺]

10

Beispiel III-5***tert*-Butyl 2-(3-formylphenoxy)-2-methylpropanoat**

15

Ausbeute. 35 %

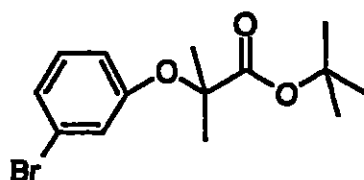
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9 H), 1,61 (s, 6 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,31-
7,35 (m, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,45- 5,52 (m, 1 H)

MS (DCI/NH₃): 282 [M+NH₄⁺].

20

Beispiel III-6***tert*-Butyl-2-(3-bromophenoxy)-2-methylpropanoat**

- 80 -



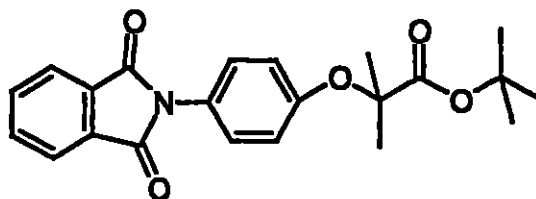
Ausbeute. 21 %

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6 H), 6,74 – 6,83 (m, 1 H),

5 7,00 - 7,04 (m, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 2H)

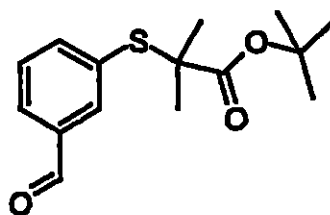
MS (DCI/ NH_3): 332 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].**Beispiel III-7**

10 *tert*-Butyl 2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy]-2-methyl-
propanoat



Ausbeute. 24 %

15 Schmelzpunkt. 142 – 143 °C

Beispiel III-8*tert*-Butyl 2-[(3-formylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat

20

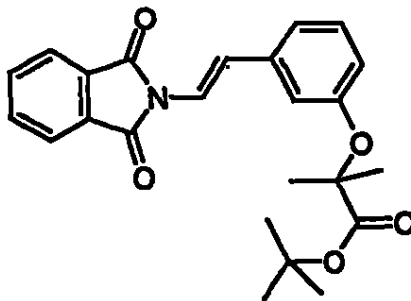
Bei -78 °C werden 30,00 g (90,56 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-4 in Tetrahydrofuran gelöst und mit 36,2 ml einer 2,5 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend werden 13,94 ml (181,12 mmol) N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach 30 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde geführt. Es werden 30 ml 1 N Salzsäure zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Essigsäureethylester extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) wird die Zielverbindung mittels NP-HPLC (Cyclohexan/Essigsäureethylester) gereinigt und in einer Ausbeute von 10% erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9 H), 1,46 (s, 6 H), 7,50 (t, 1 H), 7,77 – 7,80 (m, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,98 – 8,05 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

MS (DCI/NH₃) 298 [M+NH₄⁺]

15 Beispiel III-9

tert-Butyl 2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)ethenyl]phenoxy}-2-methyl-propanoat



20

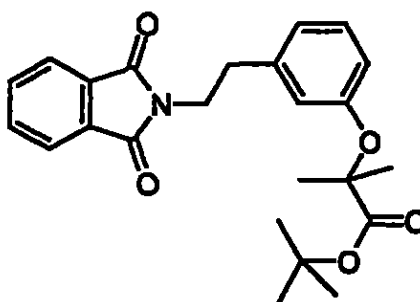
In einem Autoklaven werden bei 130°C 14,93 g (47,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-6, 10,25 g (59,21 mmol) Vinylphthalimid, 0,39 g (1,27 mmol) *Trans*-o-tolylphosphin, 0,07 g (0,32 mmol) und 21,78 g (215,23 mmol) Triethylamin erhitzt. Nach Zugabe von Wasser/Methanol wird der Niederschlag abgesaugt und aus Cyclohexan/Essigsäureethylester kristallisiert.

25 Ausbeute: 66%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,40 (s, 9 H), 1,50 (s, 6 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 7,80 - 8,00 (m, 4 H)
 MS (DCI/NH_3). 425 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

5 Beispiel III-10

tert-Butyl 2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isomdol-2-yl)ethyl]phenoxy}-2-methyl-propanoat



10

In 200 ml Tetrahydrofuran werden 15,00 g (36,81 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-9 gelöst und über Nacht in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter Normaldruck in Gegenwart einer Suspension aus 2,00 g (2,16 mmol) Wilkinson-Katalysator in 40 ml Ethanol gerührt. Zweifache Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 10:1 $\rightarrow$ Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 $\rightarrow$ 5:1 und Cyclohexan $\rightarrow$ Cyclohexan/Dichlormethan $\rightarrow$ Dichlormethan) ergibt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 64%.

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,45 (s, 9 H), 1,52 (s, 6 H), 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 3,82-3,95 (m, 2 H), 6,65 - 6,80 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,62 - 7,76 (m, 2 H), 7,77 - 7,89 (m, 2 H).

20

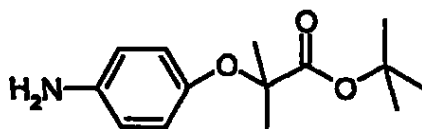
MS (ESI) 432 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 841 $[2\text{M}+\text{Na}^+]$.

Beispiel III-11

tert-Butyl 2-(4-aminophenoxy)-2-methylpropanoat

25

- 83 -



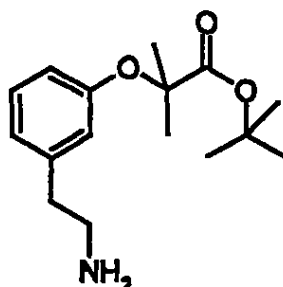
In 25 ml Ethanol werden 18,88 g (49,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-7 gelöst und mit 12,04 ml (247,49 mmol) Hydrazinhydrat 2 h bis zum Sieden erhitzt und anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat eingeengt und anschließend mit 1 l Diethylether verdünnt. Diese Lösung wird mit 1 N Natriumhydroxid- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird die Zielverbindung in einer Ausbeute von 87% erhalten.

Schmelzpunkt 87 - 88°C.

Analog der Vorschrift des Beispiels III-11 wird erhalten.

15 Beispiel III-12

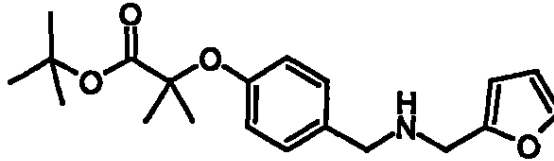
tert-Butyl 2-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]-2-methylpropanoat



20 Ausbeute: 70%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,31 (breites s, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,56 (s, 6 H), 2,69 (t, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 6,64 – 6,75 (m, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H).

MS (EI): 279 [M⁺].

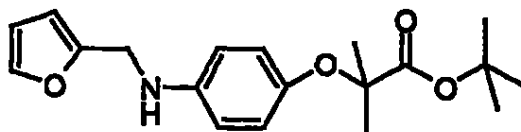
Beispiel III-13*tert*-Butyl 2-(4-[[2-furylmethyl]amino]methyl)phenoxy)-2-methylpropanoat

5

In 350 ml 1,2-Dichlorethan werden 20,00 g (75,67 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-2 und 7,35 g (75,67 mmol) 2-Furfurylamin mit 24,06 g (113,50 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigsäureethylester versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan -> Cyclohexan/Essigsäureethylester 10 : 1) gereinigt. Die Zielverbindung wird in einer Ausbeute von 72% erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,61 (breites s, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,55 (s, 6 H), 3,71 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 6,17 (d, 1 H), 6,26-6,36 (m, 1 H), 6,70 – 6,88 (m, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 7,32-7,40 (m, 1 H)

MS (ESI) 346 [M+H]⁺.

Beispiel III-1420 *tert*-Butyl 2-{4-[(2-furylmethyl)amino]phenoxy}-2-methylpropanoat

In 80 ml 1,2-Dichlorethan werden 4,79 g (19,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-11 und 1,83 g (19,06 mmol) Furfural gelöst und in Gegenwart von 6,06 g (28,59 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essig-

25

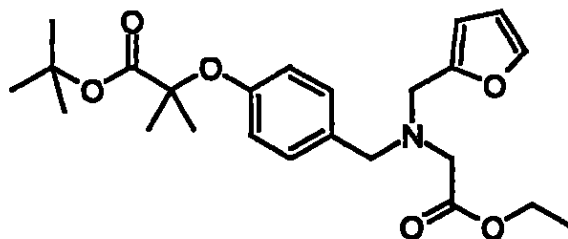
säureethylester versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan → Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 2:1) und mittels NP-HPLC (Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Die Zielverbindung wird in einer Ausbeute von 79% erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 9 H), 1,48 (s, 6 H), 3,80 (breites s, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 6,21 (d, 1 H), 6,25-6,35 (m, 1 H), 6,50-6,61 (m, 2 H), 6,72-6,85 (m, 2 H), 7,30-7,39 (m, 1 H).

MS (DCI/NH₃): 332 [M+H⁺], 349 [M+NH₄⁺].

Beispiel III-15

tert-Butyl 2-[4-[[[(2-ethoxy-2-oxoethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat



In 200 ml Tetrahydrofuran werden 18,14 g (52,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-13, 11 ml Triethylamin und 1,10 g (2,97 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid vorgelegt, mit 8,77 ml (78,75 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur sowie 2 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 4:1 → Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 5:1) gereinigt. Die Ausbeute an Zielverbindung ist quantitativ.

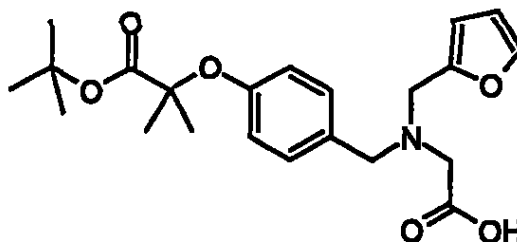
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,26$ (t, 3 H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6 H), 3,30 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 6,19 (d, 1H), 6,28-6,34 (m, 1 H), 6,77 – 6,85 (m, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,35-7,41 (m, 1 H)

MS (ESI): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Beispiel III-16

tert-Butyl 2-[4-[[[(carboxymethyl)(2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat



10

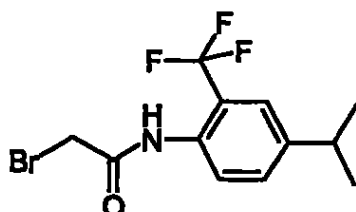
In 785 ml Ethanol werden 22,01g (51,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-15 in Gegenwart von 6,12 g (153,00 mmol) Natriumhydroxid 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Zugabe von Wasser wird mit 1^l N Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Reduktion der Menge an Lösungsmittel wird das Produkt abgesaugt und getrocknet, wobei die Zielverbindung in einer Ausbeute von 74% erhalten wird.

20 Schmelzpunkt: 152 - 155°C

Beispiel III-17

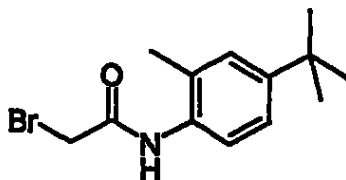
2-Brom-N-[4-isopropyl-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid

- 87 -



50 g (246,06 mmol) 4-Isopropyl-2-(trifluoromethyl)anilin werden zusammen mit
 27,39 g (270,66 mmol) Triethylamin in 1000 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°-
 5°C tropft man 54,63 g (270,66 mmol) Bromacetyl bromid, gelöst in 200 ml
 5 Dichlormethan, zu. Der Ansatz wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. An-
 schließend extrahiert man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, 1N
 Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die
 organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
 10 Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. Das Produkt
 wird aus Cyclohexan/n-Pentan umkristallisiert, abgesaugt und bei 40°C 20 Stunden
 im Vakuum getrocknet. Man erhält 32,45 g (41 % d.Th.) der Titelverbindung.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,25 (d, 6H), 2,95 (sept, 1H), 4,05 (s, 2H), 7,45 (d,
 1H); 7,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H).

15

Beispiel III-18**2-Brom-N-(4-tert.-butyl-2-methylphenyl)acetamid**

20

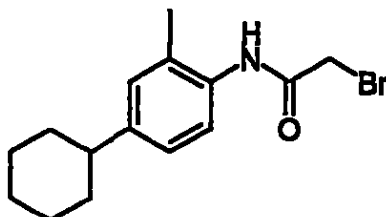
5,5 g (33,69 mmol) 4-tert.-Butyl-2-methylanilin werden zusammen mit 3,75 g (37,06
 mmol) Triethylamin in 150 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°-5°C tropft man 7,48
 g (37,06 mmol) Bromacetyl bromid, gelöst in 90 ml Dichlormethan, zu, wobei ein
 hellbrauner Niederschlag entsteht. Über Nacht wird der Ansatz bei Raumtemperatur
 25 gerührt. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 150 ml Essigsäure-

ethylester und extrahiert nacheinander mit Wasser, 1N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt. Das Produkt wird aus Essigsäureethylester und n-Pentan umkristallisiert, abgesaugt und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 6,53 g (68 % d Th.) der Titelverbindung

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,3 (s, 9H); 2,3 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,7 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H).

10 Beispiel III-19

2-Brom-N-(4-cyclohexyl-2-methylphenyl)acetamid

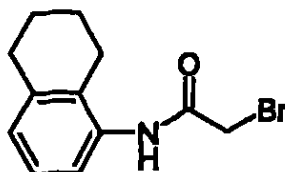


15 Ausbeute 41,0 % d.Th

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,20-1,50 (m, 5H), 1,65-1,95 (m, 5H), 2,28 (s, 3H); 2,35-2,55 (m, 1H); 4,07 (s, 2H), 7,00-7,13 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,05 (br s, 1H).

Beispiel III-20

20 2-Brom-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)acetamid

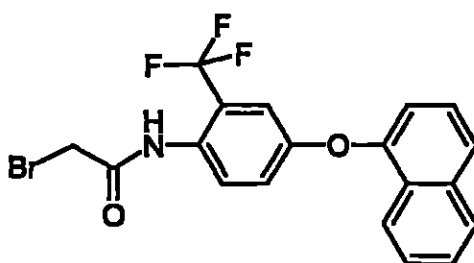


Ausbeute: 95,6 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,70-1,90 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H); 4,08 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,69 (d, 1H); 8,09 (br s, 1H)

Beispiel III-21

5 2-Brom-N-[4-(1-naphthyloxy)-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid

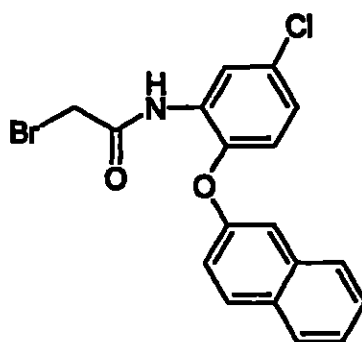


Ausbeute: 80,5% d Th.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 4,08 (s, 2H), 7,01 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,30-7,62 (m, 4H); 7,70 (d, 1H), 7,85-8,17 (m, 3H), 8,47 (br s, 1H).

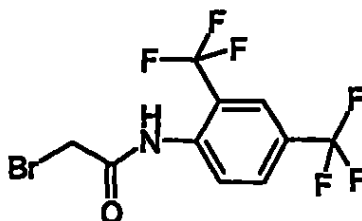
Beispiel III-22

15 2-Brom-N-[5-chlor-2-(2-naphthyloxy)phenyl]acetamid



Ausbeute: 77,9 % d.Th.

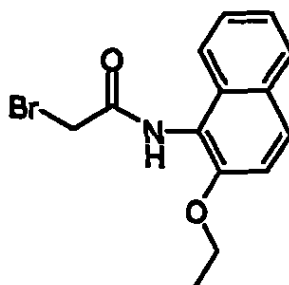
20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 3,99 (s, 2H); 6,88 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,38-7,57 (m, 2H), 7,68-7,79 (m, 1H); 7,80-7,95 (m, 2H), 8,51 (d, 1H); 8,85 (br s, 1H)

Beispiel III-23**N-[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]-2-bromacetamid**

5

Ausbeute 28 % d.Th.**¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 4,10 (s, 2H), 7,80-7,91 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,80 (br s, 1H)**

10

Beispiel III-24**2-Brom-N-(2-ethoxy-1-naphthyl)acetamid**

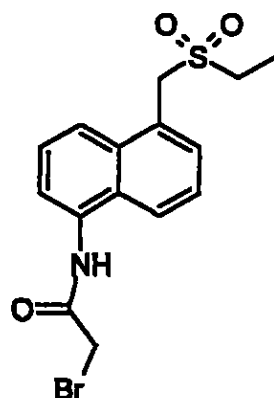
15

Ausbeute 24 % d.Th.**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,46 (t, 3H), 4,10-4,30 (m, 4H); 7,26-7,30 (d, 1H), 7,36 (t, 1H); 7,50 (t, 1H), 7,70-7,87 (m, 3H), 8,07 (br s, 1H)**

20

Beispiel III-25**2-Brom-N-{5-[(ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthyl}acetamid**

- 91 -

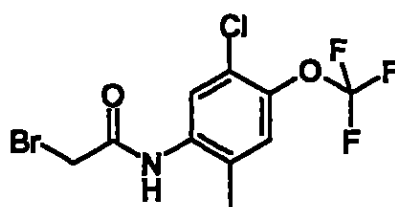


Ausbeute 16 % d Th

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,37 (t, 3H), 1,54 (s, 1H), 2,91 (q, 2H), 4,20 (s, 2H); 4,72 (s, 2H), 7,53-7,70 (m, 3H), 7,90-8,11 (m, 3H); 8,65 (br s, 1H)

Beispiel III-26

2-Brom-N-[5-chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamid

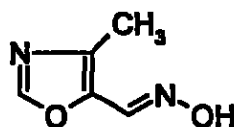


Ausbeute. 84,0 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 2,35 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,18 (s, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H).

Beispiel III-27

4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehydoxim

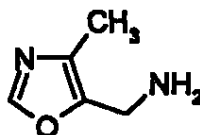


In 3 ml Wasser werden 0,50 g (4,50 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehyd [hergestellt aus dem entsprechenden Alkohol (Chem Ber 1961, 1248) durch Swern-Oxidation (Tetrahedron 34, 1651 (1978))] vorgelegt und mit 0,66 g (9,45 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 2 ml Wasser versetzt. Anschließend werden 0,68 g (4,95 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Nach 2 h wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,41 g (72,2 % d Th).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2,21 (s, 3H); 8,20 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Beispiel III-28

(4-Methyl-1,3-oxazol-5-yl)methylamin



15

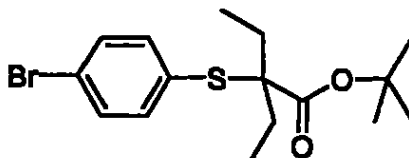
4,00 g (31,72 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-carbaldehydoxim werden in 70 ml Essigsäure vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man in kleinen Portionen 47,70 g (729,50 mmol) Zinkstaub zu. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend saugt man den Zinkstaub ab und wäscht diesen noch zweimal mit 50 ml Essigsäure. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird so lange mit 20%-iger Natronlauge versetzt, bis ein pH-Wert von 11 erreicht ist. Dabei fällt ein weißer kristalliner Niederschlag aus. Dieser wird mit Essigsäureethylester ausgeführt und abgesaugt. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Man erhält 1,34 g (38 % d Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,5 (s, 2H); 2,15 (s, 3H), 3,83 (s, 2H); 7,73 (s, 1H)

Beispiel III-29

2-[(4-Bromphenyl)thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester

- 93 -



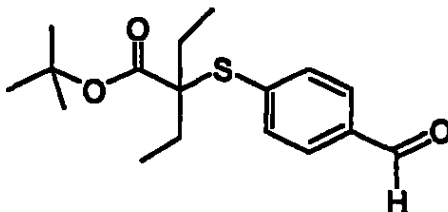
Die Synthese erfolgte analog Beispiel II-1 aus 4-Bromthiophenol und 2-Brom-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester [Herstellung z.B. analog Liebigs Ann. Chem. 725, 106-115 (1969), J Am Chem Soc 77, 946-947 (1955), und Bromierung mit N-Bromsuccinimid bzw Brom analog z.B Tetrahedron Lett. 1970, 3431, J Org. Chem 40, 3420 (1975)].

Ausbeute 15,9 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H), 1,58-1,74 (m, 4H), 7,28-7,35 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H)

Beispiel III-30

2-Ethyl-2-[(4-formylphenyl)thio]-butansäure-1,1-dimethylethylester



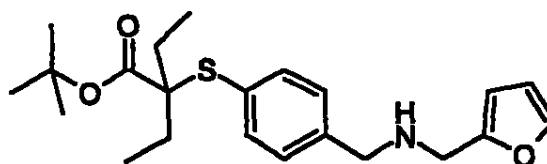
Die Synthese erfolgte analog Beispiel II-2 ausgehend von Beispiel III-29.

Ausbeute: 70,4 % d Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H), 1,64-1,87 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,78 (d, 2H); 10,1 (s, 1H).

Beispiel III-31

tert.-Butyl-2-ethyl-2-[(4-[(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl)-sulfanyl]butanoat



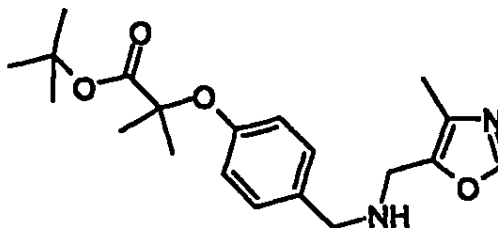
Die Synthese erfolgte analog Beispiel III-13 ausgehend von Beispiel III-30 und Furfurylamin.

5 Ausbeute: 83,1 % d Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 6H), 1,43 (s, 9H); 1,60-1,75 (m, 4H); 3,78 (s, 4H), 6,18 (d, 1H); 6,28-6,35 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,43 (d, 2H).

10 Beispiel III-32

tert -Butyl-2-methyl-2-[4-({[(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)methyl]amino}methyl)-phenoxy]-propanoat



15

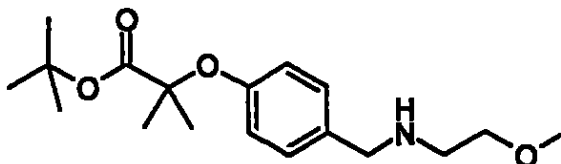
1,25 g (4,73 mmol) tert.-Butyl-2-(4-formylphenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel I-4) und 0,64 g (5,67 mmol) 4-Methyl-1,3-oxazol-5-yl)methylamin (Beispiel III-28) werden zusammen in 1,2-Dichlorethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 1,50 g (7,09 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid. Die Reaktionsmischung wird 4
 20 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30.1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet.
 25 Man erhält 1,104 g (65 % d.Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,45 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H); 7,29 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H)

5 Analog der Vorschrift von Beispiel III-32 wurden erhalten.

Beispiel III-33

tert.-Butyl-2-(4-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoat



10

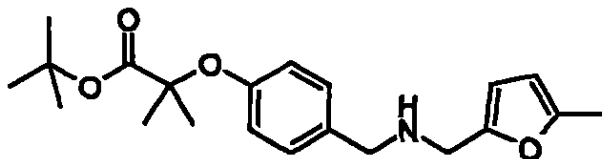
Ausbeute 92,8 % d.Th

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,44 (s, 9H), 1,55 (s, 6H); 2,48 (br s, 1H), 2,83 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (t, 2H); 3,77 (s, 2H), 6,75-6,86 (m, 2H), 7,19 (d, 2H).

15

Beispiel III-34

tert.-Butyl-2-methyl-2-[4-(((5-methyl-2-furyl)methyl)amino)methyl]phenoxy]propanoat



20

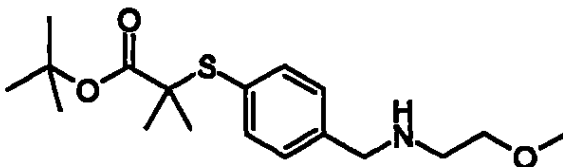
Ausbeute: 55,1 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 3,71 (s, 4H); 5,83-5,92 (m, 1H), 6,00-6,08 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H); 7,12-7,24 (m, 2H)

25

Beispiel III-35

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]-sulfanyl]-2-methylpropanoat



5

In 80 ml 1,2-Dichlorethan werden 4,00 g (14,27 mmol) tert.-Butyl-2-[(4-formylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoat (Beispiel II-2) und 1,07 g (14,27 mmol) 2-Methoxyethylamin gelöst und nach 30 min. sowie nach 10 Stunden mit 4,54 g (21,40 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach DC-Kontrolle werden Essigsäureethylester und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit 1N HCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethyl-ester/Cyclohexan 1:1) gereinigt.

15

Ausbeute 2,69 g (55,6 % d.Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 15 H), 2,96 (t, 2H); 3,37 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,52 (s, 4H).

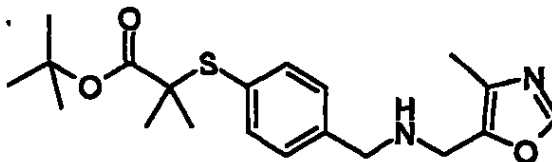
20

Analog der Vorschrift von Beispiel III-35 wurde erhalten

Beispiel III-36

tert.-Butyl-2-methyl-2-[[4-([[(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)methyl]amino)methyl]phenyl]-sulfanyl]propanoat

25



Ausbeute 68,8 % d.Th.

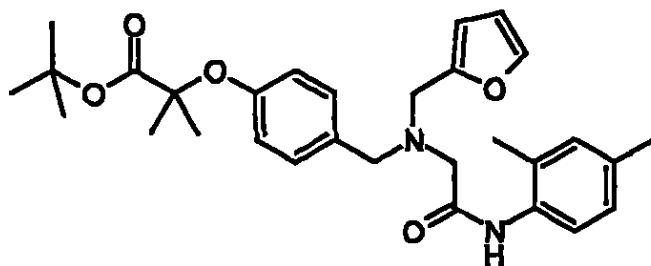
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,43 (s, 15H), 2,12 (s, 3H), 3,77 (s, 2H); 3,78 (s, 2H), 7,22- 7,33 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,75 (s, 1H)

5

Ausführungsbeispiele 3

Beispiel 3-1

- 10 *tert*-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat



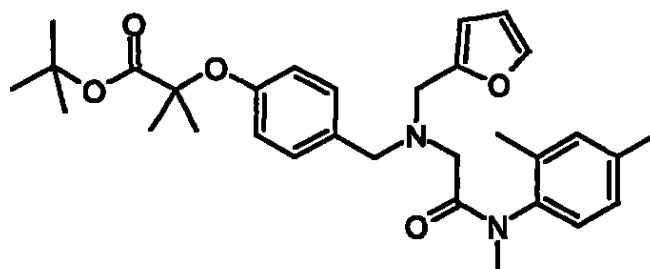
- 15 In 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,50 g (1,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel III-16 mit 0,23 g (1,88 mmol) 2,4-Dimethylanilin, 0,22 g (1,63 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 0,31 g (1,63 mmol) EDCxHCl, 0,38 g (3,75 mmol) 4-Methylmorpholin und 0,01 g (0,08 mmol) 4-Dimethylaminopyridin 2 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Nach Versetzen mit Wasser und
- 20 Extraktion mit Essigsäureethylester werden die organischen Phasen mit 1 N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlorethan 2:1 → Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 →
- 25 4:1) gereinigt. Umkristallisation aus n-Heptan ergibt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 78%.

Schmelzpunkt: 90 - 91°C

Beispiel 3-2

tert-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)methylamino]-2-oxoethyl](2-furanyl-methyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat

5

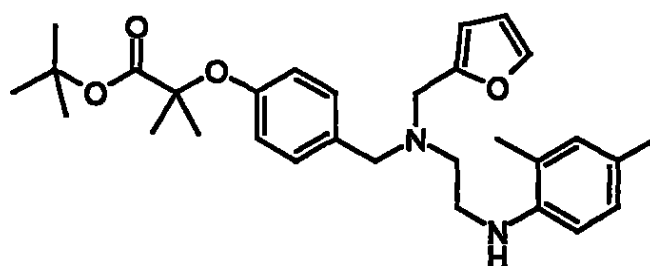


Bei 0°C werden 0,51 g (1,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 und 0,04 g
(1,10 mmol) Natriumhydrid 30 min geführt, mit 0,07 ml (1,10 mmol) Iodmethan und
anschließend mit Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester wird mit
Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat
getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Flash-Chromato-
graphie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 3 1 -> Dichlormethan -> Dichlor-
methan/Essigsäureethylester 15 1) gereinigt. Umkristallisation aus n-Pentan ergibt
die Zielverbindung in einer Ausbeute von 51%
Schmelzpunkt. 80 – 81°C.

Beispiel 3-3

tert-Butyl 2-[4-[[[2-[(2,4-dimethylphenyl)amino]ethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propanoat

20



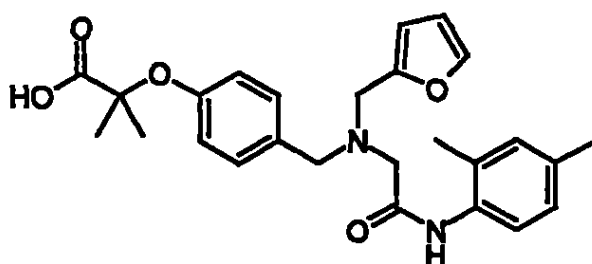
In 5 ml Toluol werden 0,25 g (0,50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 mit 0,30 ml 2 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden bis zum Sieden erhitzt. Anschließend wird 1 Stunde in Gegenwart von 5 ml 2 N Natriumcarbonat-Lösung gerührt und die organische Phase mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan 3:1 → Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Dabei wird die Zielverbindung in einer Ausbeute von 37% erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,43 (s, 9 H), 1,55 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,73 – 2,87 (m, 2 H), 3,09 – 3,22 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 6,12 – 6,19 (m, 1 H), 6,28 – 6,35 (m, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,73 – 6,95 (m, 4 H), 7,20 (d, 1 H), 7,34 – 7,40 (m, 1 H)

MS (ESI): 493 [M+H]⁺, 985 [2M+H]⁺

Beispiel 3-4

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



In 35 ml Dichlormethan werden 7,09 g (14,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-1 zusammen mit 35 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser, 20proz. Natriumacetat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird nach Entfernen des Lösungsmittels mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Di-

chlormethan -> Dichlormethan/Essigsäureethylester 5.1 -> 2.1 -> 1 l) geringigt. Die Zielverbindung wird dabei in einer Ausbeute von 82% erhalten.

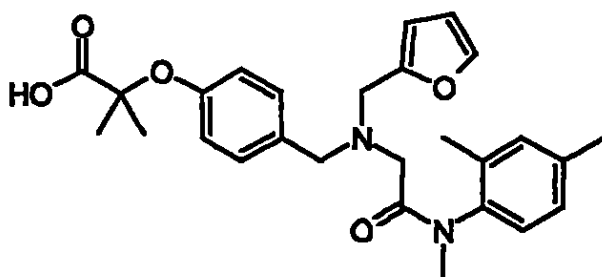
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1,57 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,31 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 6,22 - 6,36 (m, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 8,00 (breites s, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

MS (ESI). 451 [M+H]⁺, 901 [2M+H]⁺.

Analog der Vorschrift von Beispiel 3-4 werden erhalten:

Beispiel 3-5

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)methylamino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



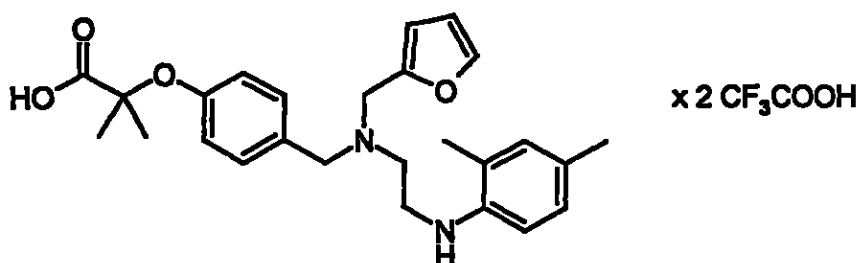
Ausbeute. 85%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1,46 (s, 6 H), 1,92 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,73 (q, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,30 (breites s, 1 H), 3,63 (d, 2 H), 3,78 (d, 2 H), 6,19 (d, 1 H), 6,30-6,40 (m, 1 H), 6,74 (d, 2 H), 6,80 - 7,10 (m, 5 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H).

MS (ESI): 465 [M+H]⁺, 487 [M+Na]⁺.

Beispiel 3-6

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]ethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



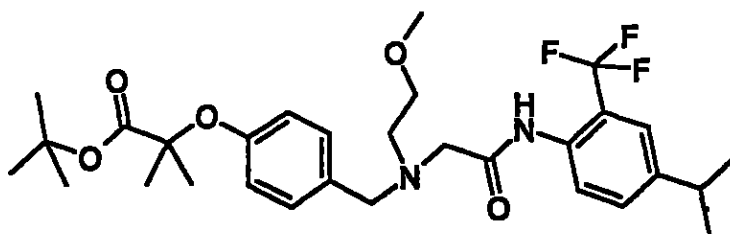
Ausbeute: 60%

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆). δ = 1,49 (s, 6 H), 2,01 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,55 – 2,72 (breites m, 2 H), 2,97 – 3,20 (breites m, 2 H), 3,46 – 3,78 (m, 4 H), 4,40 (breites s, 1 H), 6,20 – 6,50 (m, 3 H), 6,68 – 6,88 (m, 4 H), 7,12 – 7,30 (m, 2 H), 7,56 – 7,68 (m, 1 H), 13,00 (breites s, 1 H).

MS (ESI): 437 [M+H]⁺, 873 [2M+H]⁺.

10 Beispiel 3-7

2-[4-[(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



15

0,533 g (1,65 mmol) tert.-Butyl-2-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel III-33) werden in 6 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,588 g (1,81 mmol) 2-Brom-N-[4-isopropyl-2-(trifluormethyl)phenyl]acetamid (Beispiel III-17) und 0,152 g (1,81 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Der Ansatz wird 2 Stunden bei 90°C geführt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt Wasser hinzu. Man extrahiert einmal mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase dann dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die

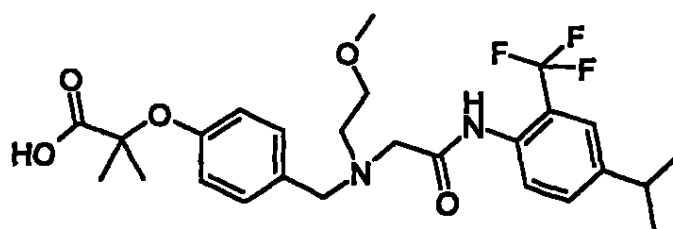
20

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt und das Produkt anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,885 g (95 % d.Th.) der Titelverbindung

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3). δ = 1.25 (d, 6H), 1.42 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H), 2.93 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.80 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.39 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.17 (d, 1H); 9.65 (br s, 1H)

Beispiel 3-8

- 10 2-[4-[[2-Methoxyethyl][2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

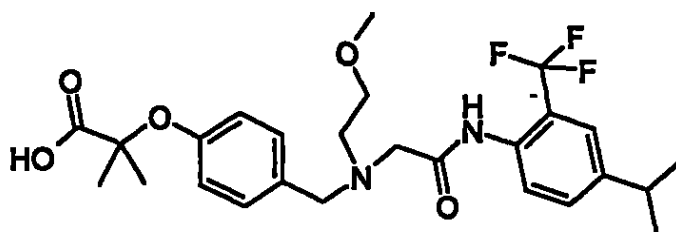


- 15 0,842 g (1,49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-7 werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 10 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und
- 20 gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und das Produkt anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,648 g (85 % d.Th.) der Titelverbindung.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.26 (d, 6H); 1.55 (s, 6H), 2.81 (t, 2H); 2.91 (sept., 1H), 3.28 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.25 (d, 2H); 7.35-7.49 (m, 2H), 8.12 (d, 1H); 9.62 (br s, 1H).

Beispiel 3-9

2-[4-[[[(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



x HCl

5

0,4 g (0,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-7 werden in 4 ml Essigsäureethylester gelöst. Bei 40°C versetzt man zunächst mit 8 ml 1N Salzsäure (in Diethylether) und anschließend mit 12 ml Diethylether. Dann lässt man den Ansatz eine Stunde bei 4°C stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Diethylether (Verhältnis 1:1) gewaschen und anschließend 20 Stunden bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,362 g (84,5 % d Th.) der Titelverbindung.

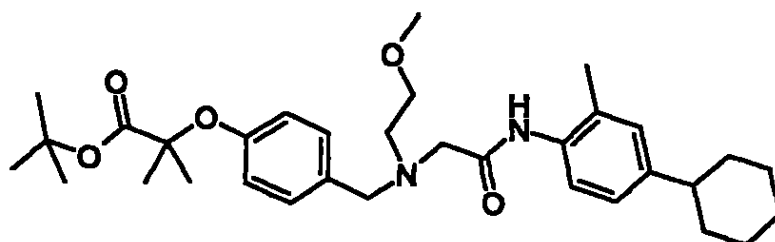
¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.22 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.94-3.08 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.30-3.40 (m, 2H); 3.60-3.80 (m, 2H); 4.00-4.20 (m, 2H); 4.30-4.50 (m, 2H); 6.86 (d, 2H); 7.20-7.70 (m, 5H); 10.25 (br s, 1H); 13.18 (br s, 1H).

15

Beispiel 3-10

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

20

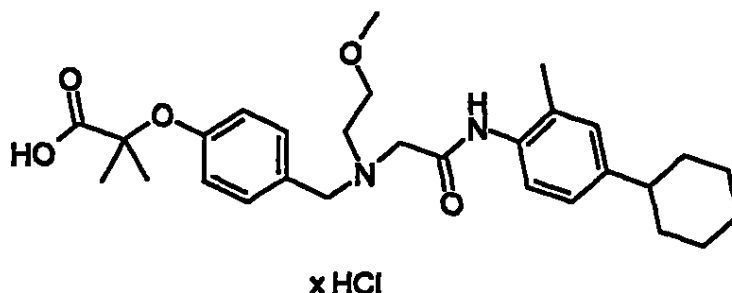


0,303 g (0,94 mmol) tert-Butyl-2-(4-[[2-methoxyethyl]amino]methyl]phenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel III-33) werden in 5 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,319 g (1,03 mmol) 2-Brom-N-(4-cyclohexyl-2-methylphenyl)acetamid (Beispiel III-19) und 0,086 g (1,03 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Der Ansatz wird 2 Stunden bei 90°C geführt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt Wasser hinzu. Man extrahiert mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,464 g (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,20-1,45 (m, 14H), 1,50 (s, 6H), 1,70-1,90 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,36-2,48 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,25 (s, 5H); 3,5 (t, 2H); 3,69 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,25 (br s, 1H)

Beispiel 3-11

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



0,398 g (0,72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-10 werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 5 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester

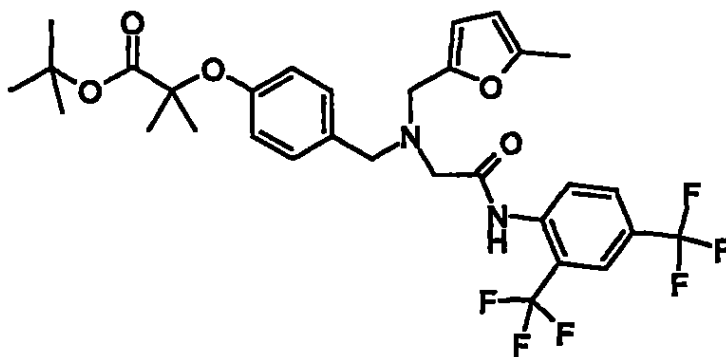
aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt. Der Rückstand wird unter Erwärmung in Dichlormethan gelöst, 1N Salzsäure in Diethylether zugegeben und bis zur leichten Trübung n-Heptan zugetropft. Das Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält 0,187 g (49 % d.Th.) der Titelverbindung

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃). δ = 1.15-1.47 (m, 5H), 1.55 (s, 6H), 1.68-1.90 (m, 5H); 2.25 (s, 3H), 2.36-2.49 (m, 1H); 2.85 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.87 (d, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 9.25 (br s, 1H).

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-7 und 3-10 erhalten:

Beispiel 3-12

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

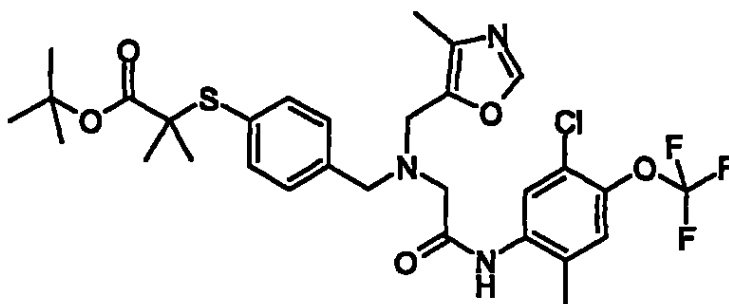


Ansbeute: 88 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H), 1.55 (s, 6H); 2.15 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); 3.65 (s, 4H); 5.85 (m, 1H), 6.12 (d, 1H); 6.81 (m, 2H); 7.20 (m, 2H), 7.25 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 9.85 (br s, 1H).

5 Beispiel 3-13

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl]](4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



10

Ausbeute: 80,2 % d.Th.

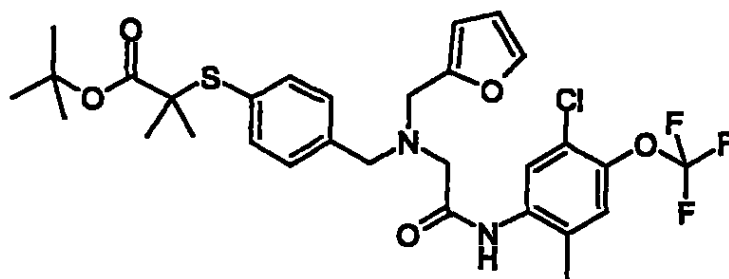
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H), 1.41 (s, 6H); 2.14 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.32 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.77 (s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.23-7.31 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

15

Beispiel 3-14

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluormethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl]](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

20

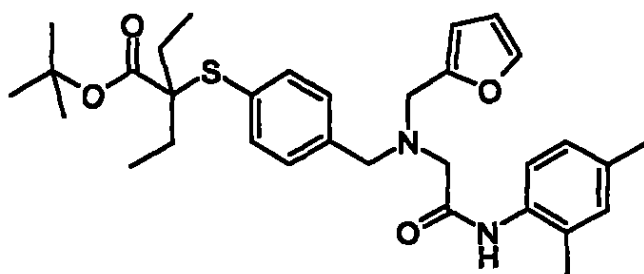


Ausbeute. 85,1 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,39 (s, 9H); 1,41 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,31 (s, 2H); 3,74 (s, 4H); 6,28 (d, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H); 7,48 (d, 2H), 8,31 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

Beispiel 3-15

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester

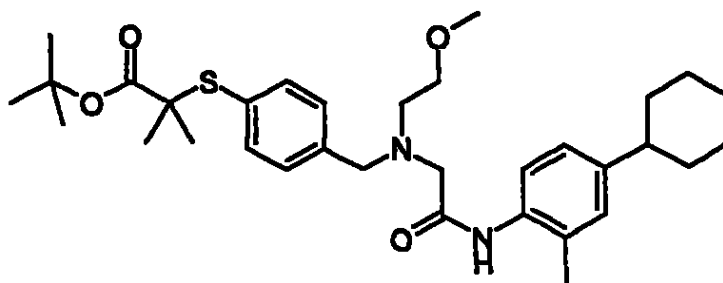


Ausbeute. 73,4 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 6H); 1,41 (s, 9H), 1,55-1,78 (m, 4H), 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,20-6,38 (m, 2H); 6,90-7,08 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H); 7,75-7,88 (m, 1H); 9,05 (s, 1H)

Beispiel 3-16

2-[[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

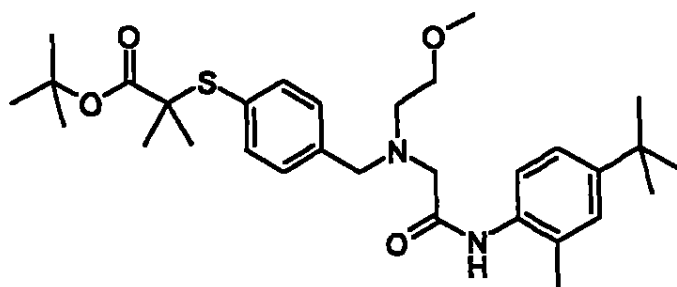


Ausbeute: 81,9 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,31-1,47 (m, 18H), 1,70-1,95 (m, 6H); 2,20-2,31 (m, 4H); 2,35-2,51 (m, 1H), 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 5H), 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,03 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Beispiel 3-17

2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

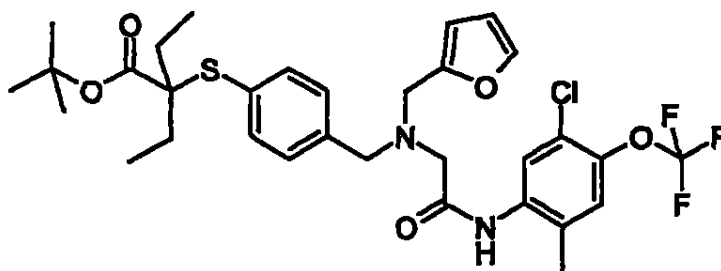


Ausbeute: 82,9 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,29 (s, 12 H); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,82 (t, 2H), 3,29 (s, 5H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H), 7,13-7,40 (m, 4H); 7,40-7,53 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 9,26 (br s, 1H).

Beispiel 3-18

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure-1,1-dimethylethylester

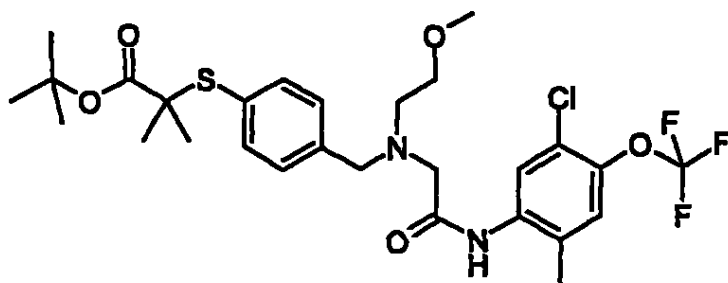


Ausbeute. 86,8 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0,94 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); 6,24-6,38 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (d, 1H); 7,44 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H)

Beispiel 3-19

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

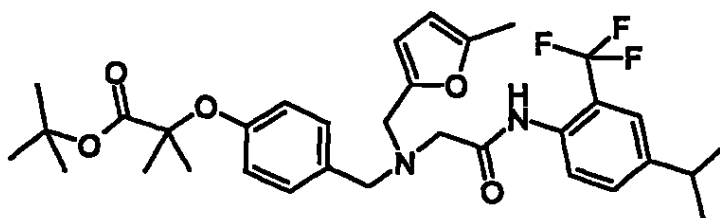


Ausbeute 57,4 % d.Th

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,29 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,29 (s, 2H); 3,51 (t, 2H), 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,46 (d, 2H); 8,29 (s, 1H); 9,44 (s, 1H).

Beispiel 3-20

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester

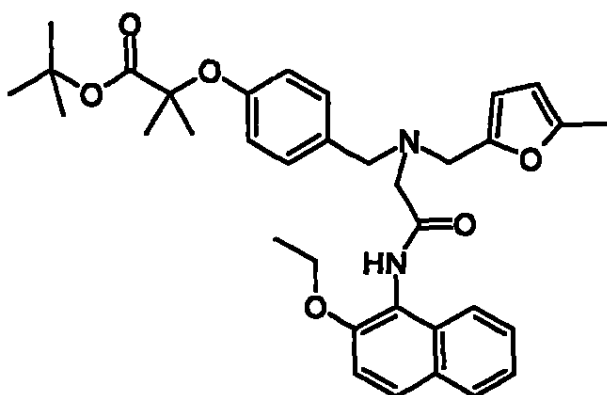


Ausbeute: 94 % d.Th.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃). δ = 1.25 (d, 6H), 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H), 2.17 (s, 3H); 2.88 (sept, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.15 (m, 4H); 5.85 (m, 1H); 6.10 (d, 1H); 6.81 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 9.67 (s, 1H).

Beispiel 3-21

2-[4-[[[2-[(2-Ethoxy-1-naphthalenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



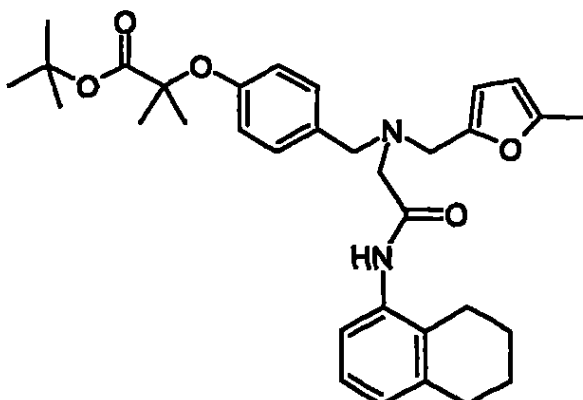
Ausbeute: 95 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.30 (t, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.54 (s, 6H), 2.25 (s, 3H); 3.44 (s, 2H); 3.78-3.82 (m, 4H), 4.15 (q, 2H), 5.89-5.94 (m, 1H), 6.15-6.18 (m, 1H); 6.84 (d, 2H), 7.20-7.38 (m, 4H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H).

Beispiel 3-22

2-Methyl-2-[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)methyl][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester

- 111 -

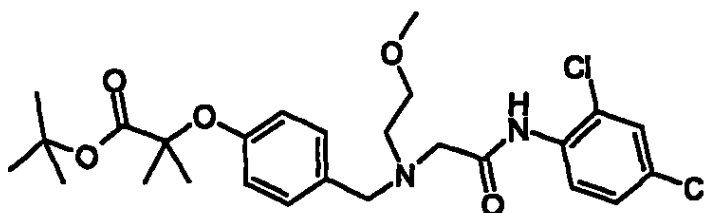


Ausbeute 91 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 1,70-1,95 (m, 4H), 2,20
 5 (s, 3H); 2,65-2,82 (m, 4H); 3,24 (s, 2H); 3,67 (s, 4H), 5,86-5,90 (m, 1H), 6,10-6,14
 (d, 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 7,08 (t, 1H); 7,22 (d, 2H), 7,89 (d, 1H); 9,20 (br s, 1H)

Beispiel 3-23

2-[4-[[[2-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]-
 10 phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

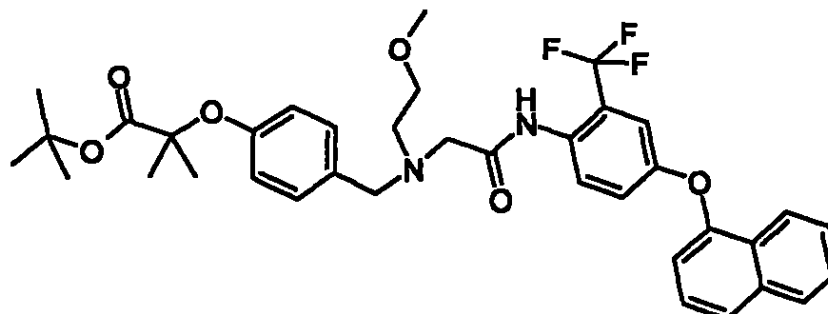


Ausbeute 87 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,39 (s, 9H); 1,53 (s, 6H); 2,81 (t, 2H), 3,24 (s,
 15 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,10-7,30 (m, 3H); 7,38
 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 9,93 (br s, 1H)

Beispiel 3-24

2-[4-[[[2-Methoxyethyl][2-[[4-(1-naphthalenyloxy)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-
 20 2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

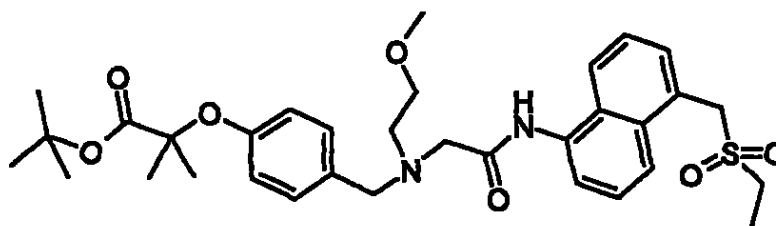


Ausbeute 95,5 % d.Th.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H), 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.95 (d, 1H); 7.13-7.25 (m, 3H); 7.34 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.47-7.58 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H); 8.07-8.21 (m, 2H); 9.68 (br s, 1H)

10 Beispiel 3-25

2-[4-[[[2-[[5-[(Ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthalenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



15

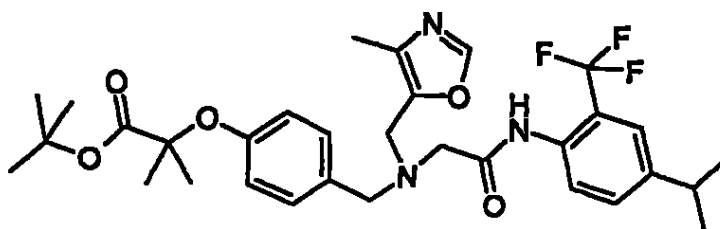
Ausbeute: 91 % d.Th.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.20-1.37 (m, 12H); 1.55 (s, 6H), 2.83-2.94 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.39 (s, 2H), 3.55 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 4.77 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H); 7.50-7.70 (m, 3H); 7.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); 8.22 (d, 1H), 10.18 (br s, 1H).

Beispiel 3-26

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-1,1-dimethylethylester

5



Ausbeute 83,5 % d.Th.

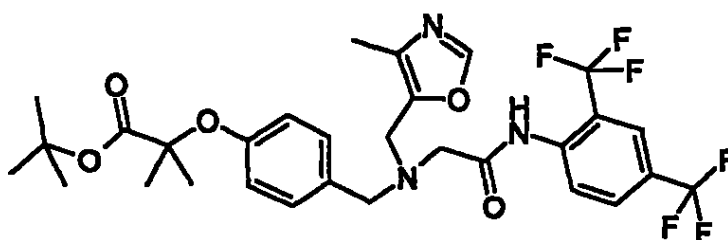
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.55 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.85-3.00 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.66 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.45 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-27

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

15



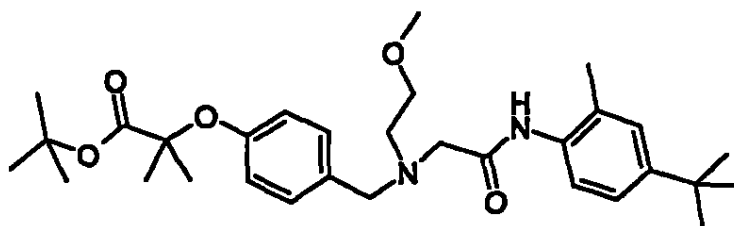
Ausbeute: 79,5 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.11 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.70-7.80 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 8.56 (d, 1H), 9.71 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-28

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



5

Ausbeute 81 % d.Th.

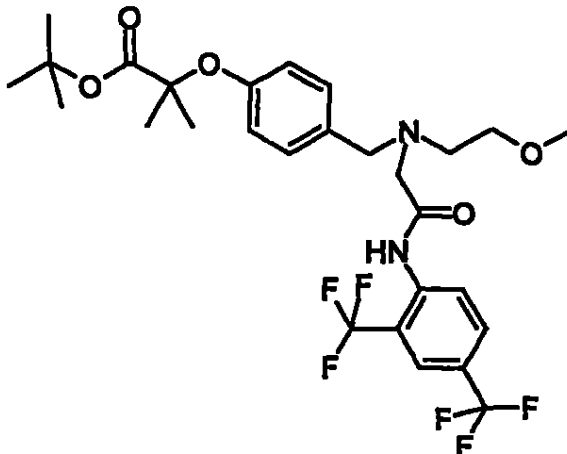
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.80 (t, 2H); 3.29 (s, 5H); 3.50 (t, 2H); 3.70 (s, 2H), 6.80 (d, 2H); 7.15-7.25 (m, 4H); 7.78 (d, 1H), 9.30 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-29

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

15

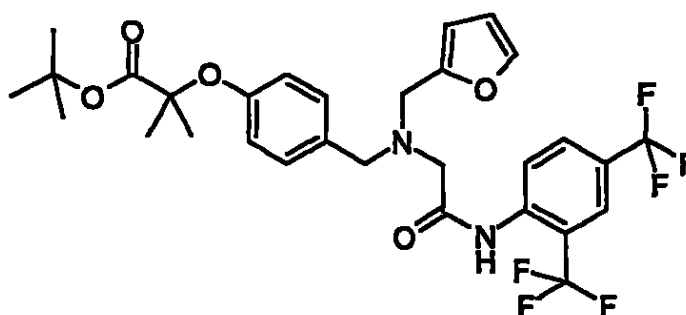


Ausbeute: 80 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,39 (s, 9H); 1,55 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,80 (d, 2H); 7,18 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,98 (br s, 1H).

5 Beispiel 3-30

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



10

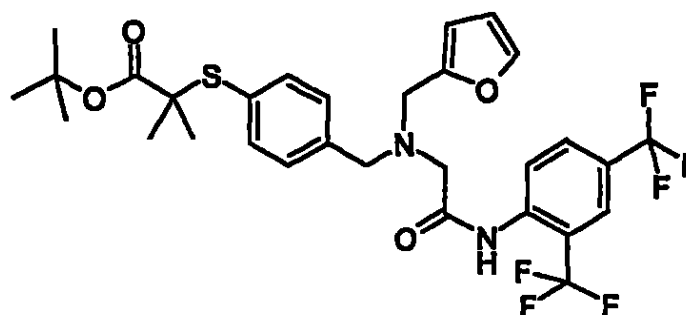
Ausbeute. 84 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,20-6,30 (m, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,60 (d, 1H); 9,82 (br s, 1H).

15

Beispiel 3-31

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



20

Ausbeute 92 % d.Th.

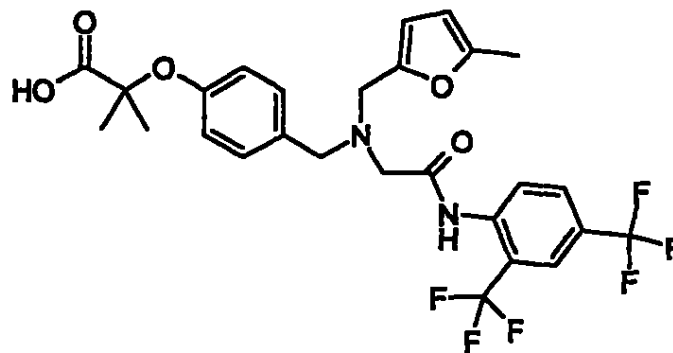
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,45 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 3,74-3,80 (m, 4H), 6,25 (d, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,78 (br s, 1H)

5

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift des Beispiels 3-8 erhalten:

Beispiel 3-32

10 2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

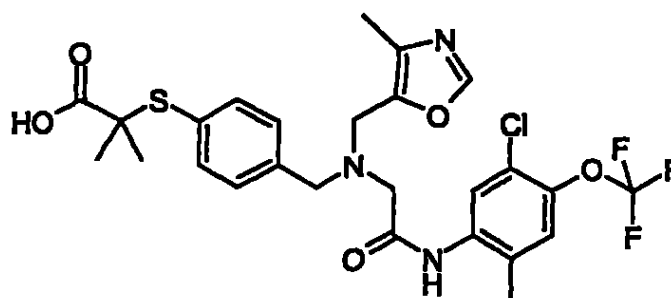


15 Ausbeute: 83,4 % d.Th

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); 3,29 (s, 2H), 3,69 (s, 2H); 3,71 (s, 2H), 5,80-5,88 (m, 1H), 6,13 (d, 1H); 6,89-6,98 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,79 (s, 1H)

20 Beispiel 3-33

2-[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

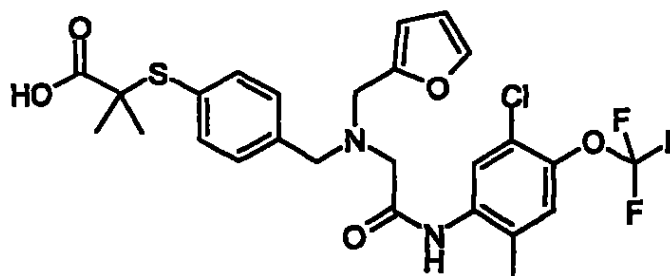


Ausbeute: 62,8 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,47 (s, 6H), 2,11 (s, 3H); 2,28 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

Beispiel 3-34

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

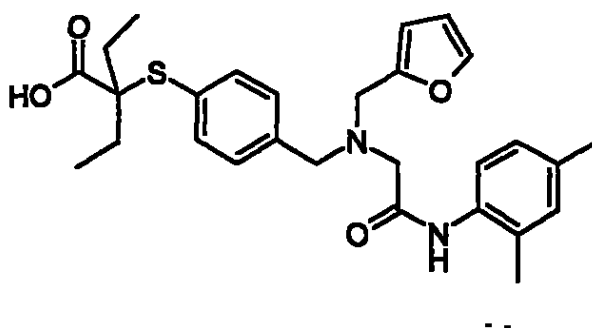


Ausbeute: 90,9 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,46 (s, 6H); 2,28 (s, 3H), 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,30 (dd, 2H); 7,10 (s, 1H), 7,29 (d, 2H); 7,36 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H)

Beispiel 3-35

2-[[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure

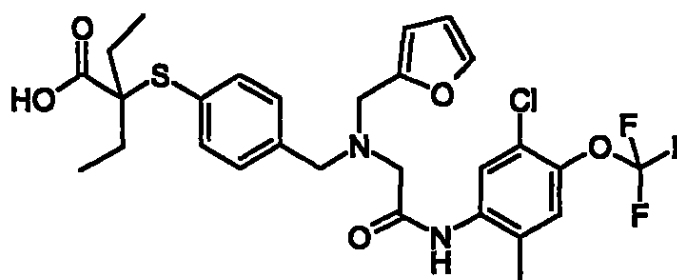


Ausbeute. 96,6 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 6H), 1,60-1,90 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,29-6,35 (m, 1H); 6,95-7,05 (m, 2H); 7,29 (d, 2H), 7,37 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,03 (s, 1H).

Beispiel 3-36

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-ethyl-butansäure

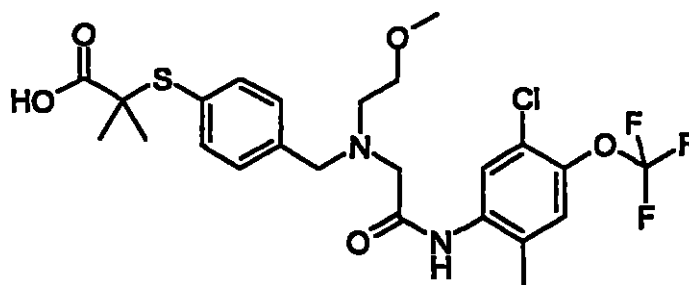


Ausbeute. 90,9 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6 H); 1,58-1,87 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,76 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,30-6,36 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45 (d, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

Beispiel 3-37

2-[[4-[[[2-[[5-Chlor-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

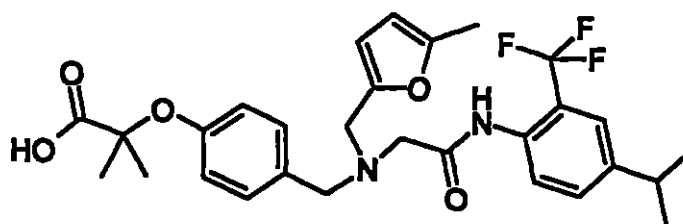


Ansbeute. 83,9 % d Th.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,46 (s, 6H), 2,27 (s, 3H); 2,84 (t, 2H), 3,27 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,50 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,31 (d, 2H); 7,48 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,43 (s, 1H)

Beispiel 3-38

- 10 2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure



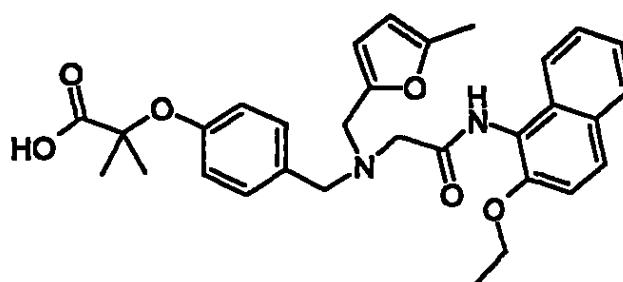
15

Ansbeute: 91 % d.Th.

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.17 (s, 3H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.7 (s, 4H); 5.80-5.90 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.90 (m, 2H); 7.17-7.30 (m, 2H); 7.32-7.47 (m, 2H); 8.12 (d, 1H), 9.55 (br s, 1H).
- 20

Beispiel 3-39

2-[4-[[[2-[(2-Ethoxy-1-naphthalenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

Ausbeute. 64 % d.Th

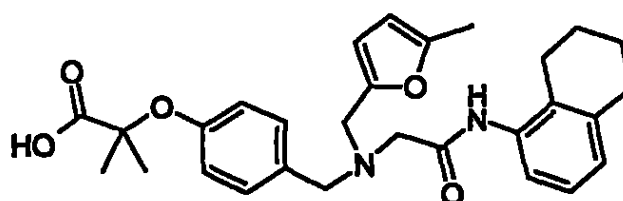
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). δ = 1.25-1.32 (t, 3H), 1.60 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 3.82 (s, 4H); 4.15 (quart, 2H); 5.94 (m, 1H); 6.17 (d, 1H); 6.90-7.00 (m, 2H); 7.23-7.46 (m, 5H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H) .

10

Beispiel 3-40

2-Methyl-2-[4-[[[(5-methyl-2-furanyl)-methyl][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)amino]ethyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure

15



Ausbeute. 76 % d.Th

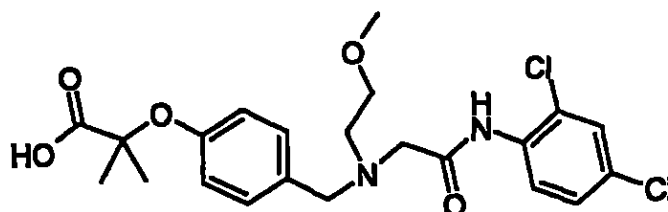
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.36 (t, 2H); 2.78 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 5.89 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.83-6.94 (m, 4H); 7.09 (t, 1H); 7.20-7.32 (m, 1H); 7.85 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

20

Beispiel 3-41

2-[4-[[[2-[(2,4-Dichlorphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

5



Ausbeute. 69 % d.Th.

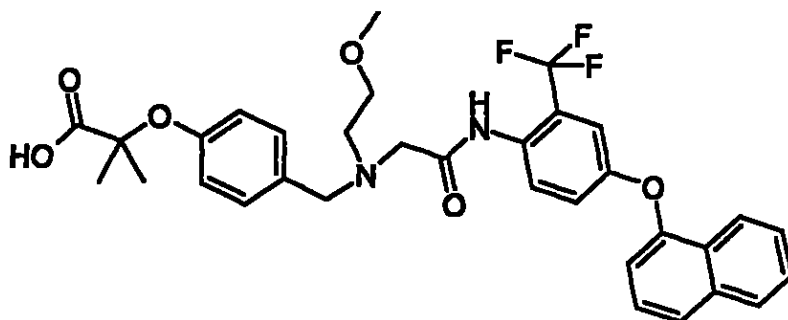
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃). δ = 1.55 (s, 6H), 2.82 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 8.40 (d, 1H); 9.90 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-42

2-[4-[[[2-(2-Methoxyethyl)[2-[[4-(1-naphthalenyloxy)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

15



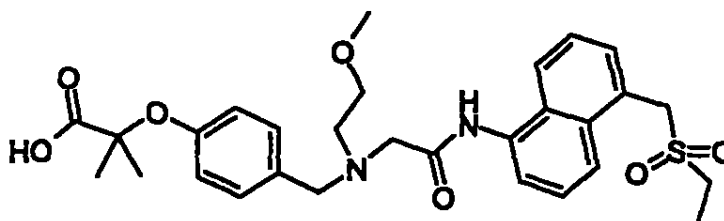
Ausbeute. 74 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO). δ = 1.45 (s, 6H), 2.72 (t, 2H); 3.18 (s, 3H), 3.25 (s, 2H); 3.47 (t, 2H); 3.68 (s, 2H); 6.78 (d, 2H); 7.10 (d, 1H), 7.21 (d, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.48-7.66 (m, 3H); 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 1H); 8.05 (t, 2H); 9.60 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-43

2-[4-[[[2-[[5-[(Ethylsulfonyl)methyl]-1-naphthalenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

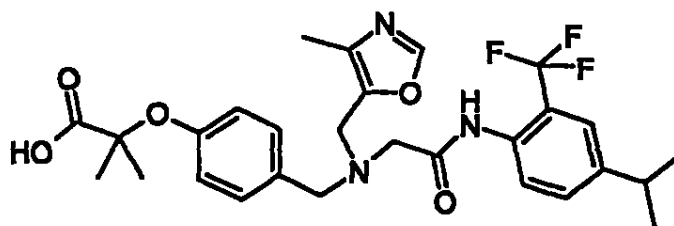
Ausbeute: 40,5 % d.Th.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1,34 (t, 3H); 1,46 (s, 6H), 2,83-3,04 (m, 4H); 3,24 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,32-3,64 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,31 (d, 2H); 7,46-7,65 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 8,04-8,20 (m, 2H), 10,10 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-44

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure



15

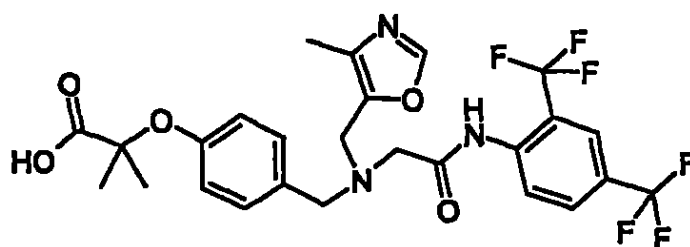
Ausbeute: 69 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,25 (d, 6H), 1,58 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); 2,82-3,04 (sept, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,76 (s, 2H); 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H); 7,35-7,48 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,40 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-45

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

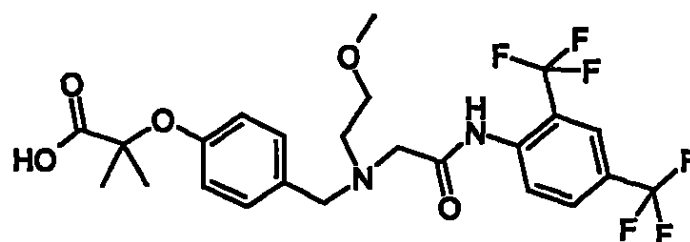
Ausbeute. 76 % d Th

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.60 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.32 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.90 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.73-7.90 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 9.68 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-46

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



15

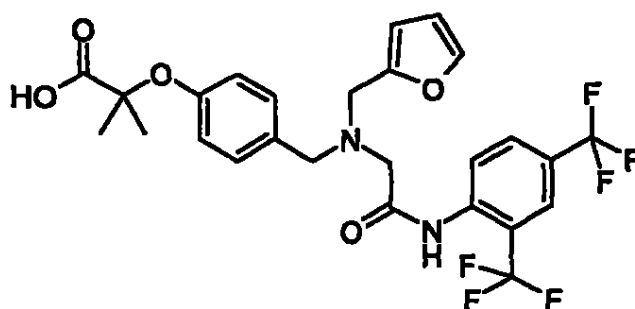
Ausbeute: 77 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 6H); 2.84 (t, 2H), 3.25 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.75 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.91 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-47

2-[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



5

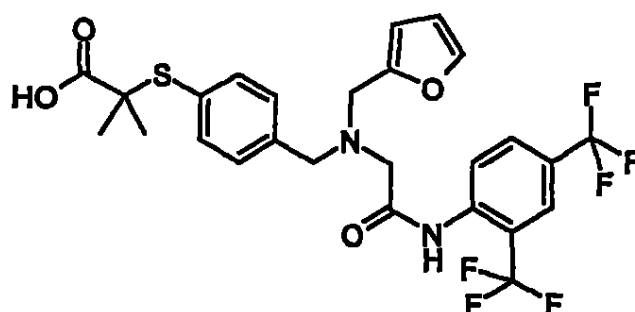
Ausbeute. 91 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃). δ = 1,57 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,30 (dd, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,80 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-48

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure



15

Ausbeute. 91 % d.Th.

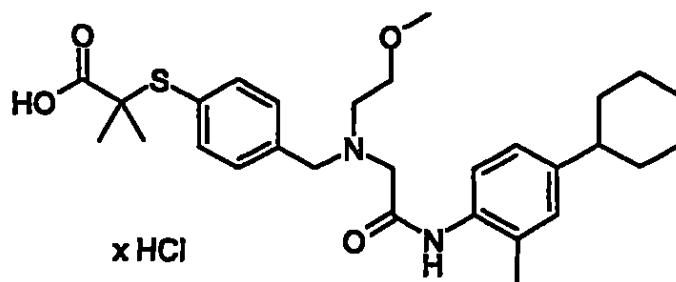
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,46 (s, 6H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H), 6,25 (dd, 2H); 7,20-7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,78 (br s, 1H).

20

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-9 und 3-11 erhalten.

5 **Beispiel 3-49**

2-[[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



10

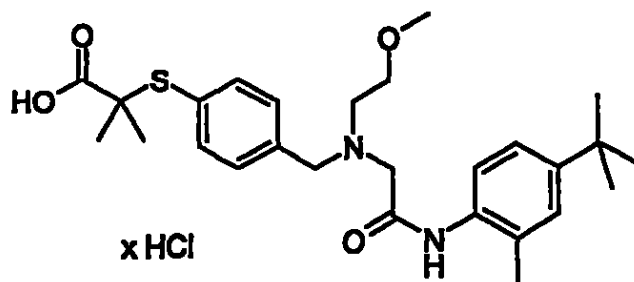
Ausbeute 53,3 % d Th.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,20-1,48 (m, 12H); 1,62-1,87 (m, 5H), 2,14 (s, 3H); 3,27 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 4,51 (br s, 2H), 7,02 (d, 2H); 7,16-7,30 (br s, 1H), 7,46-7,68 (m, 4H); 9,93 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H); 12,74 (br s, 1H)

15

Beispiel 3-50

2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



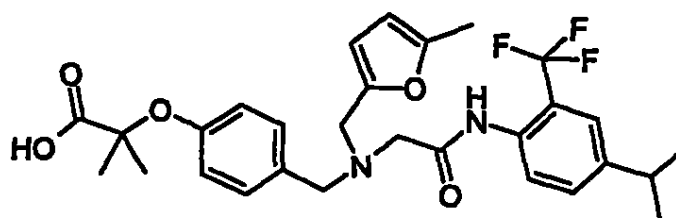
20

Ausbeute: 85,3 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,88 (d, 2H); 7,15-7,26 (m, 4H); 7,79 (d, 1H); 9,26 (s, 1H).

5 Beispiel 3-51

2-Methyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-propionsäure-Hydrochlorid



x HCl

10

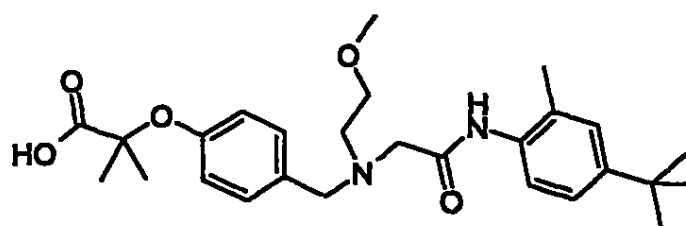
Ausbeute 99 % d Th.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO). δ = 1 20 (d, 6H); 1.50 (s, 6H); 2.27 (br s, 3H); 2.96-3 05 (sept., 1H); 3 95 (br s, 2H); 4 31 (br s, 4H), 6 17 (br s, 1H); 6 63 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H); 7 46-7 57 (m, 5H), 10 23 (br s, 1H); 10 55 (br s, 1H), 13.15 (br s, 1H)

15

Beispiel 3-52

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Hydrochlorid



x HCl

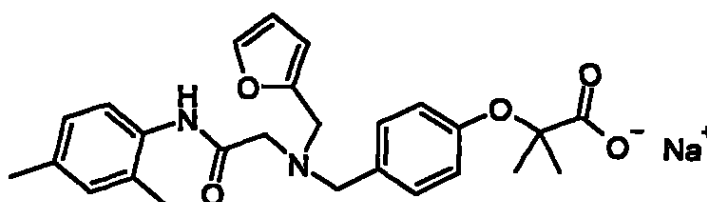
20

Ausbeute: 54 % d.Th

LC-MS 470 [M⁺]

Beispiel 3-53

- 5 2-[4-[[[2-[(2,4-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-Natriumsalz



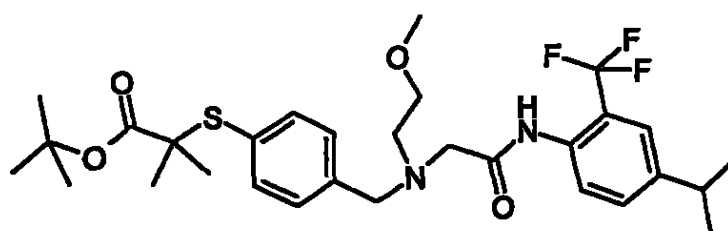
- 10 0,015 g (0,03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-4 werden in 0,5 ml Ethanol gelöst und mit 0,3 ml 1N Natronlauge versetzt. Man rührt den Ansatz 5 min. nach und rotiert die Reaktionsmischung dann ein. Der Rückstand wird in wenig Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wird das Produkt 20 Stunden im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,015 g (95,5 % d.Th.) der
- 15 Titolverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.21 (s, 6H), 2.10-2.20 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 3.58-3.64 (m, 4H); 6.18-6.25 (m, 2H), 6.73-6.82 (m, 2H), 7.09-7.35 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 9.00 (br s, 1H).

- 20 Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift der Beispiele 3-7 und 3-10 erhalten:

Beispiel 3-54

- 25 2-[[4-[[[2-[[4-(1-Methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

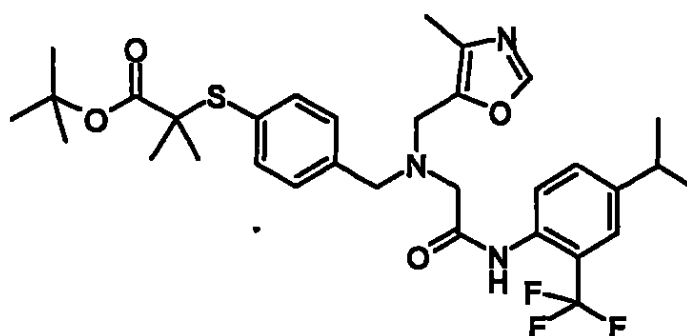


Ausbeute: 61 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,24 (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,42 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 2,90-3,1 (m, 1H), 3,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,78 (s, 2H), 7,25-7,50 (m, 6H); 8,14 (d, 1H), 9,62 (br s, 1H).

Beispiel 3-55

2-Methyl-2-[[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propionsäure-1,1-dimethylethylester



Ausbeute: 66 % d.Th.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,43 (s, 6H), 2,10 (s, 3H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,29 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 4H); 7,30-7,55 (m, 6H); 7,77 (s, 1H), 8,13 (d, 1H); 9,40 (br s, 1H).

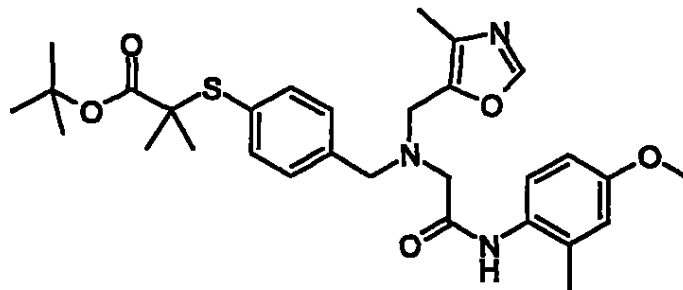
Beispiel 3-56

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

WO 02/28821

PCT/EP01/11005

- 129 -

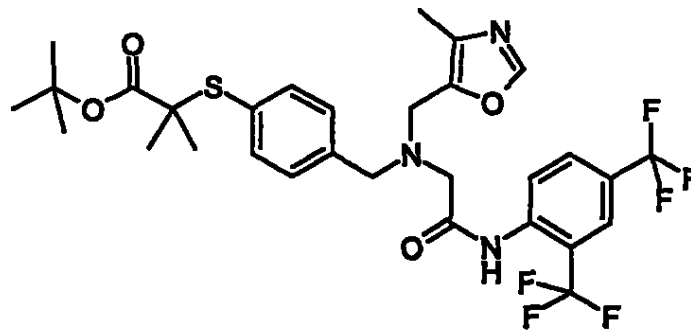


Ausbeute: 86 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,70-3,81 (m, 7H), 6,68-6,80 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,50 (d, 2H); 7,67-7,75 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H)

Beispiel 3-57

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethyl-ethylester

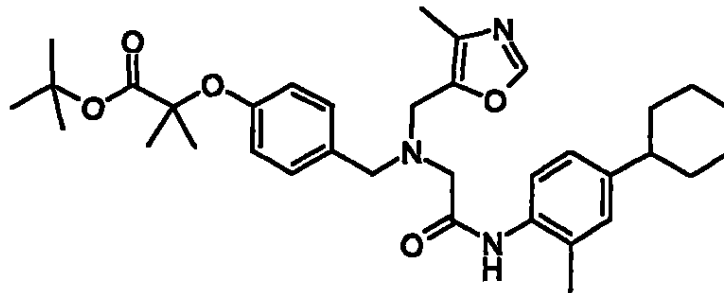


Ausbeute: 84 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃). δ = 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,11(s, 3H), 3,32 (s, 2H); 3,74-3,82 (m, 4H); 7,29 (d, 2H), 7,49 (d, 2H); 7,70-7,85 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,57 (d, 1H), 9,67 (br s, 1H).

Beispiel 3-58

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester



5

Ausbeute: 54,8 % d.Th.

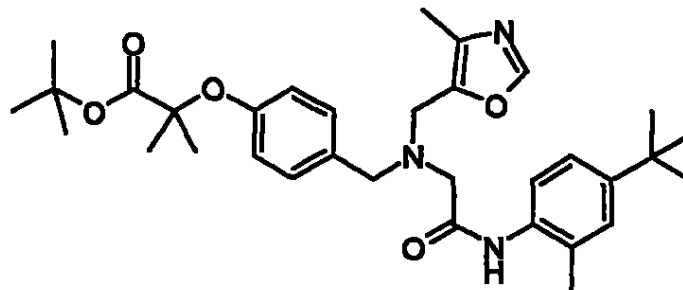
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.30-1.46 (m, 14 H), 1.55 (s, 6H), 1.62-1.94 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); 3.29 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 6.98-7.08 (m, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.96 (br s, 1H).

10

Beispiel 3-59

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure-1,1-dimethylethylester

15

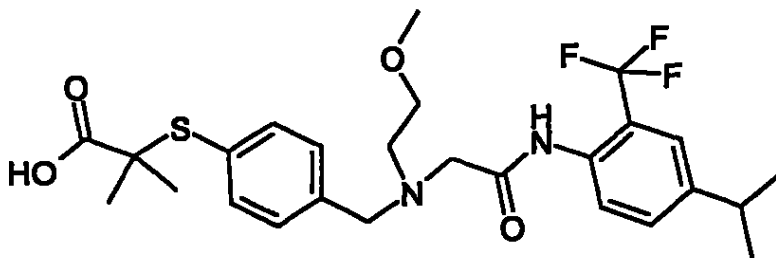


Ausbeute: 64,7 % d.Th.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.29 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.12 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.29 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H); 7.77 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.98 (br s, 1H).

5 Beispiel 3-60

2-[[[4-[[[2-[[4-(1-Methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure



10

0,248 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3-54 werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 5 ml Trifluoressigsäure zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 197 mg (88% d.Th.) der Titelverbindung.

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.25 (d, 6H); 1.49 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.32 (s, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 2H); 7.24-7.53 (m, 6H); 8.12 (d, 1H); 9.58 (br s, 1H).

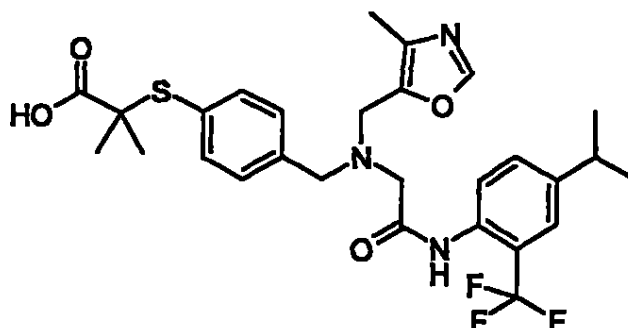
20

Die folgenden Verbindungen wurden analog zur Vorschrift des Beispiels 3-60 erhalten:

25

Beispiel 3-61

2-Methyl-2-[[4-[[[2-[[4-(1-methylethyl)-2-(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]](4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-propionsäure



5

Ausbeute 81 % d.Th.

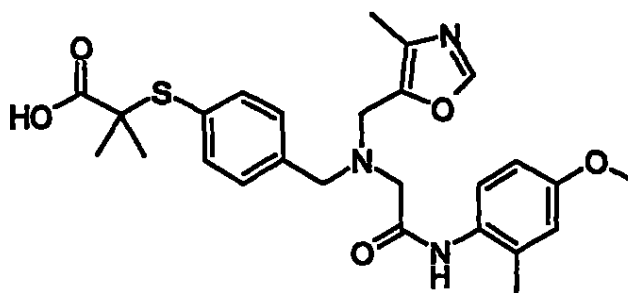
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,50 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,74-3,78 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,36-7,53 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,39 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-62

2-[[4-[[[2-[(2-Methyl-4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl]](4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

15



Ansbeute. 84 % d.Th.

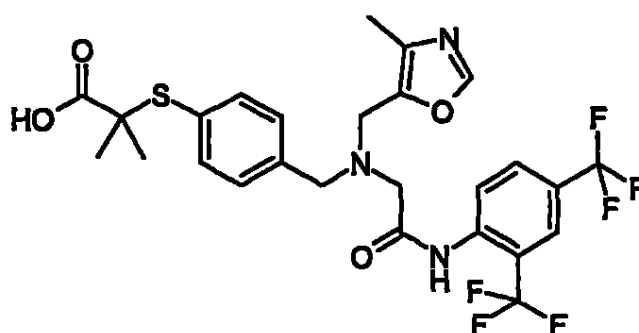
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,51 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,70-3,82 (m, 7H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,28 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,63-7,73 (m, 1H); 7,80 (s, 1H), 8,81 (br s, 1H).

20

Beispiel 3-63

2-[[4-[[[2-[[2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl]](4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-propionsäure

5



Ausbeute. 76 % d.Th

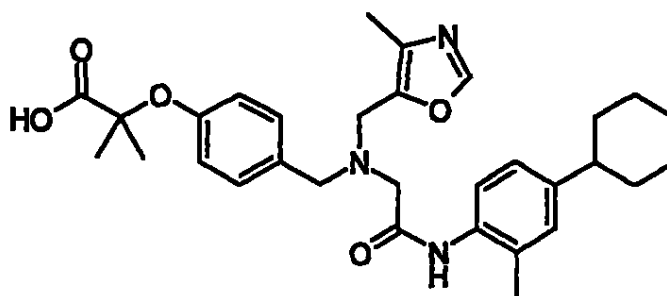
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,49 (s, 6H); 2,09 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,74-3,80 (m, 4H), 7,29 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,75-7,82 (m, 2H), 7,87 (s, 1H); 8,56 (d, 1H), 9,66 (br s, 1H)

10

Beispiel 3-64

2-[4-[[[2-[(4-Cyclohexyl-2-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl]](4-methyl-5-oxazolyl)-methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

15



Ausbeute: 80 % d.Th.

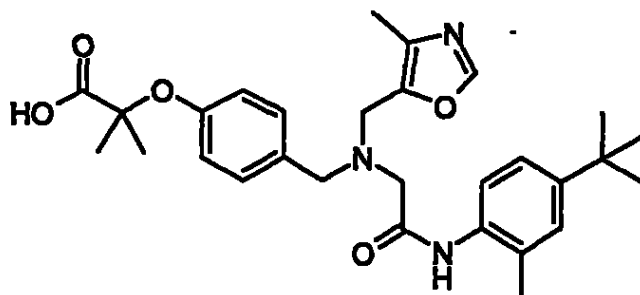
LC-MS: Acetonitril / 30% wässr HCl/Wasser (Gradient) R_t = 2.64 min ([M+H]⁺ = 534).

20

Beispiel 3-65

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2-methylphenyl]amino]-2-oxoethyl][(4-methyl-5-oxazolyl)methyl]amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure

5



Ausbeute 80 % d.Th.

LC-MS: Acetonitril / 30% wässr. HCl/Wasser (Gradient): $R_t = 2.43$ min ($[M+H]^+ = 508$).

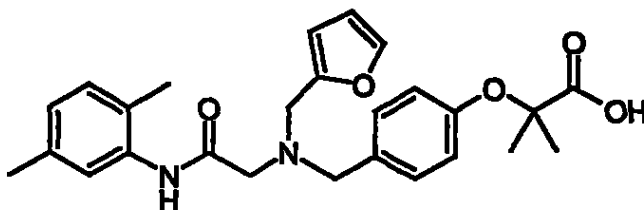
10

Ausführungsbeispiele 4

15

Beispiel 4-1

2-[4-[[[2-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



20

Stufe a)

Wang-Harz (Fa. Rapp Polymere, Best-Nr. H 1011) (48,0 g, 14,06 mmol reaktive Gruppen) wird in Dichlormethan suspendiert. Nach der Zugabe von 2-(4-Formyl-

phenoxy)-2-methyl-propionsäure [G J Ellymes, C Glynis, *J Chem Soc Perkin Trans 2*, 1993, 43-48] (8,78 g, 42,18 mmol), Diisopropylcarbodiimid (10,65 g, 84,35 mmol) und DMAP (3,44 g, 28,12 mmol) wird die Mischung 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz A erhalten.

Stufe b)

Harz A (2,50 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) und 2-Furfurylamin (352 mg, 3,62 mmol) werden in 20 ml Trimethylorthoformiat suspendiert. Die Mischung wird 20 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 20 ml DMF suspendiert, mit Tetrabutylammoniumborhydrid (559 mg, 2,17 mmol) und Essigsäure (0,42 ml, 7,25 mmol) versetzt und 7 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz B1 erhalten.

Stufe c)

Harz B1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 40 ml Dioxan suspendiert und mit Triethylamin (3,03 ml, 21,75 mmol) und Bromessigsäuretrimethylsilylester (2,38 ml, 14,5 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei 60°C geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Die Silyl-Schutzgruppe wird entfernt, indem das Harz in 25 ml Dioxan suspendiert und mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 1 ml) versetzt wird. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und dann filtriert. Anschließend wird das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz C1 erhalten.

Stufe d)

Harz C1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethylamin (615 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF

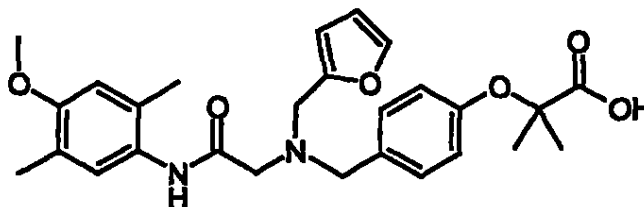
und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

5 LC-MS $R_t = 3.68$ min, $[M+H]^+ = 451.3$ (100%), $[M-H]^+ = 449.3$ (100%)
 [Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss 0.5 ml/min, Ofentemp. 40°C, Druck 400 bar, Gradient: $t=0$ min 10% A, 90% B; $t=4.0$ min 90% A, 10% B, $t=6.0$ min 90% A, 10% B, $t=6.1$ min 10% A, 90% B, $t=7.5$ min 10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0.1\%$ HCOOH; B: $H_2O + 0.1\%$ HCOOH]

10 1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.4$ (s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (s, 1H)

Beispiel 4-2

15 2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-furanylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



20 Harz C1 aus Beispiel 4-1 Stufe c) (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin (756 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer

25 Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

LC-MS: $R_t = 3.48$ min, $[M+H]^+ = 481.226$ (100%), $[M-H]^+ = 479.226$ (100%)



WO 02/28821

PCT/EP01/11005

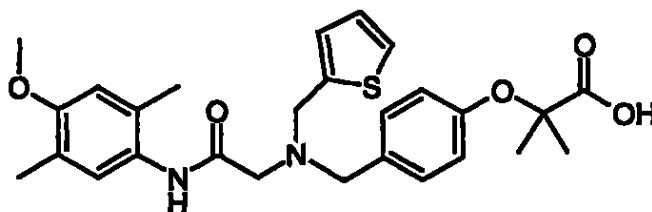
- 137 -

[Methode Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss 0.5 ml/min, Ofentemp 40°C, Druck 400 bar, Gradient. t=0 min 10% A, 90% B; t=4.0 min 90% A, 10% B, t=6.0 min 90% A, 10% B, t=6.1 min 10% A, 90% B; t=7.5 min 10% A, 90% B A CH₃CN + 0.1% HCOOH, B. H₂O + 0.1% HCOOH]

5

Beispiel 4-3

2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl](2-thienylmethyl)-amino]-methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



10

Stufe a)

Harz A aus Beispiel 4-1 Stufe a) (2,50 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) und 2-Aminomethylthiophen (409 mg, 3,62 mmol) werden in 20 ml Trimethylorthoformat suspendiert. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 20 ml DMF suspendiert und mit Tetrabutylammoniumborhydrid (559 mg, 2,17 mmol) und Essigsäure (0,42 ml, 7,25 mmol) versetzt und 7 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert, das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz B2 erhalten.

20

Stufe b)

Harz B2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 40 ml Dioxan suspendiert und mit Triethylamin (3,03 ml, 21,75 mmol) und Bromessigsäuretrimethylsilylester (2,38 ml, 14,5 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei 60°C geschüttelt. Anschließend wird die Mischung filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Die Silyl-Schutzgruppe wird entfernt, indem das Harz in 25 ml Dioxan suspendiert und mit Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 1 ml)

25

versetzt wird. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und dann filtriert. Anschließend wird das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen und Harz C2 erhalten.

5 Stufe c)

Harz C2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktive Gruppen) wird in 20 ml DMF suspendiert und mit Diisopropylethylamin (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) und 2,5-Dimethyl-4-methoxyanilin (657 mg, 5,08 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und das Harz mit Dichlormethan, DMF und Methanol gewaschen. Anschließend wird das Harz in einer Mischung von Dichlormethan und Trifluoressigsäure suspendiert. Die Mischung wird 30 min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann filtriert und eingedampft. Die Zielverbindung wird als farbloser Film erhalten.

LC-MS: $R_t = 3.90$ min; $[M+H]^+ = 497.4$ (100%), $[M-H]^+ = 495.4$ (100%)

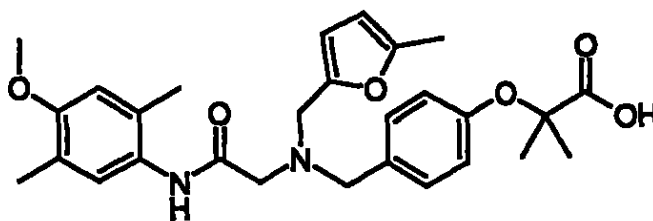
15 [Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss. 0.5 ml/min, Ofentemp 40°C, Druck 400 bar, Gradient. $t=0$ min. 10% A, 90% B, $t=4.0$ min 90% A, 10% B, $t=6.0$ min 90% A, 10% B, $t=6.1$ min 10% A, 90% B, $t=7.5$ min 10% A, 90% B A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$, B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$]

1H -NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 1.5$ (s, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 2H), 6.8-7.5 (m, 9H).

Auf analoge Weise wird erhalten:

Beispiel 4-4

25 2-[4-[[[2-[(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl][(5-methyl-2-furanyl)methyl]-amino]methyl]phenoxy]-2-methyl-propansäure



LC-MS: $R_t = 2.76$ min; $[M+H]^+ = 495$ (100%), $[M-H]^+ = 493$ (100%)

[Methode: Symmetry C18 Säule (Waters), Fluss: 0.5 ml/min, Ofentemp 40°C, Druck 400 bar, Gradient t=0min 10% A, 90% B; t=4.0 min. 90% A, 10% B, t=6.0 min. 90% A, 10% B; t=6.1 min 10% A, 90% B; t=7.5 min 10 % A, 90 % B A CH₃CN + 0.1% HCOOH; B H₂O +0.1% HCOOH]

Beispiel A

10 Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

Testprinzip.

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha)

15

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensystem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR α -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR α -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

20

Klonierung:

Das GAL4-PPAR α -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR α (Aminosäuren 167-468), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hinemkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR α .

30

Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in DMEM/F12-Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO) aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Beispiele 3-4, 3-6, 3-60, 1-9, 2-7 und 2-12 zeigen in diesem Test EC_{50} -Werte von 0,04 bis 200 nM.

Beispiel B**Fibrinogenbestimmung:**

Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten für einen Zeitraum von 4-9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminanarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [Clauss A., *Acta Haematol* 17, 237-46 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt. In einigen Fällen werden Parallelbestimmungen mit einer turbidometrischen Methode [Becker U, Bartl K., Wahlefeld A. W., *Thrombosis Res* 35, 475-84 (1984)] durchgeführt, bei der Batroxobin anstelle von Thrombin eingesetzt wird.

Beispiel C

Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Apoprotein A1 (ApoA1) und das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiguriert sind, erhöhen:

- Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.
- Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8.Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim)

Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0,2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96 Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments Inc USA)

5

Das humane Maus ApoA1 wird mit einer Sandwich ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman ApoA1 und eines monoklonalen antihuman ApoA1 Antikörpers (Biodesign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG Antikörper (KPL, USA) und Peroxidasesubstrat (KPL, USA)

10

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1 Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2 Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

15

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

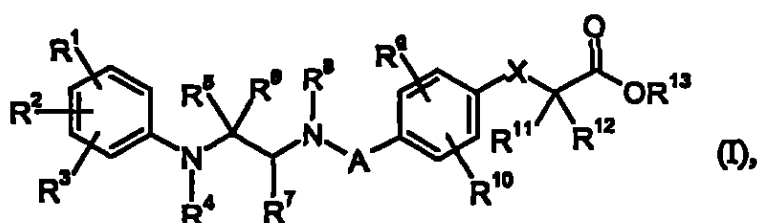
20

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 20% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

25

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

wobei

A für eine Bindung oder für eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Gruppe steht,

10

X für O, S oder CH_2 steht,

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -Aryloxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkylaminosulfonyl, Nitro oder Cyano stehen,

15

oder

R^1 und R^2 an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam mit diesen einen annelierten Cyclohexan- oder Benzolring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls durch eine (C_1-C_4) -Alkylsulfonylmethyl-Gruppe substituiert ist,

20

und

25

 R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

- 5 R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,
- 10 R^8 für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, das seinerseits durch Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenoxy, welche ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach durch Trifluormethyl substituiert sind, oder durch (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 6-
- 15 und/oder S substituiert sein kann, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Ringe ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,
- 20 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,
- 25 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C_4-C_7) -Cycloalkylring bilden,
- 30 und

R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

5

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

10

A für eine Bindung oder für eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe steht,

X für O, S oder CH_2 steht,

—

15

R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

20

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

25

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl oder Benzyl, worin die genannten Aromaten ihrerseits jeweils ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen substituiert sein können, steht,

30

R^8 für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, steht, wobei alle genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils

em- bis dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein können,

5 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₄-C₇)-Cycloalkylring bilden,

und

15 R¹³ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate

20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1 oder 2

worin

25 A für eine -CH₂- oder -CH₂CH₂-Gruppe steht,

X für O, S oder CH₂ steht,

30 R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder Cyano stehen,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom,
an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Benzyl steht,

10 R^8 für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder 5-gliedriges Heteroarylmethyl
mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,
wobei die genannten aromatischen Ringsysteme ihrerseits jeweils ein-
bis dreifach gleich oder verschieden durch Chlor, Fluor, Brom,
Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Amino
substituiert sein können,

15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, Trifluormethyl, Fluor
oder Chlor stehen,

20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen oder gemeinsam mit dem
Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopentyl- oder
Cyclohexylring bilden,

25 und

R^{13} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur
entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate.

4 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1, 2 oder 3

worm

5 A für eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Gruppe steht,

X für O, S oder CH_2 steht,

10 R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor oder Fluor stehen,

15 R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

20 R^7 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder insbesondere für Wasserstoff steht,

R^8 für Phenyl, Furanylmethyl oder Thienylnmethyl steht, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können,

25

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Wasserstoff stehen,

30

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl und insbesondere für Methyl stehen,

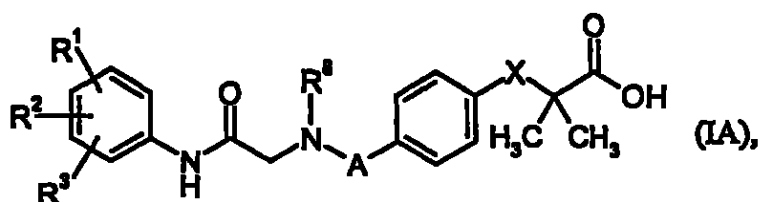
und

R^{13} für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbon-
säure abgebaut werden kann, oder insbesondere für Wasserstoff steht,

5

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate

5 Verbindungen der Formel (IA)



10

in der

A für eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe steht,

15

X für O oder S steht,

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy steht,

20

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Methyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluor-methoxy, Chlor oder Fluor stehen,

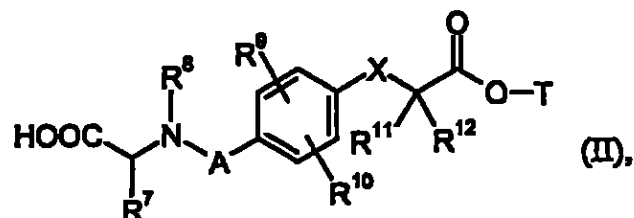
und

25

R^8 für Phenyl, Furanylmethyl, Thienylmethyl oder Oxazolylmethyl, wobei die genannten Ringsysteme ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Methyl substituiert sein können, oder für 2-Methoxyethyl steht.

6. Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.
- 20 11. Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.
- 25 12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine Applikationsform überführt.
- 30 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



5

in welcher

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben

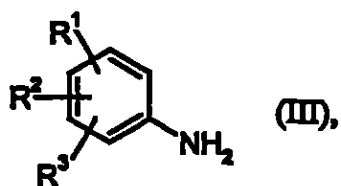
10

und

T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese geeigneten polymeren Träger steht,

15

zunächst unter Aktivierung der Carbonsäure-Gruppe in (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



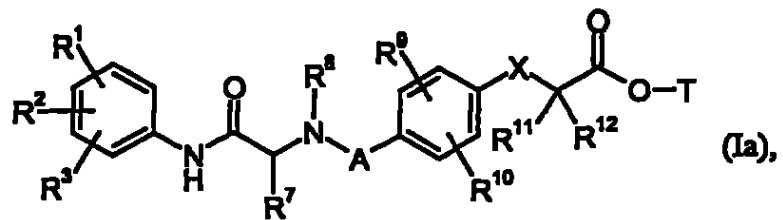
20

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

25



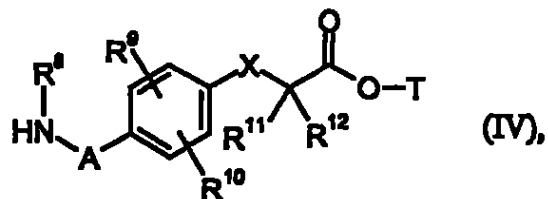
in welcher

5 A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene
Bedeutung haben,

umsetzt,

10 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



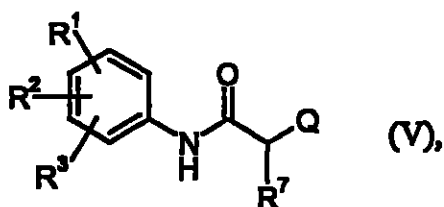
15

in welcher

A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung
haben,

20

in Gegenwart einer Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel
(V)



in welcher

5 R^1, R^2, R^3 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben

und

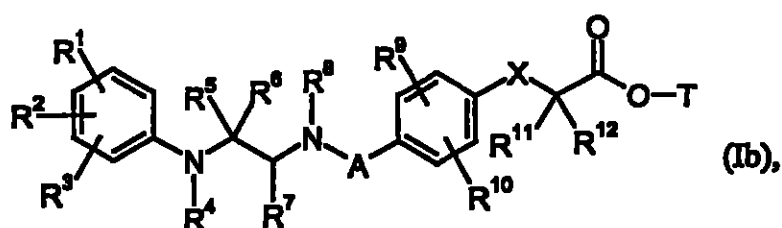
Q für eine geeignete Abgangsgruppe

10

gleichfalls zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) umsetzt,

dann die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gegebenenfalls nach be-
 kannten Methoden zur Amid-Alkylierung bzw. Amid-Reduktion in Ver-
 bindungen der allgemeinen Formel (Ib)

15



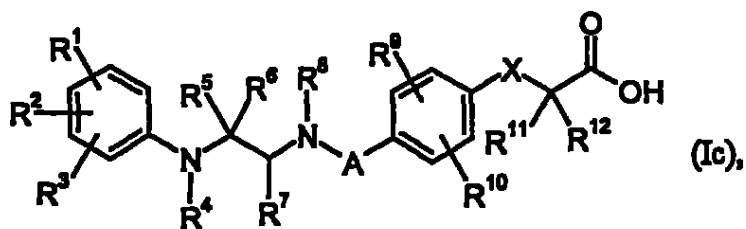
in welcher

20

A, X, T, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ und R^{12} die oben ange-
 gebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und diese gegebenenfalls nach bekannten Methoden zur Veresterung durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



worin

R¹³ die oben angegebene Bedeutung hat

und

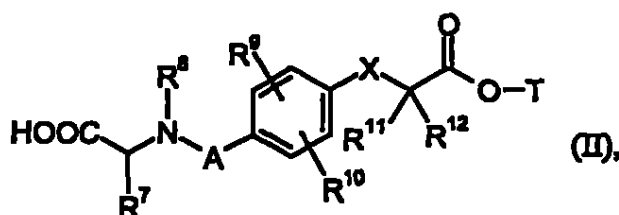
Z für eine geeignete Abgangsgruppe oder für eine Hydroxy-Gruppe steht,

weiter modifiziert.

14. Verwendung gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln für die
Behandlung der Arteriosklerose, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-
Spiegel und zur Senkung erhöhter Triglycerid- und IDL-Spiegel von
5 Arteriosklerose und/oder Hypercholesterolämie

15. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert
als Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors.

10 16. Verbindungen der Formel (II)



in welcher

15 A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die in Anspruch 1 bis 5 angegebenen Be-
deutungen haben

und

20 T für Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder für einen für die Festphasen-Synthese
geeigneten polymeren Träger steht.

96

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

A

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LeA 34838-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11005	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/10/2000 f
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C237/04		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al		
1 Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2 Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70 16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT) Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter		
3 Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten - I ☒ Grundlage des Berichts - II ☐ Priorität - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 28/03/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.11.2002	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80299 München Tel: +49 89 2369 - 0 Tx: 523856 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Herzog, A Tel. Nr. +49 89 2369 8033	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11005

I. Grundlage des Berichts

- 1 Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70 16 und 70 17):
Beschreibung, Seiten:

1-142 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr..

1-16 ursprüngliche Fassung

- 2 Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht, dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23 1(b))
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48 3(b))
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55 2 und/oder 55 3)

- 3 Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

- 4 Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen

- ☐ Beschreibung, Seiten
- ☐ Ansprüche, Nr
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11005

- 5 ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70 2(c))

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen, sie sind diesem Bericht beizufügen)

- 6 Etwaige zusätzliche Bemerkungen

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1 Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist.

☐ die gesamte internationale Anmeldung

☒ Ansprüche Nr 8,11,15

Begründung

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw die obengenannten Ansprüche Nr 8,11,15 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*)
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*)

☐ Die Ansprüche bzw die obengenannten Ansprüche Nr sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr wurde kein Internationaler Recherchenbericht erstellt.

- 2 Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw entspricht nicht dem Standard

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw entspricht nicht dem Standard

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 1 Feststellung

99

1
4
2

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP01/11005**

Neuheit (N)	Ja	Ansprüche	1-16
	Nein	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja	Ansprüche	
	Nein	Ansprüche	1-16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja	Ansprüche	1-7,9-10,12-14,16
	Nein	Ansprüche	

2 Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 8, 11 und 15 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67 1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 8, 11 und 15 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an, es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

D1: XP002128791 (Brown, P. J et al, J Med Chem, Am Chem. Soc Washington, US, Bd 42, Nr 19 (1999), S 3785-3788, ISSN 0022-2623)

D2: WO 00 23407 A

Die vorliegende Anmeldung betrifft Propionsäurederivate, die als PPAR-alpha-Modulatoren eingesetzt werden können, diese enthaltende Arzneimittel, ein Verfahren und Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11005

Neuheit

Verbindungen der Formel (I) (Anspruch 1) oder der Formel (II) (Anspruch 16) sind in dem zur Verfügung stehenden Stand der Technik nicht offenbart und scheinen daher neu zu sein. Damit erfüllen die Ansprüche 1-16 die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

Erfindensche Tätigkeit

Formel (I) in Anspruch 1 besteht aus zwei Phenylringen, die über eine 2 Stickstoffatome enthaltende Kette variabler Kettenlänge verbunden sind, einer Säurefunktion sowie 15 weiteren Variablen. Diese allgemeine Formel umfaßt eine Vielzahl an theoretisch möglichen Verbindungen, die durch die Mutation der 15 Variablen zustande kommt. Bei einer solch breiten Formel ist kein Pharmakophor zu erkennen. Es ist jedoch ein anerkanntes Prinzip auf dem Gebiet der Pharmakologie, daß eine Verbindung eine spezifische und charakteristische Struktur aufweisen muß, um beispielsweise als Agonist zu wirken. Schon kleine Änderungen in der Struktur können zu einer Änderung der Aktivität führen. Es ist dem Fachmann daher klar, daß in Abwesenheit eines Pharmakophors nicht alle unter die Formel (I) fallenden Verbindungen als Agonisten des Peroxisom- Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha wirken und somit die gestellte Aufgabe lösen können (Artikel 33(3) PCT).

In den Beispielen besitzen jedoch die folgenden Variablen immer die gleiche(n) Bedeutung(en) und scheinen daher für die Aktivität wesentlich zu sein:

$R^7 = \text{H oder Ethyl,}$

$R^9 \text{ und } R^{10} = \text{H,}$

$R^{11} \text{ und } R^{12} = \text{Methyl oder Ethyl,}$

$R^{13} = \text{H oder tert -Butyl, und}$

R^6 hat die in Anspruch 5 gegebene Bedeutung.

Desweiteren hat R^1 , R^2 und/oder R^3 in keinem der Beispiele die Bedeutung Nitro, Cyano oder Hydroxy, als Halogen-Substituent kommt lediglich Chlor, nicht aber Fluor, Brom oder Jod vor (vgl. auch 2. unten).

Es wird darauf hingewiesen, daß Verbindungen, in denen diese Variablen eine andere als die oben beschriebene Bedeutung haben, auch nicht von der Beschreibung und

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11005

den Beispielen gestützt sind und damit nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT erfüllen

Die in D1 und D2 offenbarten Verbindungen sind strukturell den vorliegend beanspruchten Verbindungen sehr ähnlich und wirken ebenfalls als selektive Agonisten von PPAR alpha (vgl. D1, S. 3785, Chart 1 und S. 3786, Table 1, D2, Zusammenfassung, insbesondere Beispiel 5 und Anspruch 6). Eine Einschränkung der Variablen R⁸ auf die in Anspruch 5 gegebene Definition sowie der Substituenten R¹, R² und R³ ist daher auch im Hinblick auf D1 und D2 unumgänglich (Artikel 33(3) PCT).

Industrielle Anwendbarkeit

Die industrielle Anwendbarkeit kann für den Gegenstand der Ansprüche 1-7, 9-10, 12-14 und 16 anerkannt werden.

PCT-ANTRAG

LeA 34838-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.08.2001 10:48:51 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.91 (aktualisiert 01.01.2001)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LeA 34838-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	PROPIONSÄUREDERIVATE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	URBAHNS, Klaus
III-1-5	Anschrift	Werderstr. 11 Rokko Kusugaoka Appartments D-42329 Wuppertal 6-3-1-301 Kusugaoka-cho Deutschland Nada-ku 657-0024 Kobe shi Japan
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	JP

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WOLTERING, Michael
III-2-5	Anschrift	Am Falkenberg 151 Kleine Klotzbahn 21 D-42113 Wuppertal D 42105 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	NIKOLIC, Susanne
III-3-5	Anschrift	Rabenweg 42 Knipprather Str. 14 D-42115 Wuppertal D 40789 Monheim Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PERNERSTORFER, Josef
III-4-5	Anschrift	Alsenstr. 19 D-42103 Wuppertal Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	AT
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HINZEN, Berthold
III-5-5	Anschrift	Lukasstr. 13 D-42553 Velbert Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	DITTRICH-WENGENROTH, Elke
III-6-5	Anschrift	Vogelsangstr. 105a D-42109 Wuppertal Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

105

PCT-ANTRAG

LaA 34838-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.08.2001 10.46 51 AM

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BISCHOFF, Hilmar
III-7-5	Anschrift:	Am Rohm 78 D-42113 Wuppertal Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE ✓
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HIRTH-DIETRICH, Claudia
III-8-5	Anschrift:	Stockmannsmühle 127 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE ✓
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	
III-9-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-9-2	Anmelder für	Nur US
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LUSTIG, Klemens
III-9-5	Anschrift:	Am Falkenberg 159 D-42113 Wuppertal Deutschland
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE ✓
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	
IV-1-1	Name	gemeinsamer Vertreter
IV-1-2	Anschrift:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr	0214 30 53482

PCT-ANTRAG

LaA 34838-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.08.2001 10:48:51 AM

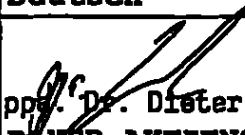
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.
V-6	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE

107

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.08.2001 10:48:51 AM

LaA 34835-WO

VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	05 Oktober 2000 (05.10.2000)	
VI-1-2	Aktenzeichen	10049208.8	
VI-1-3	Staat	DE	
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	22 Mai 2001 (22.05.2001)	
VI-2-2	Aktenzeichen	10124905 5	
VI-2-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
VIII-1	Antrag	6	-
VIII-2	Beschreibung	142	-
VIII-3	Ansprüche	13	-
VIII-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
VIII-5	Zeichnung(en)	0	-
VIII-7	INSGESAMT	162	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
VIII-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
VIII-9	Gesonderte unterzeichnete Vollmacht	✓	-
VIII-12	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1, VI-2	-
VIII-16	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
VIII-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
VIII-19	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	 i.V. Dr. Wilman Hollberg	
IX-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en)	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-6	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP

1/1.

PCT-ANTRAG

LaA 34538-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.08.2001 10:48:51 AM

10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	
------	--	--

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktensexemplars beim Internationalen Büro	
------	--	--

Derivados de ácido propiónico

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos
5 potentes activadores de PPAR-alfa para el tratamiento de
por ejemplo la enfermedad coronaria así como a su
preparación.

A pesar de múltiples éxitos en terapia las
enfermedades coronarias (EC) siguen siendo un serio
10 problema de salud pública. Aunque el tratamiento con
estatinas inhibiendo la HMG-CoA-reductasa reduce muy
eficazmente tanto las concentraciones en plasma de LDL-
colesterol como también la mortalidad de pacientes de
riesgo, actualmente faltan fehacientemente estrategias de
15 tratamiento para la terapia de pacientes con una relación
de HDL/LDL-colesterol inadecuada o de la
hipertrigliceridemia.

Los fibratos representan actualmente la única opción
terapéutica para los pacientes de estos grupos de riesgo.
20 Estos actúan como agonistas débiles del receptor activado
del proliferador de peroxisoma (PPAR) alfa (Nature 1990,
347, 645-50). Un inconveniente de los fibratos admitidos
hasta ahora es su solamente débil interacción con el
receptor, lo que conduce a elevadas dosis diarias y a
25 claros efectos secundarios.

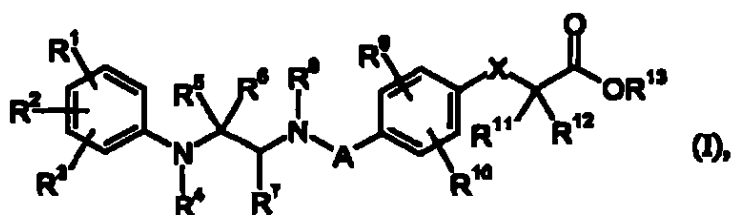
2

En el documento WO 00/23407 se describen moduladores de PPAR para el tratamiento de la obesidad, aterosclerosis y/o diabetes.

Ha sido cometido de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que puedan utilizarse como moduladores de PPAR-alfa.

Se ha encontrado ahora que compuestos de fórmula general (I)

10



en la que

15 A representa un enlace o un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

X representa O, S o CH_2 ,

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , hidróxilo, alcoxi C_1-C_6 ,
 20 ariloxi C_6-C_{10} , halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilaminosulfonilo C_1-C_6 , nitro o ciano,

o

R^1 y R^2 están unidos a dos átomos de carbono adyacentes y
 25 junto con estos forman un anillo de ciclohexano o

benceno condensado, estando el último dado el caso substituido con un grupo alquilsulfonilmetilo C_1-C_4 ,

y

R^3 tiene el significado anteriormente indicado,

5 R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

10 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxí o halógeno,

15 R^8 representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} o alquilo C_1-C_4 , que a su vez puede estar substituido con hidroxí, trifluorometoxí, alcoxi C_1-C_6 o fenoxí, que a su vez están substituidos dado el caso de una a dos veces con trifluorometilo, o con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la
20 serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxí,
25 ciano, nitro o amino,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

5 R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_4-C_7 ,

y

10 R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables,

15 cumplen este cometido y presentan una actividad farmacológica así como pueden utilizarse como medicamentos o para la preparación de formulaciones medicamentosas.

En el marco de la invención en la definición de R^{13} un grupo hidrolizable significa un grupo que especialmente en el cuerpo conduce a una transformación del grupo -
20 $C(O)OR^{13}$ en el correspondiente ácido carboxílico (R^{13} = hidrógeno). Tales grupos son a modo de ejemplo y preferiblemente: bencilo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , que están respectivamente substituidos dado el caso una o más veces de forma igual o distinta con halógeno,
25 hidroxí, amino, alcoxi C_1-C_6 , carboxilo, alcóxicarbonilo

C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆ o alcanoiloxi C₁-C₆, o en especial alquilo C₁-C₄, que dado el caso está substituido una o más veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₄, carboxilo, alcoxicarbonilo
5 C₁-C₄, alcoxicarbonilamino C₁-C₄ o alcanoiloxi C₁-C₄.

Alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₄ representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alquilo de cadena lineal o
10 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

Arilo C₆-C₁₀ representa en el marco de la invención un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono. A modo de
15 ejemplo y preferiblemente el resto arilo es fenilo.

Cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilo C₄-C₇ representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo de 3 a 8 o de 4 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: ciclobutilo,
20 ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxi C₁-C₆ representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A
25 modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Ariloxi C_6-C_{10} representa en el marco de la invención un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono que está
5 unido a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferiblemente el resto ariloxi es fenoxi.

Alcoxycarbonilo C_1-C_6 representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que está unido a través de un
10 grupo carbonilo. Preferiblemente es un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y t-butoxycarbonilo.

15 Alcoxycarbonilamino C_1-C_6 representa en el marco de la invención un grupo amino con un substituyente alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoxi y unido a través del grupo carbonilo. Preferiblemente es un resto
20 alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino y t-butoxycarbonilamino.

25 Alcanoiloxi C_1-C_6 representa en el marco de la

invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que lleva en la posición 1 un átomo de oxígeno unido con doble enlace y que está unido en la posición 1 a través de otro átomo de oxígeno. A modo
5 de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: acetoxi, propionoxi, n-butiroxi, 1-butiroxi, pivaloiloxi, n-hexanoiloxi.

Alquilaminosulfonilo C_1-C_6 representa en el marco de la invención un grupo amino que está unido a través de un
10 grupo sulfonilo y que presenta un substituyente alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente es un resto alquilaminosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-
15 propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo y t-butilaminosulfonilo.

Halógeno representa en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente son cloro o flúor.

20 Heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O representa en el marco de la invención en general un anillo heteroaromático monocíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo heteroaromático, dado el caso también a través
25 de un átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático. A

modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo. Preferiblemente son furanilo, tienilo y
5 oxazolilo.

Los compuestos conforme a la invención pueden existir dependiendo del patrón de substitución en formas estereoisómeras que se comportan como objeto y su imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como
10 objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como también a sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse de modo conocido, al igual que los diastereómeros, en los componentes
15 estereoisómeros unitarios.

Además determinados compuestos pueden presentarse en formas tautómeras. Esto es conocido para el técnico en la materia y tales compuestos están igualmente comprendidos por el alcance de la invención.

20 Los compuestos conforme a la invención pueden presentarse también como sales. En el marco de la invención son preferidas sales fisiológicamente inocuas.

Sales fisiológicamente inocuas pueden ser sales de los compuestos conforme a la invención con ácidos
25 inorgánicos u orgánicos. Preferiblemente son sales con

ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, como por ejemplo el ácido acético, propiónico, maleico, fumárico, málico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico o metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o naftalenodisulfónico.

Igualmente pueden ser sales fisiológicamente inocuas sales de los compuestos conforme a la invención con bases, como por ejemplo sales de metales o de amonio. Son ejemplos preferidos sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de magnesio o calcio), así como sales de amonio, derivadas del amoniaco o de aminas orgánicas, como por ejemplo etilamina, di- o trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, di- o trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina, metilpiperidina, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

Los compuestos conforme a la invención pueden presentarse también en forma de sus solvatos, en especial en forma de sus hidratos.

Son preferidos compuestos de fórmula general (I), en la que

10

- A representa un enlace o un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$,
X representa O, S o CH_2 ,
 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan
independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo
5 $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxí, halógeno,
trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,
 R^4 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de
carbono al que están unidos forman un grupo
10 carbonilo,
 R^7 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo o
bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos
indicados substituidos a su vez respectivamente de
una a tres veces de forma igual o distinta con
15 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxí o halógeno,
 R^8 representa hidrógeno, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que
a su vez está substituido dado el caso con arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$
o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres
heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo
20 estar todos los sistemas cíclicos indicados
substituidos a su vez respectivamente de una a tres
veces de forma igual o distinta con halógeno,
hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometilo,
trifluorometoxi, ciano, nitro o amino,
25 R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno

11

de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno, R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₄-C₇,

y

R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I),

en la que

A representa un grupo -CH₂- o -CH₂-CH₂-,

X representa O, S o CH₂,

R¹, R² y R³ son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ y R⁶ significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,



12

- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo,
- R⁸ representa hidrógeno, fenilo, bencilo o heteroarilmetilo de 5 eslabones con hasta dos heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo
5 estar los sistemas cíclicos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con cloro, flúor, bromo, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo o amino,
- 10 R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo, flúor o cloro,
- R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, metilo o etilo o junto
15 con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,
- y
- R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido
20 carboxílico,
- así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- Son muy especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I),
25 en la que

13

- A representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
X representa O, S o CH_2 ,
 R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,
 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan
5 independientemente uno de otro metilo, trifluorometilo,
metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,
 R^4 representa hidrógeno,
 R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos
forman un grupo carbonilo,
10 R^7 representa metilo, etilo, n-propilo o en especial
hidrógeno,
 R^8 representa fenilo, furanilmetilo o tienilmetilo,
pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados
substituidos a su vez respectivamente de una a dos
15 veces de forma igual o distinta con metilo o etilo,
 R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno o
metilo y en especial hidrógeno,
 R^{11} y R^{12} son iguales o distintos y representan hidrógeno
o metilo y en especial metilo,
20 y
 R^{13} representa un grupo hidrolizable que puede degradarse
al correspondiente ácido carboxílico, o en especial
hidrógeno,
así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente
25 aceptables.

Las definiciones de restos enunciadas anteriormente en general o indicadas en campos de preferencia son válidas tanto para los productos finales de fórmula (I) como también correspondientemente para las respectivas
5 substancias de partida o productos intermedios necesarios para la preparación.

Las definiciones de restos indicadas en concreto en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se substituyen también discrecionalmente
10 independientemente de las combinaciones de los restos respectivamente indicadas por otras combinaciones de definiciones de restos.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ representa hidrógeno.

15 Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que

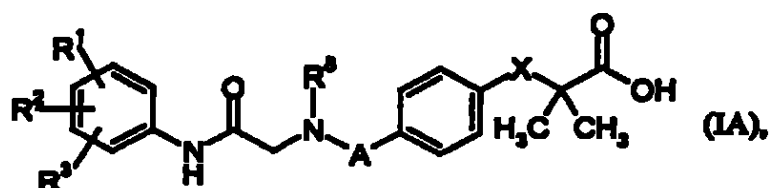
20 R¹ representa hidrógeno, metilo o metoxi,
y
R² y R³ son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi,
25 trifluorometoxi, metoxi, trifluorometoxi, cloro o

flúor.

Son de especial importancia compuestos de fórmula (I) en la que

5 R^6 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u oxazolilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados a su vez substituidos respectivamente de una a dos veces con metilo, o representa 2-metoxietilo.

10 Son de muy especial importancia compuestos de fórmula (IA)



15

en la que

A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,

X representa O o S,

R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,

20 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,

y

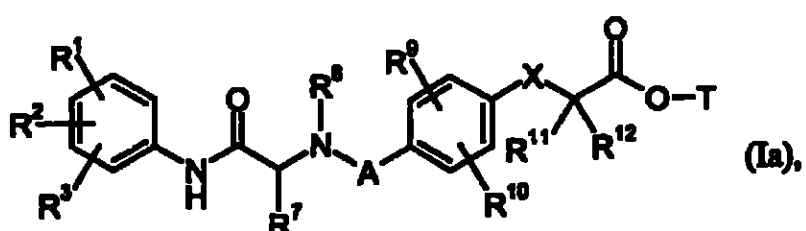
25 R^6 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u

17

en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente indicado,
para obtener compuestos de fórmula general (Ia)

5



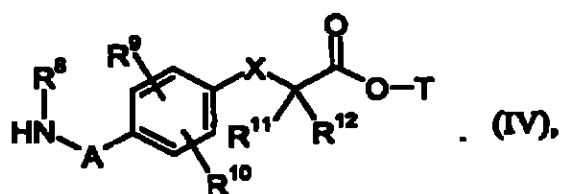
en la que

10 A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el
significado anteriormente indicado,

o

[B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general
(IV)

15



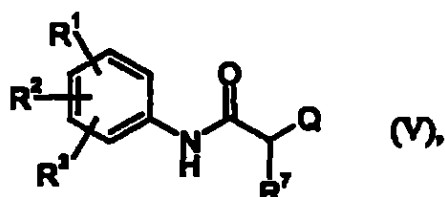
en la que

20 A, X, T, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el significado
anteriormente indicado,

en presencia de una base, con compuestos de fórmula
general (V)

25

18



5

en la que

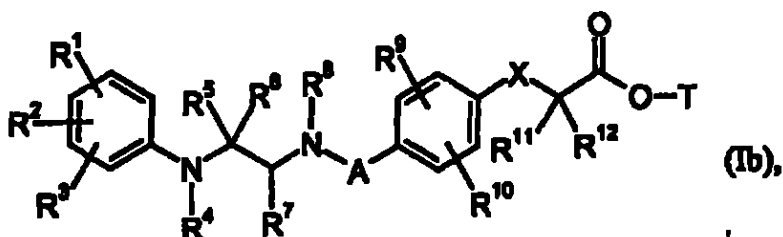
R^1 , R^2 , R^3 y R^7 tienen el significado anteriormente
indicado

y

10 Q representa un grupo saliente adecuado, como por
ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,
preferiblemente bromo o yodo,
para obtener igualmente compuestos de fórmula general
(Ia),

15 entonces los compuestos de fórmula general (Ia) se
transforman dado el caso por métodos conocidos para la
alquilación de amida o la reducción de amida en compuestos
de fórmula general (Ib)

20

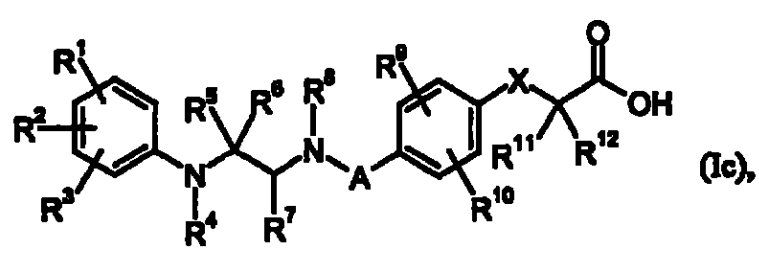


en la que

25 A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12}

tienen el significado anteriormente indicado,
a continuación se transforman con ácidos o bases en los
correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula general
(Ic)

5



10 en la que
A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
el significado anteriormente indicado,
y estos dado el caso se modifican adicionalmente por
métodos conocidos para la esterificación por reacción con
15 compuestos de fórmula general (VI)



en la que
20 R¹³ tiene el significado anteriormente indicado
y
Z representa un grupo saliente adecuado, como por
ejemplo halógeno, mesilato o tosilato, o representa
un grupo hidroxil.
25 El procedimiento conforme a la invención se realiza

en general a presión normal. Pero también es posible realizar el procedimiento a presión elevada o a presión reducida (p.ej. en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

Como disolvente para el procedimiento son adecuados
5 disolventes orgánicos habituales que no se alteran bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o
10 hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP),
15 acetonitrilo, acetona o nitrometano. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados.

Son disolventes preferidos para el paso del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (Ia) el diclorometano y la dimetilformamida. Para el paso del procedimiento (IV) +
20 (V) $\rightarrow$ (Ia) es preferida la dimetilformamida.

El paso del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (Ia) conforme a la invención se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. El paso del procedimiento (IV) + (V) $\rightarrow$
25 (Ia) se realiza en general en un intervalo de

temperaturas de 0°C a +120°C, preferiblemente de +50°C a +100°C.

Como coadyuvante para la formación de amida en el paso del procedimiento (II) + (III) → (Ia) se utilizan preferiblemente agentes de condensación habituales, como carbodíimidas, p.ej. N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodíimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodíimida (EDC), o compuestos carbonílicos como carboníldiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-1,2-oxazolio-perclorato, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida, así como bases carbonatos alcalinos, p.ej. carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, o bases orgánicas como trialkilaminas,

p.ej. trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o diisopropiletilamina. Es especialmente preferida la combinación de EDC, N-metilmorfolina y 1-hidroxibenzotriazol, EDC, trietilamina y 1-hidroxibenzotriazol así como de HATU y diisopropiletilamina.

Como base para la reacción (IV) + (V) $\rightarrow$ (Ia) son adecuadas las bases inorgánicas habituales como hidróxidos alcalinos, como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, como carbonato de sodio, potasio, calcio o cesio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, p.ej. trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o diisopropiletilamina. Es preferido el hidrogenocarbonato de sodio.

La hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico en el paso del procedimiento (Ia) o (Ib) $\rightarrow$ (Ic) se realiza por métodos habituales, tratando los ésteres en disolventes inertes con bases, transformando las sales que se forman primeramente por tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres de terc-butilo la hidrólisis se realiza preferiblemente con ácidos.

Como disolvente son adecuados para la hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico agua o los disolventes

orgánicos habituales para la disociación de ésteres. A estos pertenecen preferiblemente alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol, o éteres como tetrahidrofurano o dioxano, dimetilformamida, 5 diclorometano o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados. Son preferidos agua/tetrahidrofurano y en el caso de la reacción con ácido trifluoroacético diclorometano así como en el caso de cloruro de hidrógeno tetrahidrofurano, 10 dietiléter, dioxano o agua.

Como bases son adecuadas para la hidrólisis las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos o hidróxidos alcalínotérreos como por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido 15 potásico o hidróxido de bario, o carbonatos alcalinos como carbonato sódico o carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. Con especial preferencia se utilizan hidróxido sódico o hidróxido de litio.

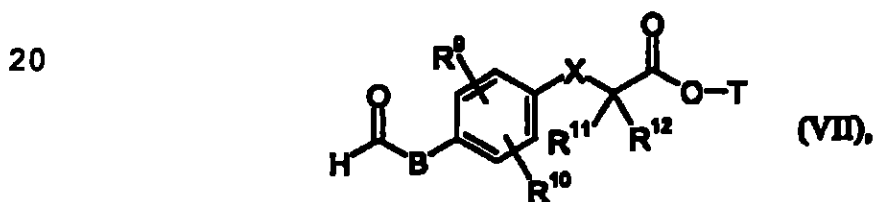
Como ácidos son adecuados en general el ácido 20 trifluoroacético, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido acético o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Son preferidos el cloruro de hidrógeno o el ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de terc-butilo y el ácido clorhídrico en el caso 25 de los ésteres metílicos.

En el caso de los compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib) preparados por síntesis en fase sólida unidos a un polímero de soporte a través del grupo ácido carboxílico la disociación de la resina para dar los compuestos de
 5 fórmula general (Ic) se realiza igualmente por los métodos habituales anteriormente descritos para la hidrólisis de ésteres de ácido carboxílico. Preferiblemente se utiliza aquí ácido trifluoroacético.

En la realización de la hidrólisis la base o el ácido
 10 se utiliza en general en una cantidad de 1 a 100 mol, preferiblemente de 1,5 a 40 mol, referida a 1 mol del éster.

La hidrólisis se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a
 15 +50°C.

Los compuestos de fórmula general (II) son nuevos y pueden prepararse haciendo reaccionar en primer lugar
 [a] Compuestos de fórmula general (VII)



en la que

25 X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente

25

indicado

y

B representa un enlace o un grupo metileno,
 en presencia de un agente reductor adecuado, con
 5 compuestos de fórmula general (VIII)

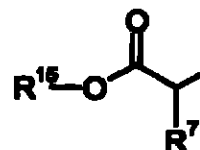


en la que

10 R^{14} [a-1] tiene el significado anteriormente indicado
 de R^5

o

[a-2] representa un grupo de fórmula $R^{15}-O-C(=O)-CH(R^7)-$



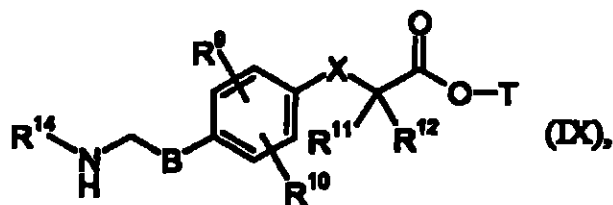
15

en la que

R^7 tiene el significado anteriormente
 indicado

y

R^{15} representa alquilo C_1-C_4 o trimetilsililo,
 20 para obtener compuestos de fórmula general (IX)



25

26

en la que

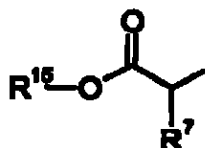
B, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹⁴ tienen el significado
anteriormente indicado,

haciendo reaccionar entonces estos en presencia de una
5 base con compuestos de fórmula general (X)



en la que

10 R¹⁶ en el caso de la variante [a-1] del procedimiento
representa un grupo de fórmula



15

en la que R⁷ y R¹⁵ tienen el significado
anteriormente indicado,

o

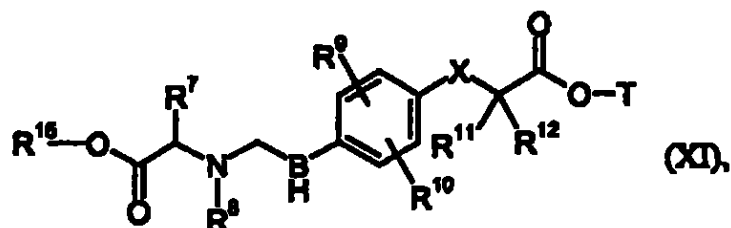
en el caso de la variante [a-2] del procedimiento
20 tiene el significado anteriormente indicado de R⁸,

e

Y representa un grupo saliente adecuado, como por
ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,
preferiblemente bromo o yodo,

25 para obtener compuestos de fórmula general (XI)

27



5

en la que

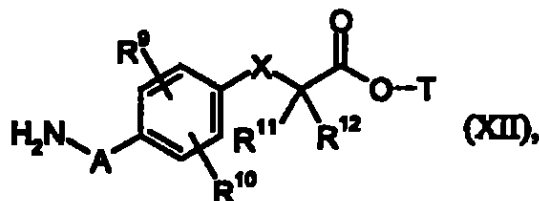
B, X, T, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{15} tienen el significado anteriormente indicado,

10 e hidrolizando finalmente en estos compuestos selectivamente el grupo éster de ácido carboxílico $-COOR^{15}$ al ácido carboxílico,

o

[b] Compuestos de fórmula general (XII)

15



20 en la que

A, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el significado anteriormente indicado,

en presencia de un agente reductor adecuado, con compuestos de fórmula general (XIII)

25



en la que

R^{17} representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a

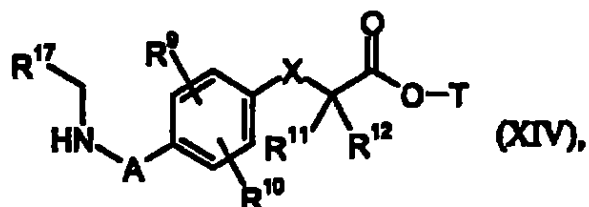
5 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S o alquilo C_1-C_3 , que a su vez puede estar substituido con hidroxil, trifluorometoxil, alcoxil C_1-C_3 o fenoxil, que a su vez están substituidos dado el caso de una a dos veces con

10 trifluorometilo, o con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma

15 igual o distinta con halógeno, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , alcoxil C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxil, ciano, nitro o amino,

para obtener compuestos de fórmula general (XIV)

20

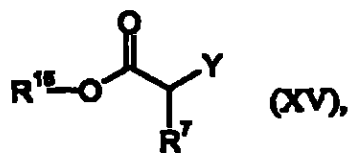


en la que

25 A, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{17} tienen el significado

anteriormente indicado,
 haciendo reaccionar estos entonces en presencia de una
 base con compuestos de fórmula general (XV)

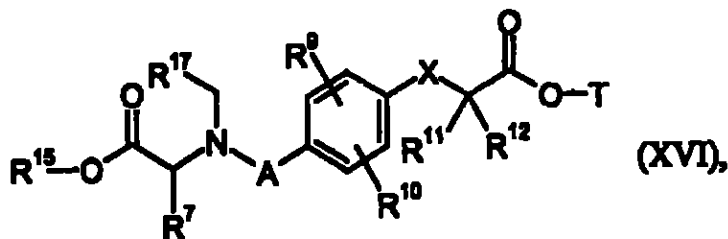
5



en la que

R⁷, R¹⁵ e Y tienen el significado anteriormente indicado,
 10 para obtener compuestos de fórmula general (XVI)

15



en la que

A, X, T, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ y R¹⁷ tienen el significado
 anteriormente indicado,
 20 e hidrolizando finalmente en estos compuestos
 selectivamente el grupo éster de ácido carboxílico -COOR¹⁵
 al ácido carboxílico.

El procedimiento completo puede realizarse también
 como síntesis en fase sólida. En este caso los compuestos
 25 de fórmula general (VII) o (XII) se fijan como ésteres de

ácido carboxílico a una resina soporte adecuada, se realizan las demás reacciones en fase sólida y el compuesto deseado se separa finalmente de la resina. La síntesis en fase sólida así como la fijación a y la
5 separación de la resina son técnicas estándar habituales. Como un ejemplo de la extensa literatura se remite a la publicación "Linkers for Solid Organic Synthesis", Ian W. James, *Tetrahedron* 55, 4835-4946 (1999).

La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII)
10 $\rightarrow$ (XIV) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales para una aminación reductora, dado el caso en presencia de un ácido. A estos disolventes pertenecen por ejemplo el agua, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, diclorometano,
15 dicloroetano o alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol; es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes indicados. Son preferidos el metanol y el etanol con respectiva adición de ácido acético.

20 Como agente reductor para la reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) son adecuados hidruros de aluminio o boro complejos, como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro sódico, acetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o borohidruro de
25 tetrabutilamonio, o también la hidrogenación catalítica en

presencia de catalizadores de metales de transición como por ejemplo paladio, platino, rodio o níquel Raney. Son agentes reductores preferidos el cianoborohidruro sódico, acetoxiborohidruro sódico y borohidruro de tetrabutílamonio.

La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) o (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +40°C.

La reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales. Son preferidos la dimetilformamida, el tetrahidrofurano y el dioxano.

Como base para la reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Es preferida la trietilamina.

La reacción (IX) + (X) $\rightarrow$ (XI) o (XIV) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C.

La reacción (XI) $\rightarrow$ (II) o (XVI) $\rightarrow$ (II) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales para una disociación de éster. En el caso de la hidrólisis de éster estos son preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano y alcoholes como metanol y etanol respectivamente mezclados con agua. En el caso de la disociación de ésteres de sililo se utiliza

preferiblemente dioxano o tetrahidrofurano.

Como base para la reacción (XI) → (II) o (XVI) → (II) son adecuadas en el caso de la hidrólisis las bases inorgánicas habituales. Son preferidos el hidróxido de
5 litio, de sodio y de potasio. En el caso de la disociación de ésteres de sililo se utiliza preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio.

La reacción (XI) → (II) o (XVI) → (II) se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a
10 +100°C.

Los compuestos de fórmula general (IV) corresponden a los compuestos de fórmula general (IX) o (XIV) y pueden prepararse como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmulas generales (III), (V),
15 (VI), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII) y (XIV) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos o pueden prepararse por métodos habituales [véase p.ej. P.J. Brown y col., *J. Med. Chem.* 42,3785-88 (1999)].

Los compuestos de fórmula (I) conforme a la invención
20 presentan un sorprendente y valioso espectro farmacológico de actividad y pueden utilizarse por consiguiente como variados medicamentos. Son adecuados en especial para el tratamiento de la enfermedad cardiaca coronaria, para la profilaxis del infarto de miocardio así como para el
25 tratamiento de reestenosis tras angioplastia coronaria o

implantación de endoprótesis vasculares. Preferentemente los compuestos de fórmula (I) conforme a la invención son adecuados para el tratamiento de la arteriosclerosis y la hipercolesterolemia, para aumentar el bajo nivel patológico de HDL así como para reducir niveles elevados de triglicéridos, fibrinógeno y LDL. Además de esto pueden utilizarse para el tratamiento de la obesidad, diabetes, para el tratamiento del síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión sanguínea a consecuencia de resistencia a la insulina), fibrosis hepática y cáncer.

La actividad de los compuestos conforme a la invención puede comprobarse p.ej. *in vitro* mediante el ensayo de transactivación descrito en la parte de ejemplos.

La actividad de los compuestos conforme a la invención *in vivo* puede comprobarse p.ej. mediante los análisis descritos en la parte de ejemplos.

Para la administración de los compuestos de fórmula general (I) se consideran todas las formas de administración habituales, es decir, oral, parenteral, por inhalación, nasal, sublingual, rectal, o externamente como p.ej. transdérmica, con especial preferencia oral o parenteral. En la administración parenteral son de mencionar en especial la administración intravenosa,

intramuscular, subcutánea, p.ej. como depósito subcutáneo. Es muy especialmente preferida la administración oral.

A este respecto los principios ativos pueden administrarse solos o en forma de preparados. Para la
5 administración oral son adecuados como preparados, entre otros, comprimidos, cápsulas, aglomerados, grageas, píldoras, granulados, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones. Además, el principio activo estará presente en una cantidad tal que
10 se consiga un efecto terapéutico. En general el principio activo puede estar presente en una concentración de 0,1 a 100% en peso, en especial de 0,5 a 90% en peso, preferiblemente de 5 a 80% en peso. En especial la concentración del principio activo ascenderá a 0,5-90% en
15 peso, es decir, el principio activo estará presente en cantidades que sean suficientes para conseguir la amplitud de dosificación indicada.

Para este fin, los principios activos pueden integrarse de modo conocido en los preparados habituales.
20 Esto se realiza utilizando excipientes, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados.

Como coadyuvantes son de mencionar por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos como p.ej. parafinas,
25 aceites vegetales (p.ej. aceite de sésamo), alcoholes

(p.ej. etanol, glicerina), glicoles (p.ej. polietilenglicol), excipientes sólidos como polvos minerales naturales o sintéticos (p.ej. talco o silicatos), azúcares (p.ej. lactosa), emulsionantes, 5 dispersantes (p.ej. polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. sulfato magnésico).

En el caso de la administración oral los comprimidos pueden contener también naturalmente aditivos como citrato sódico junto con sustancias suplementarias como almidón, 10 gelatina y similares. Los preparados acuosos para administración oral pueden mezclarse además, con mejoradores del sabor o colorantes.

En la administración oral se aplican preferiblemente dosis de 0,001 a 5 mg/kg, preferiblemente de 0,005 a 3 15 mg/kg de peso corporal cada 24 horas.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada por los ejemplos.

Las siguientes abreviaturas utilizadas representan:

	Ac	Acetilo
	Bu	Butilo
	TLC	Cromatografía en capa fina
5	DCI	Ionización química directa (en EM)
	DCM	Diclorometano
	DIC	Diisopropilcarbodiimida
	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
10	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	<i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida x HCl
	EI	Ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	Ionización por electronebulización (en EM)
	Et	Etilo
15	sat.	saturada
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOBt	1-Hidroxí-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión, alta
20		resolución
	LC-EM	Espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	Me	Metilo
	EM	Espectroscopía de masas
25	RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

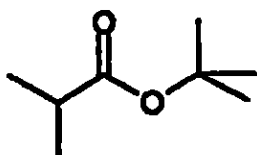
RF	reflujo
R _f	Indice de retención (en TLC)
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
5 TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

10 **Compuestos de partida I**

Ejemplo I-1

2-Metilpropionato de terc-butilo

15



Una solución de 73,0 (0,985 mol) de terc-butanol, 190 g (1,877 mol) de trietilamina y 0,573 g (0,0047 mol) de DMAP en 750 ml de diclorometano se mezcló enfriando con hielo con una solución de 100 g (0,939 mmol) de cloruro de ácido isobutírico en 150 ml de diclorometano y tras la adición se agitó durante la noche. A continuación se añadieron 500 ml de ácido clorhídrico 2 M, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas reunidas con agua, sol. sat. de NaHCO₃ y sol.

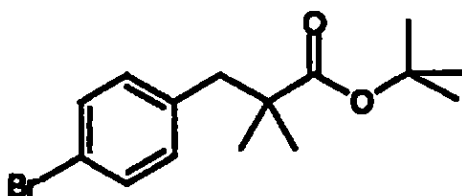
sat. de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del producto bruto por destilación proporcionó 65,5 g (48%) del 2-metilpropionato de terc-butilo.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (d, 6H); 1,44 (s, 9H); 2,42 (sept., 1H).

Ejemplo I-2

3-(4-Bromofenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

10



A una solución de 10,0 g (69,34 mmol) de 2-
 15 metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-1) en 100 ml de tetrahydrofurano se le añadieron lentamente gota a gota a -78°C 34,7 ml (69,4 mmol) de una sol. 2 M de diisopropilamida de litio. Tras finalizare la adición se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C, entonces se añadió
 20 una solución de 15,76 g (63,04 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo en 10 ml de tetrahydrofurano y se agitó durante 1 h a -78°C. A continuación se calentó la reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separaron las fases y se extrajo la
 25 fase acuosa 3 x con dietiléter. Las fases orgánicas

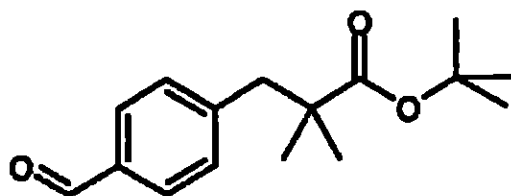
39

reunidas se lavaron con sol. de NaHCO_3 , se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del residuo por destilación a vacío de bomba de aceite proporcionó 16,75 g (85%) del 3-(4-bromofenil)-
5 2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO): δ = 1,06 (s, 6H); 1,38 (s, 9H); 2,74 (s, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,47 (d, 2H).

Ejemplo I-3

3-(4-Formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-
10 butilo



15

Una solución de 6,00 g (19,16 mmol) de 3-(4-bromofenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-2) en 80 ml de tetrahydrofurano se mezcló a -75°C lentamente con 13,5 ml (22,98 mmol) de una sol. 1,7 M de
20 terc-butyl-litio en pentano manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . La mezcla se siguió agitando durante 15 min, entonces se añadieron 1,82 g (24,90 mmol) de N,N-dimetilformamida y la mezcla se siguió agitando otras 4 h a -75°C . Se calentó lentamente a -20°C , se mezcló con
25 fuerte agitación con 20 ml de agua y a continuación se

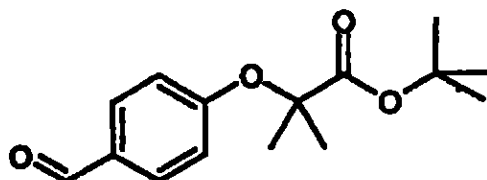
calentó a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo
3 x con dietiléter, las fases orgánicas reunidas se
secaron sobre sulfato sódico/carbonato sódico y se eliminó
el disolvente a vacío. Por destilación del residuo a vacío
5 de bomba de aceite se obtuvieron 2,54 g (51%) del 3-(4-
formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 6H); 1,42 (s,
9H); 2,90 (s, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 9,98 (s,
1H).

10 **Ejemplo I-4**

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo

15



Una solución de 24,4 g (200 mmol) de 4-
hidroxibenzaldehído en 100 ml de dimetilformamida se
mezcló con 97,75 g (300 mmol) de carbonato de cesio y se
20 agitó durante 1 h a 90°C. A continuación se añadió gota
a gota una solución de 66,93 g (300 mmol) de éster terc-
butílico del ácido isobutírico en 100 ml de
dimetilformamida y la mezcla se agitó durante la noche a
90°C. Tras eliminar por destilación la dimetilformamida a
25 vacío el residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó

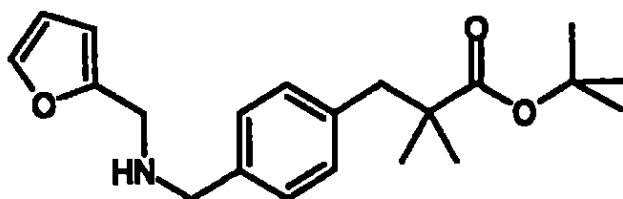
2 x con agua, 2 x con solución de sosa cáustica 1 N y 1 x con sol. sat. de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 16,6 g (31%) del 2-(4-formilfenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,63 (s, 6H); 6,90 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 9,88 (s, 1H).

Ejemplo I-5

3-(4-[[(2-Furilmetil) amino] metil] fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

10



15

Una solución de 1,00 g (3,81 mmol) de 3-(4-formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-3) y 0,37 g (3,81 mmol) de furfurilamina en 10 ml de dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se mezcló con 1,21 g (5,72 mmol) de triacetoxiorohidruro sódico y entonces se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 6 ml de sol. sat. de NaHCO₃ y 10 ml de acetato de etilo, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa 2 x con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron

20

25

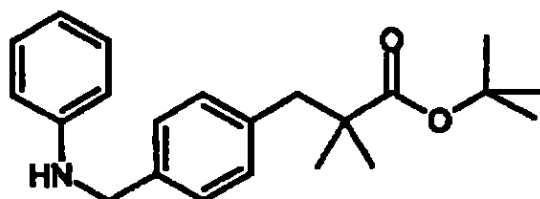
sobre sulfato sódico. Tras eliminar el disolvente a vacío la purificación cromatográfica en gel de sílice (ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1) proporcionó 720 mg (55%) del 3-(4-((2-furilmetil)amino)metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,62 (s ancho, 1H); 2,70 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 6,18 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,35 (d, 1H).

Ejemplo I-6

3-[4-(Anilino)metil]fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

15



Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se hicieron reaccionar 200 mg (0,762 mmol) de 3-(4-formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-3), 71 mg (0,762 mmol) de anilina y 210 mg (0,091 mmol) de acetoxiborohidruro sódico en 2 ml de dicloroetano obteniendo 223 mg (86%) del 3-[4-(anilino)metil]fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

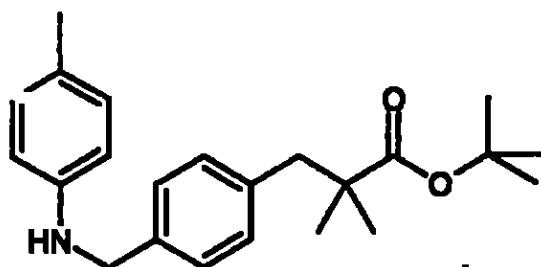
43

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 2,81 (s, 2H); 3,98 (s ancho, 1H); 4,29 (s, 2H); 6,64 (d, 2H); 6,71 (t, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,17 (t, 2H); 7,25 (d, 2H).

5 **Ejemplo I-7**

2,2-Dimetil-3-(4-{[(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-propionato de terc-butilo

10



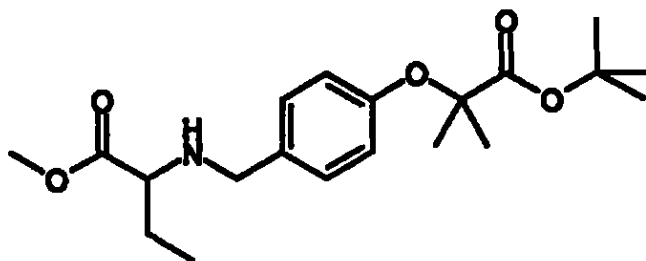
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se
15 hicieron reaccionar 200 mg (0,762 mmol) de 3-(4-
formilfenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo
I-3), 82 mg (0,762 mmol) de toluidina y 210 mg (0,091
mmol) de acetoxiborohidruro sódico en 2 ml de dicloroetano
obteniendo 206 mg (76%) del 2,2-dimetil-3-(4-{[(4-
20 metilfenil)amino]metil}fenil)propionato de terc-butilo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 2,23 (s, 3H); 2,81 (s, 2H); 3,87 (s ancho, 1H); 4,27 (s, 2H); 6,57 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,25 (d, 2H).

25 **Ejemplo I-8**

2-{{[4-(2-*terc*-Butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]-
amino}butirato de metilo

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo I-5 se
10 hicieron reaccionar 1,20 g (4,54 mmol) de 2-(4-
formilfenoxi)-2-metilpropionato de *terc*-butilo (Ejemplo I-
4) y 0,70 g de DL-2-aminobutirato de metilo con 0,92 g
(9,08 mmol) de trietilamina y 1,44 g (6,81 mmol) de
acetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente en 10 ml
15 de dicloroetano. Tras otra adición de 0,9 g (4,25 mmol) de
acetoxiborohidruro sódico y 0,35 g (2,27 mmol) de DL-2-
aminobutirato de metilo y calentamiento a 40°C durante 3
h se obtuvieron 1,47 g (89%) del 2-{{[4-(2-*terc*-butoxi-1,1-
dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino}butirato de metilo.

20 RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,84 (t, 3H); 1,38 (s,
9H); 1,47 (s, 6H); 1,57 (dt, 2H); 2,29 (s ancho, 1H); 3,08
(t, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 6,73
(d, 2H); 7,18 (d, 2H).

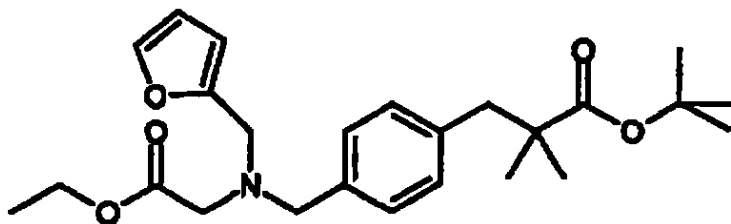
Ejemplo I-9

25 3-(4-{{[(2-Etoxi-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil})-

45

fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



Una solución de 600 mg (1,75 mmol) de 3-(4-((2-furilmetil)amino)metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de
 terc-butilo (Ejemplo I-5), 323 mg (0,87 mmol) de yoduro de
 10 tetra-n-butilamonio y 265 mg (2,62 mmol) de trietilamina
 en 10 ml de THF se mezcló con 438 mg de bromoacetato de
 etilo y se calentó a reflujo durante la noche. Tras
 enfriar la mezcla se concentró a vacío, se suspendió con
 agua y acetato de etilo, se extrajo la fase acuosa 2 x con
 15 acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas reunidas
 con sol. de NaCl y se secaron sobre sulfato sódico. Tras
 eleiminar el disolvente a vacío la purificación
 cromatográfica en gel de sílice (ciclohexano ->
 ciclohexano/acetato de etilo 10:1) proporcionó 702 mg
 20 (94%) del 3-(4-((2-etoxi-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino)metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de
 terc-butilo.

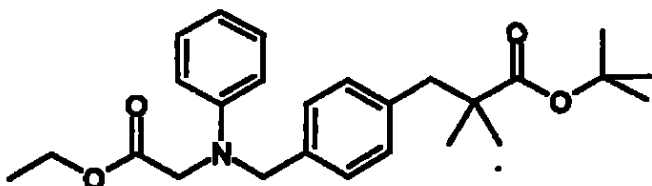
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,27 (t,
 3H); 1,42 (s, 9H); 2,80 (s, 2H); 3,31 (s, 2H); 3,76 (s,
 25 2H); 3,84 (s, 2H); 4,17 (q, 2H); 6,20 (d, 1H); 6,32 (dd,

1H); 7,10 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,38 (d, 1H).

Ejemplo I-10

3-(4-([N-(2-Etoxí-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)-
fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



10 Análogamente a la descripción del Ejemplo I-9 a
partir de 198 mg (0,583 mmol) de 3-[4-
(anilínometil)fenil]-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo
(Ejemplo I-6), 108 mg (0,292 mmol) de yoduro de tetra-n-
butilamonio, adición por dos veces de sendos 89 mg (0,875
15 mmol) de trietilamina y por tres veces de sendos 146 mg
(0,875 mmol) de bromoacetato de etilo en 2 ml de
tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se obtuvieron
191 mg (77%) del 3-(4-([N-(2-etoxí-2-oxoetil)(2-
fenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-
20 butilo.

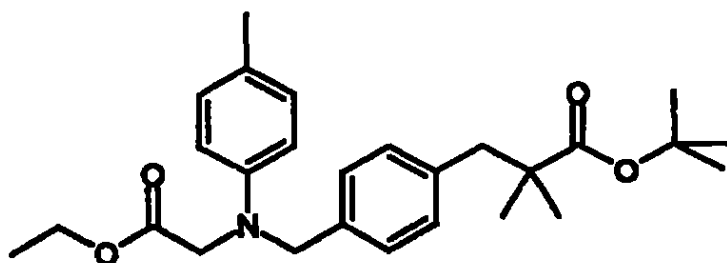
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,25 (t,
3H); 1,42 (s, 9H); 2,70 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 4,20 (q,
2H); 4,62 (s, 2H); 6,69 (d, 2H); 6,73 (t, 1H); 7,07-7,25
(m, 6H).

25 **Ejemplo I-11**

47

3-(4-([N-(2-Etoxi-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]-metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo I-9 a
 10 partir de 181 mg (0,512 mmol) de 2,2-dimetil-3-(4-([N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)propionato de terc-butilo (Ejemplo I-7), 95 mg (0,256 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, adición por dos veces de sendos 78 mg (0,768 mmol) de trietilamina y por tres veces de sendos 128 mg
 15 (0,768 mmol) de bromoacetato de etilo en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se obtuvieron 176 mg (78%) del 3-(4-([N-(2-etoxi-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

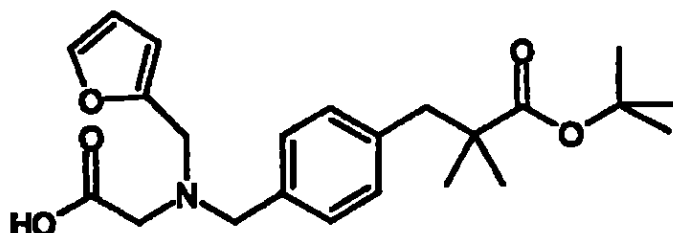
20 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,25 (t, 3H); 1,42 (s, 9H); 2,22 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 4,59 (s, 2H); 6,60 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H).

Ejemplo I-12

25 N-[4-(3-terc-Butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-

N-(2-furilmetil)glicina

5



Una solución de 785 mg (1,83 mmol) de 3-(4-[[2-
 etoxi-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil]fenil)-2,2-
 10 dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-9) en 15 ml de
 etanol se mezcló con 5,5 ml (5,5 mmol) de solución de sosa
 cáustica 1 N y se calentó durante a 1 h a 80°C. Tras
 enfriarse la mezcla se concentró a vacío, se suspendió con
 poca agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se
 15 extrajo 3 x con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
 reunidos se lavaron 2 x con sol sat. de NaCl, se secaron
 sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío.
 Se obtuvieron 728 mg (99%) de la *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-
 dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(2-furilmetil)glicina.

20 RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,06 (s, 6H); 1,37 (s,
 9H); 2,74 (s, 2H); 3,24 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,84 (s,
 2H); 6,32 (m, 1H); 6,41 (m, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,26 (d,
 2H); 7,63 (d, 1H); 12,20 (s ancho, 1H).

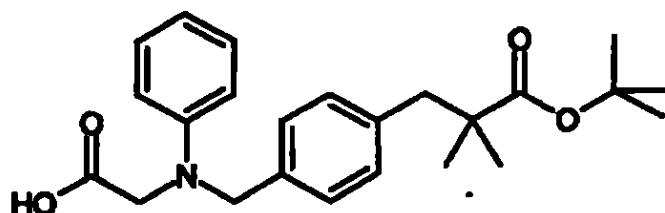
Ejemplo I-13

25 *N*-[4-(3-terc-Butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-

49

N-fenilglicina

5



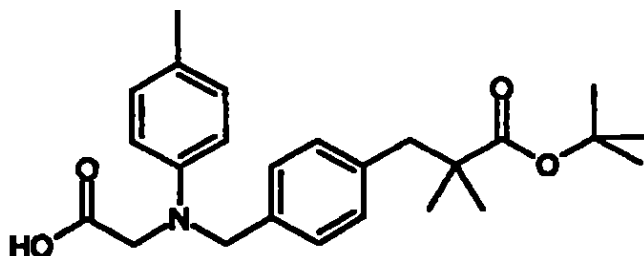
Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 175 mg (0,411 mmol) de 3-(4-([N-(2-etoxi-2-oxoetil)(2-fenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-10) y 1,23 ml (1,23 mmol) de solución 1 N de sosa cáustica en 3 ml de etanol se obtuvieron 162 mg (99%) de la N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-fenilglicina.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 1,36 (s, 9H); 2,73 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,56 (d, 2H); 6,61 (t, 1H); 7,07 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 12,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo I-14

N-[4-(3-terc-Butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-
20 N-(4-metilfenil)glicina

25

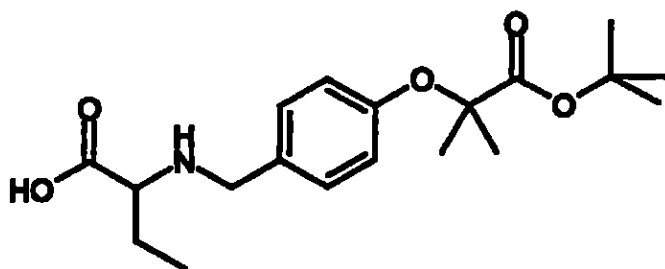


Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 153 mg (0,348 mmol) de 3-(4-([N-(2-etoxi-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo I-11) y 1,23 ml (1,23 mmol) de solución 1 N de sosa cáustica en 3 ml de etanol se obtuvieron 141 mg (99%) de la N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-(4-metilfenil)glicina.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 1,36 (s, 9H); 2,72 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 6,48 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 12,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo I-15

Acido 2-([4-(2-terc-Butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino)butírico



20

Análogamente a la descripción del Ejemplo I-12 a partir de 750 mg (2,05 mmol) de 2-([4-(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino)butirato de metilo (Ejemplo I-8) y 6,20 ml (6,20 mmol) de solución 1 N de

25

51

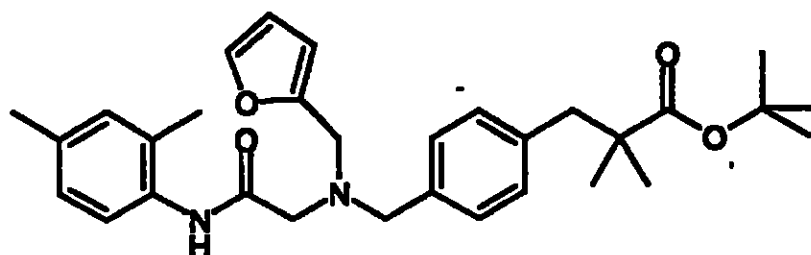
sosa cáustica en 6 ml de etanol se obtuvieron 640 mg (89%) del ácido 2-{[4-(2-*terc*-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)bencil]amino}butírico.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,91 (t, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,51 (s, 6H); 1,84 (m, 2H); 3,25 (s ancho, 1H); 3,99 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,38 (d, 2H).

Ejemplos de realización 1

Ejemplo 1-1

3-(4-([(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de
5 terc-butilo



10

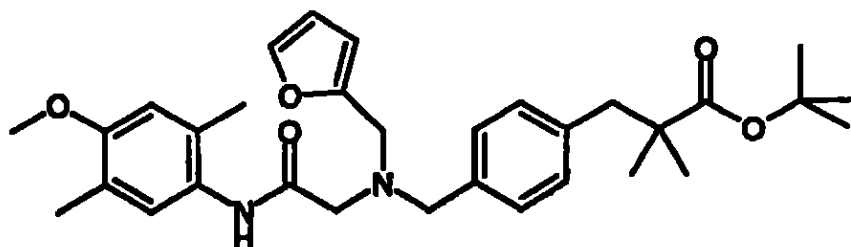
A una solución de 200 mg (0,498 mmol) de N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-(2-furilmetil)glicina (Ejemplo I-12) y 91 mg (0,747 mmol) de 2,4-dimetilanilina en 8 ml de dimetilformamida se
15 adicionaron a 0°C 88 mg (0,648 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 151 mg (1,494 mmol) de N-metilmorfolina y 3 mg (0,025 mol) de 4-dimetilaminopiridina y la solución se agitó a esta
20 temperatura durante 1 h. A continuación la mezcla se agitó durante 9 h a temperatura ambiente y entonces se mezcló con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo 2 x con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, sol. sat. de NaHCO₃ y sol. sat.
25 de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el

disolvente a vacío. La purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 3:1) proporcionó 228 mg (91%) del 3-(4-(((2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,40 (s, 9H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 3,29 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,84 (d, 2H); 9,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-2

3-(4-(((2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo



20

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 200 mg (0,498 mmol) de N-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-N-(2-furilmetil)glicina (Ejemplo I-12), 113 mg (0,747 mmol) de

54

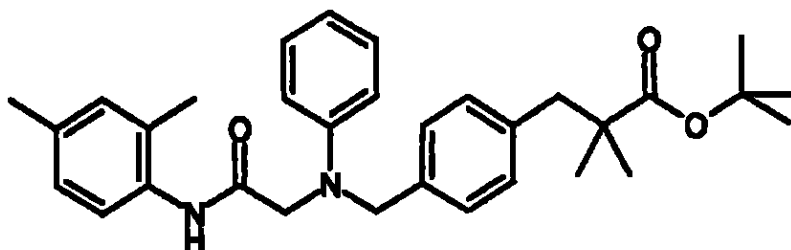
4-metoxi-2,5-dimetilanilina, 88 mg (0,648 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 124 mg (0,648 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 151 mg (1,494 mmol) de N-metilmorfolina y 35 mg (0,025 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 8 ml de dimetilformamida obteniéndose 241 mg (90%) del 3-(4-([(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

10 RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,05 (s, 6H); 1,35 (s, 9H), 2,08 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,75 (s, 2H); 3,18 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,41 (dd, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 9,02 (s ancho, 1H).

15 **Ejemplo 1-3**

3-(4-([N-(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

20



25

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se

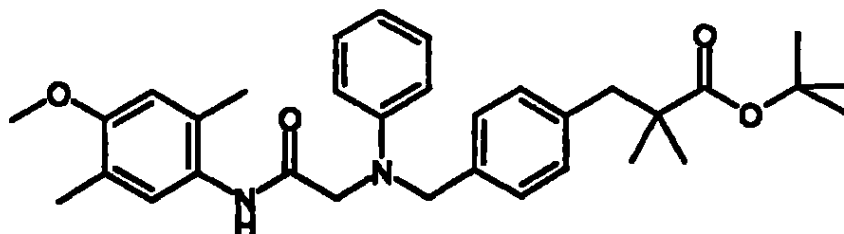
55

hicieron reaccionar 65 mg (0,164 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-fenilglicina (Ejemplo I-13), 30 mg (0,245 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 29 mg (0,213 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 50 mg (0,491 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,2 mg (0,002 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 65 mg (79%) del 3-(4-{[*N*-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,41 (s, 9H); 2,26 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,80-6,95 (m, 4H); 6,98 (d, 1H); 7,12 (s, 4H); 7,27 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-4

3-(4-{[*N*-(2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

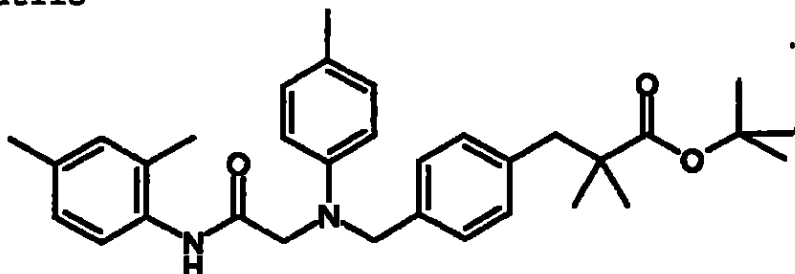


Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 65 mg (0,164 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-fenilglicina (Ejemplo I-13), 37 mg (0,245 mmol) de 4-metoxi-2,5-dimetilanilina, 29 mg (0,213 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol, 41 mg (0,213 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 50 mg (0,491 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,2 mg (0,002 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 78 mg (90%) del 3-(4-{[*N*-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,96 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,80 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,83 dd, 1H); 6,89 (d, 2H); 7,13 (s, 4H); 7,24 (d, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,94 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-5

3-(4-{[*N*-(2-(2,4-Dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo



Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 50 mg (0,121 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(4-metilfenil)glicina (Ejemplo 1-14), 22 mg (0,182 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 21 mg (0,158 mmol) de 1-hidroxí-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 37 mg (0,364 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,1 mg (0,001 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 40 mg (64%) del 3-(4-{[*N*-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

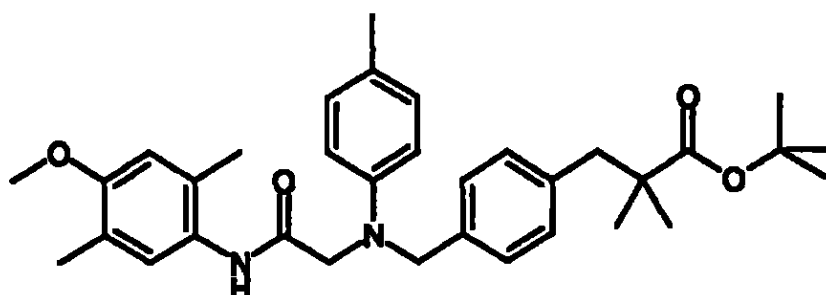
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,92 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,06 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-6

3-(4-{[*N*-(2-(4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo

58

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se hicieron reaccionar 50 mg (0,121 mmol) de *N*-[4-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)bencil]-*N*-(4-
 10 metilfenil)glicina (Ejemplo I-14), 28 mg (0,182 mmol) de 4-metoxi-2,5-dimetilanilina, 21 mg (0,158 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 30 mg (0,158 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 37 mg (0,364 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,1 mg (0,001 mmol) de
 15 4-dimetilaminopiridina en 2 ml de dimetilformamida obteniéndose 58 mg (88%) del 3-(4-([*N*-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-*N*-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo.

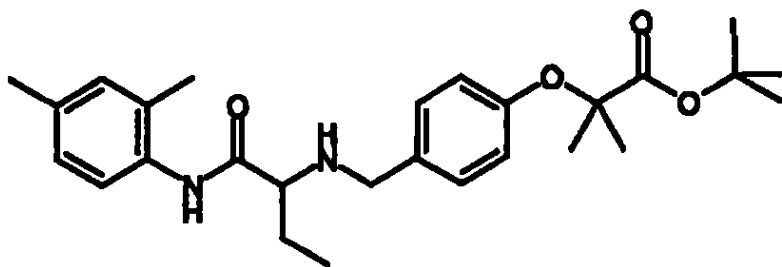
20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,96 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,80 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,37 (s, 1H); 8,01 (s ancho, 1H).

25 **Ejemplo 1-7**

59

2-(4-([(1-[(2,4-Dimetilfenil)amino]carbonil}propil)-amino]metil}fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo

5



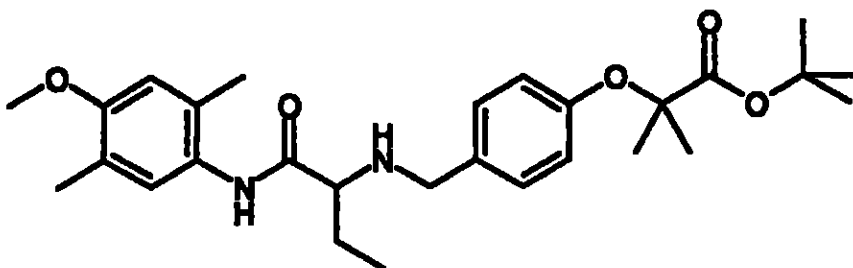
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se
 10 hicieron reaccionar 320 mg (0,90 mmol) de ácido 2-([4-(2-
 terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)bencil]amino]butírico
 (Ejemplo I-15), 160 mg (1,36 mmol) de 2,4-dimetilanilina,
 160 mg (1,18 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol, 230 mg
 (1,18 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-
 15 dimetilamino)propilcarbodiimida, 270 mg (2,71 mmol) de N-
 metilmorfolina y 1 mg (0,01 mmol) de 4-
 dimetilaminopiridina en 5 ml de dimetilformamida
 obteniéndose 190 mg (46%) del 2-(4-([(1-[(2,4-
 dimetilfenil)amino]carbonil}propil)amino]metil}fenoxi)-2-
 20 metilpropionato de terc-butilo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (t, 3H); 1,43 (s,
 9H); 1,56 (s, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,28 (s,
 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,69 (d, 1H); 3,82 (d, 1H); 6,83 (d,
 2H); 6,98 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,93 (d,
 25 1H); 9,32 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-8

2-(4-(((1-((4-Metoxi-2,5-dimetilfenil)amino)-
carbonil)propil)amino)metil)fenoxi)-2-metilpropionato de
terc-butilo

5



10

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-1 se
hicieron reaccionar 320 mg (0,90 mmol) de ácido 2-{{[4-(2-
terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)bencil]amino}butírico
(Ejemplo I-15), 210 mg (1,36 mmol) de 4-metoxi-2,5-
15 dimetilanilina, 160 mg (1,18 mmol) de 1-hidroxí-1H-
benzotriazol, 230 mg (1,18 mmol) de clorhidrato de 1-etil-
3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida, 270 mg (2,71 mmol)
de N-metilmorfolina y 1 mg (0,01 mmol) de 4-
dimetilaminopiridina en 5 ml de dimetilformamida
20 obteniéndose 130 mg (30%) del 2-(4-(((1-((4-metoxi-2,5-
dimetilfenil)amino)carbonil)propil)amino)metil)fenoxi)-2-
metilpropionato de terc-butilo.

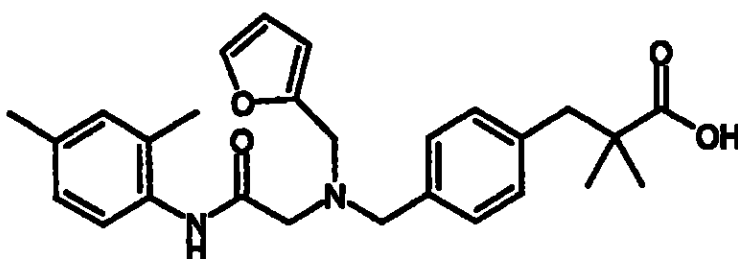
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (t, 3H); 1,44 (s,
9H); 1,56 (s, 6H); 1,74 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,22 (s,
25 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,71 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,82 (d,

61

1H); 6,64 (s, 1H); 6,83 (d, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 9,13 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-9

Acido 3-(4-{[(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-
5 furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico



10

Una solución de 192 mg (0,380 mmol) de 3-(4-{[(2-
(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-
furylmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de
15 terc-butilo (Ejemplo 1-1) en 1 ml de diclorometano se
mezcló con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó
durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación la
mezcla se concentró a vacío, se suspendió con acetato de
etilo, la fase orgánica se lavó 2 x con agua, 1 x con sol.
20 de acetato sódico al 20%, 1 x con agua y 1 x con sol. sat.
de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el
disolvente a vacío. La purificación cromatográfica del
residuo en gel de sílice (diclorometano ->
diclorometano/metanol 20:1) proporcionó 150 mg (88%) del
25 ácido 3-(4-{[(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-

62

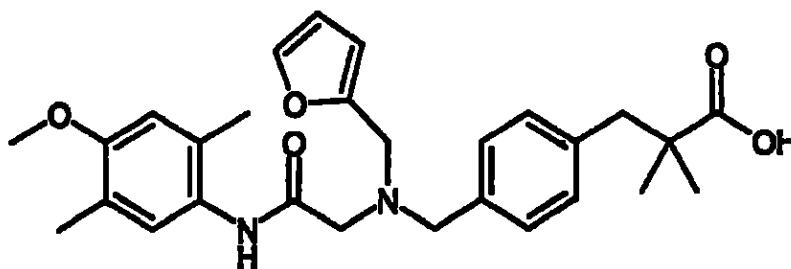
furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,87 (s, 2H); 3,30 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,32 (dd, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,24 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 9,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-10

Acido 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

15



Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 170 mg (0,318 mmol) de 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-2) con 1 ml de ácido trifluoroacético en 1 ml de diclorometano obteniéndose 133 mg (87%) del ácido 3-(4-{[(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxoetil)(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

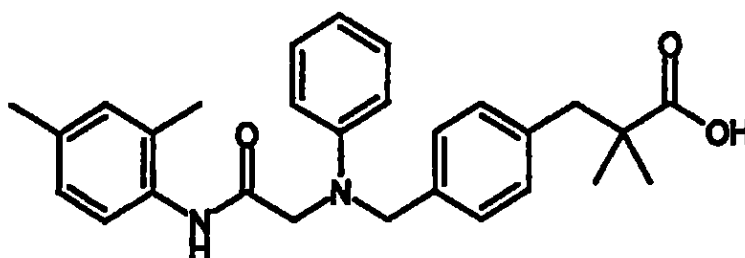
63

RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 1,04 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,76 (s, 2H); 3,18 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 6,39 (d, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 9,02 (s ancho, 1H); 12,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-11

Acido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico

10



15 Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 48 mg (0,096 mmol) de 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-3) con 1 ml de ácido trifluoroacético en
20 2 ml de diclorometano obteniéndose 36 mg (85%) del ácido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

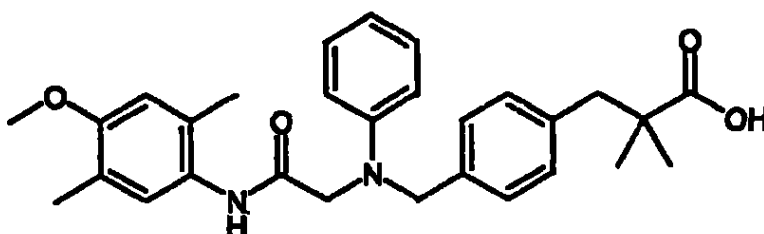
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 6H); 1,90 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,87 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,80-6,95 (m, 4H); 6,98 (d, 1H); 7,14 (s, 4H); 7,27

(m, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,08 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-12

Acido 3-(4-([N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico

5



10 Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 61 mg (0,115 mmol) de 3-(4-([N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-4) con 1 ml de ácido trifluoroacético en
15 2 ml de diclorometano obteniéndose 46 mg (85%) del ácido 3-(4-([N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-fenilamino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

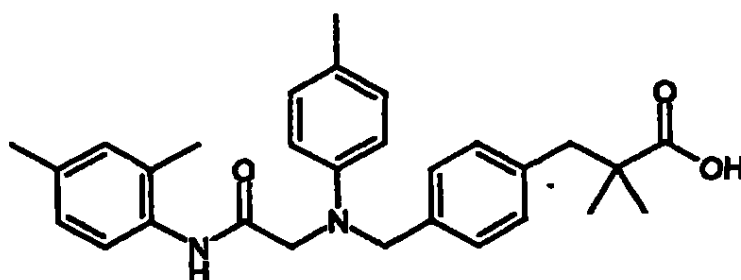
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (s, 6H); 1,94 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,86 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,08 (s, 20 2H); 4,66 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,83 (dd, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,13 (s, 4H); 7,24 (d, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,93 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-13

Acido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico
25

65

5



Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 23 mg (0,049 mmol) de 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-5) con 1 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de diclorometano obteniéndose 20 mg (91%) del ácido 3-(4-([N-(2-(2,4-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 6H); 1,92 (s, 3H); 2,25 (s, 6H); 2,86 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 6,79 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,06 (d, 2H); 7,13 (s, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,68 (d, 1H); 8,19 (s ancho, 1H).

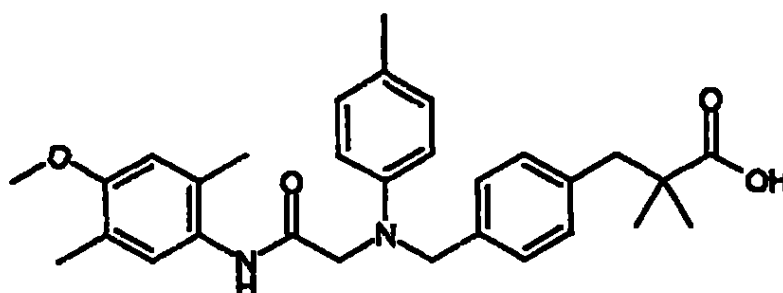
Ejemplo 1-14

Acido 3-(4-([N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil)fenil)-2,2-dimetilpropiónico

25

66

5



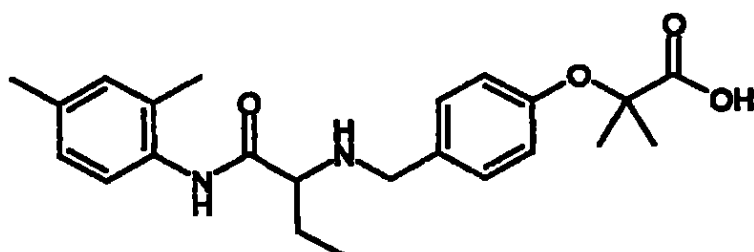
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 40 mg (0,073 mmol) de 3-(4-({[N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-6) con 1 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de diclorometano obteniéndose 33 mg (93%) del ácido 3-(4-({[N-(2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino-2-oxo)etil-N-(4-metilfenil)amino]metil}fenil)-2,2-dimetilpropiónico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (s, 6H); 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,80 (dd, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,14 (s, 4H); 7,36 (s, 1H); 8,02 (s ancho, 1H).

Ejemplo 1-15

Acido 2-(4-({(1-({(2,4-dimetilfenil)amino]carbonil)-propil)amino]metil}fenoxi)-2-metilpropiónico

25



5

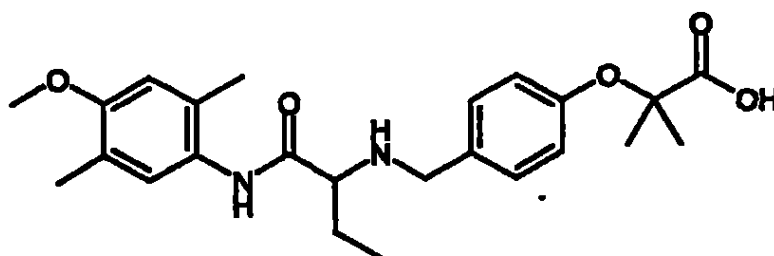
Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 170 mg (0,374 mmol) de 2-(4-((1-((2,4-dimetilfenil)amino)carbonyl)propil)amino)metil}-fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-7) con 0,72 ml (9,35 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de diclorometano obteniéndose 113 mg (72%) del ácido 2-(4-((1-((2,4-dimetilfenil)amino)carbonyl)-propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico.

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (t, 3H); 1,53 (d, 6H); 1,95 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,67 (s ancho, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 6,61 (d, 2H); 6,82 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 9,53 (s ancho, 1H).

20 **Ejemplo 1-16**

Acido 2-(4-((1-([4-metoxi-(2,5-dimetilfenil)amino]-carbonyl)propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico

68



5

Análogamente a la descripción del Ejemplo 1-9 se hicieron reaccionar 115 mg (0,237 mmol) de 2-(4-((1-((4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino)carbonyl)propil)amino)-metil}fenoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo (Ejemplo 1-8) con 0,46 ml (5,93 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de diclorometano obteniéndose 100 mg (93%) del ácido 2-(4-((1-((4-metoxi-(2,5-dimetilfenil)amino)carbonyl)-propil)amino)metil}fenoxi)-2-metilpropiónico.

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H); 1,55 (d, 6H); 1,97 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 3,75 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,64 (d, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,65 (s, 1H); 9,38 (s ancho, 1H).

20 Compuestos de partida II

Ejemplo II-1

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[(4-bromofenil)tio]-2-metil-propanoico

Se disolvieron 4-bromotiofenol (100 g) y 2-bromoisobutirato de t-butilo (118 g) en 1 l de etanol y se

25

mezclaron con 29 g de KOH. Se agitó durante 2 h a reflujo, se enfrió y se eliminó el KBr por filtración. El filtrado se concentró y se cristalizó en n-hexano. Se obtuvieron 93,6 g de sólido incoloro.

5 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,48 (s, 15H); 7,38 (m, 4H).

Ejemplo II-2

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[(4-formilfenil)tio]-2-metil-propanoico

Se disolvió 1 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido
10 2-[(4-bromofenil)tio]-2-metil-propanoico en 20 ml de THF y se mezcló con 189 ml (3,02 mmol) de sol. de n-butil-litio en hexano. Directamente después de esto se mezcló con 0,46 ml de dimetilformamida, se calentó a temperatura ambiente y se agitó después durante 1 h. La reacción se
15 interrumpió adicionando 1 ml de HCl 1 N, se concentró y se suspendió en acetato de etilo. Se agitó con sol. sat. de NaHCO₃ así como con sol. de NaCl y se secó (MgSO₄). La purificación cromatográfica (diclorometano) proporcionó 550 mg de aceite amarillo claro.

20 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,86 min ([M+H]⁺ = 281).

Ejemplo II-3

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

25 Se dispusieron 550 mg de éster 1,1-dimetiletílico del

ácido 2-[(4-formilfenil)tio]-2-metil-propanoico con 381 mg de furfurilamina en 100 ml de metanol y se mezclaron con 1 ml de ácido acético glacial. Se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se calentó a ebullición brevemente y se mezcló entonces a 0°C a porciones con 493 mg de cianoborohidruro sódico. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcló con HCl 1 N y se dejó agitando durante 30 min. Entonces se ajustó básicamente con sol. de Na₂CO₃ y se extrajo 2 x con acetato de etilo. La fase org. se lavó (sol. sat. de NaCl) y se secó (MgSO₄). La concentración y purificación cromatográfica (diclorometano/acetato de etilo 10+1) proporcionó 430 mg de un aceite incoloro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,42 (s, 15H); 3,79 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 6,15 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H).

Ejemplo II-4

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se disolvieron 5,4 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 270 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 2,27 g de trietilamina así como 3,74 g de bromoacetato de etilo y 14,85 g de yoduro de tetra-n-

butilamonio. Se agitó durante 48 h a 90°C, se enfrió y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase org. se separó y se lavó dos veces con sol. sat. de NaCl. El secado (MgSO₄), concentración y purificación cromatográfica (ciclohexano/acetato de etilo 5+1) proporcionó 6,4 g de un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,28 (t, 3H, J = 8,7 Hz); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 15H); 3,32 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,84 (s, 2H); 4,15 (q, J = 8,7 Hz); 6,17 (m, 1H); 6,30 (m, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H).

Ejemplo II-5

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-carboximetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se dispusieron 192 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 5 ml de etanol y se mezclaron con 0,4 ml de NaOH 1 N. Se agitó durante 1 h a 80°C. Tras control por TLC (CH₂Cl₂/metanol = 10+1) se enfrió, se concentró y el residuo se disolvió en un poco de agua. Se acidificó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron 2 x con agua y 2 x con sol. sat. de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Se concentró, se aplicó sobre gel de sílice y se purificó por

cromatografía de resolución rápida en CH_2Cl_2 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /metanol 50+1 $\rightarrow$ 25+1. Se obtuvieron 132 mg de un aceite incoloro que solidifica alato vacío.

RMN- ^1H (DMSO, 200 MHz): 1,32 (s, 9H,); 1,39 (s, 6H);
5 3,18 (s, 2H); 3,22 (s, 2H); 3,23 (s, 2H); 6,12 (m, 1H);
6,40 (m, 1H); 7,34 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,50 (d, 2H, J =
9,0 Hz); 7,59 (m, 1H); 12,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo II-6

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-
10 furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se disolvieron 4,0 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-(2-aminoetil)fenil]tio]-2-metil-propanoico
[(P.J. Brown y col., *J. Med. Chem* 42, 3785-88 (1999))] en
100 ml de metanol y se mezclaron con 2,6 g de furfural. Se
15 añadieron 9,3 ml de ácido acético glacial y se calentó a
ebullición brevemente (10 min). Entonces se enfrió a 0°C
y se añadieron a porciones 4,25 g de cianoborohidruro
sódico. Entonces se agitó durante la noche a temperatura
ambiente. Se mezcló con HCl 1 N hasta reacción ácida y se
20 agitó durante 30 min. Se concentró algo y se ajustó
básicamente con sol. sat. de NaHCO_3 . Entonces se extrajo
dos veces con acetato de etilo, los extractos se lavaron
(sol. sat. de NaCl), se secaron y se concentraron. La
purificación cromatográfica (diclorometano/metanol 15+1)
25 proporcionó 2,4 g del compuesto del título como aceite

incoloro.

R_f (diclorometano/metanol 10+1) = 0,57.

Ejemplo II-7

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(2-
5 etoxi-2-oxoetil) (2-furanilmetil) amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico

Se disolvieron 2,4 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(2-furanilmetil) amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico con 1,5 g de bromoacetato de etilo, 0,97
10 g de trietilamina y 7,08 g de yoduro de tetra-n-
butilamonio en 100 ml de tetrahidrofurano y se calentaron
a reflujo durante la noche. Se mezcló con acetato de etilo
y agua y se agitó con agua y sol. sat. de NaCl. La
concentración y cromatografía (éter de petróleo/acetato de
15 etilo 10+1) proporcionó 1,38 g del compuesto del título.

RMN- ^1H (DMSO, 200 MHz): 1,18 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz);
1,37 (s, 15H); 2,77 (m, 4H); 3,32 (s, 2H); 3,81 (s, 2H);
4,06(q, 2H, $J = 7,8$ Hz); 6,21 (m, 1H); 6,34 (m, 1H); 7,16
(d, 2H, $J = 9,6$ Hz); 7,32 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz); 7,58 (m,
20 1H).

Ejemplo II-8

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-
[(carboximetil) (2-furanilmetil) amino]etil]fenil]tio]-2-
metil-propanoico

25 Se mezcló 1 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido

74

2-[[4-[2-[(2-etoxi-2-oxoetil)(2-furanilmetil)amino]etil]-
fenil]tio]-2-metil-propanoico con 6,5 ml de NaOH en 10 ml
de etanol. Se agitó durante 1 h a 80°C, se concentró, se
disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N. La extracción
5 por tres veces con acetato de etilo y la cromatografía
(diclorometano/metanol 5+1) proporcionó 744 mg como aceite
incoloro.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz): 1,36 (s, 15H); 2,75 (m, 4H);
3,20 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 6,18 (m, 1H); 6,88 (m, 1H);
10 7,12 (d, 2H, J = 9,5 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 9,5 Hz); 7,56
(m, 1H).

Ejemplo II-9

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[(2-
metoxietil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

15 Se dispusieron 7,9 g de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[(4-formilfenil]tio]-2-metil-propanoico con 4,23
g de metoxietilamina en 100 ml de metanol y se mezclaron
con 19 ml de ácido acético. Se agitó durante 15 min a TA,
se calentó a ebullición brevemente y se mezcló entonces a
20 0°C a porciones con 8,9 g de cianoborodihuro sódico. Tras
agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcló
con HCl 1 N y se dejó agitar durante 30 min. Entonces se
ajustó básicamente con solución de carbonato sódico y se
extrajo 2 x con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó
25 con solución sat. de sal común y se secó sobre sulfato

75

magnésico. La concentración y purificación cromatográfica proporcionó 5,6 g (58%) de un aceite incoloro.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,45 (m, 3H, CH₂ + NH), 3,37 (s, 3H), 3,88 (s, 2H),
5 7,25-7,52 (m, 4H).

Ejemplo II-10

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-(5-metilfuranometil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se dispusieron 8,0 g de éster 1,1-dimetiletílico del
10 ácido 2-[(4-formilfenil]tio]-2-metil-propanoico con 6,3 g de 5-metil-2-furanometanoamina en 100 ml de metanol y se mezclaron con 16 ml de ácido acético. Se agitó durante 15 min a TA, se calentó a ebullición brevemente y se mezcló entonces a 0°C a porciones con 5,7 g de cianoborodrihuro
15 sódico. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcló con HCl 1 N y se dejó agitar durante 30 min. Entonces se ajustó básicamente con solución de carbonato sódico y se extrajo 2 x con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución sat. de sal común y se
20 secó sobre sulfato magnésico. La concentración y purificación cromatográfica proporcionó 4,8 g (45%) de un aceite incoloro que tendía a descomponerse y que se almacenó a -25°C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 15H), 1,72 (s, 1H, NH), 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,88

4
4
4

76

(m, 1H), 6,03 (m, 1H), 7,28 (dd, 2H, $J = 11$ Hz), 7,45 (m, 2H, $J = 11$ Hz)).

Ejemplo II-11**2-Bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-acetamida**

- 5 Se disolvieron 117 g de trietilamina y 140 g de 2,4-dimetilanilina en 2 l de cloruro de metileno y se mezclaron con una solución de 233 g de bromuro de alfa-bromoacetilo en 400 ml de cloruro de metileno a 15°C como máximo en el transcurso de 30 min enfriando con hielo.
- 10 Tras 30 min de tiempo de reacción se filtró con succión el precipitado, se disolvió el residuo en 3 l de cloruro de metileno, se juntó con el filtrado y se lavó dos veces con 2 l de agua así como con 2 l de solución sat. de sal común. Se secó sobre sulfato sódico, se filtro con
- 15 succión, se concentró y se cristalizó el residuo en etanol. Se obtuvieron 193 g del compuesto del título.

Ejemplo II-12**2-Bromo-N-(2,4-diclorofenil)-acetamida**

- Este compuesto se preparó análogamente al Ejemplo II-11 a partir de 4,2 g de 2,4-dicloroanilina y 5,76 g de bromuro de bromoacetilo así como 2,89 g de trietilamina en cloruro de metileno. Se obtuvieron 5,9 g (80,4%) del compuesto del título.

R_f (diclorometano) : 0,38

- 25 EM (EI pos.) : $M^+ = 283$

Ejemplos de realización 2**Ejemplo 2-1**

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Método a) :

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 89 mg de hidroxibenzotriazol, 249 ml de trietilamina, 82 mg de 2,4-dimetilanilina y 131 mg de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 200 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,87 min ([M+H]⁺ = 523).

Método b) :

Se disolvieron 1,5 g de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[(2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo II-3) y 1,1 g de 2-bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-acetamida (Ejemplo II-9) en 20 ml de DMF y

se mezclaron con 0,4 g de hidrogenocarbonato sódico. Se calentó durante la noche a 90°C, se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 10:1 y 5:1). Se obtuvieron 2,1 g del compuesto del
5 título.

Ejemplo 2-2

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

10 Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2,4,6-trimetilanilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-
15 dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
20 (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 210 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 5,32 min ([M+H]⁺ = 537).

Ejemplo 2-3

25 Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[(2,5-dimetil-

4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-
metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-
5 etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de
hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2,5-
dimetil-4-metoxianilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-
dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en
5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura
10 ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol.
sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron
(MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
(diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 190
mg de un aceite viscoso.

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 4,90 min ([M + H]⁺ = 552).

Ejemplo 2-4

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-
metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-
20 metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 250 mg de éster 1,1-dimetiletílico del
ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-
etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 90 mg de
hidroxibenzotriazol, 250 ml de trietilamina, 80 mg de 2-
25 metil-4-metoxianilina y 130 mg de clorhidrato de N'-(3-

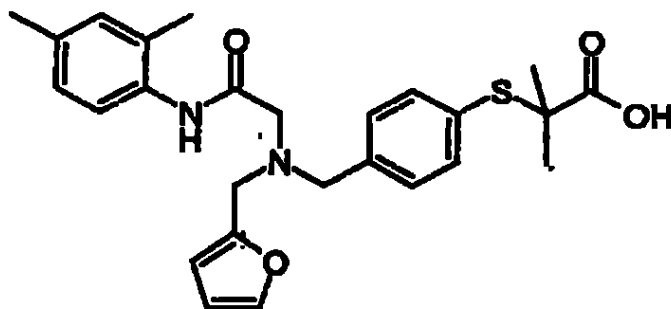
dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron
5 (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 25+1). Se obtuvieron 190 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 4,69 min ([M+H]⁺ = 538).

10 **Ejemplo 2-5**

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

15



20

Se disolvieron 90 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar con 0,1 ml
25 de ácido trifluoroacético. Tras 4 h de agitación a

81

temperatura ambiente se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 100+1). Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título como espuma sólida.

5 R_f (diclorometano/metanol 10+1) = 0,3

RMN- 1H (400 MHz, D_6 -DMSO) : δ = 1,34 (s, 6H, CH_3),
2,16 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,24 (s, 2H, CH_2),
3,76 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 2H, CH_2), 6,38-6,40 (m, 2H, 2x
furanil-H), 6,93-6,95 (d, 2H, Ar-H), 7,0 (s, 1H, Ar-H),
10 7,38-7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,60-7,61 (m, 1H, furanil-H),
9,14 (s, 1H, NH).

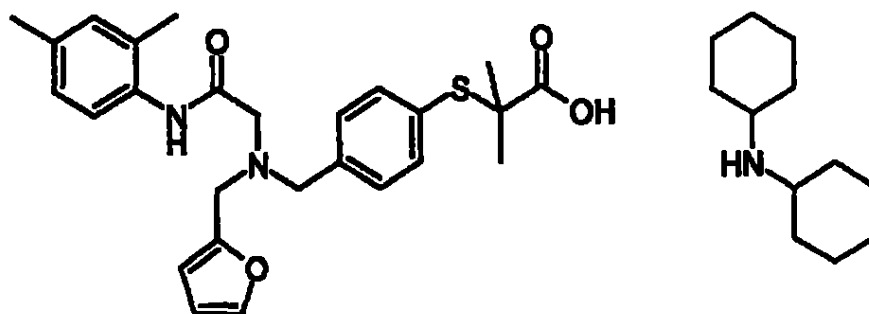
EM (ESI pos.): m/z = 467 ($[M+H]^+$), m/z = 489 ($[M+Na]^+$)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 3,76 min ($[M+H]^+ = 467$).

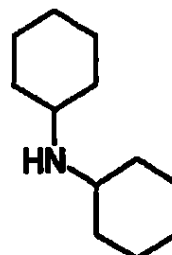
15 Ejemplo 2-5a

Sal de dicitclohexilamonio del ácido 2-[[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

20



25

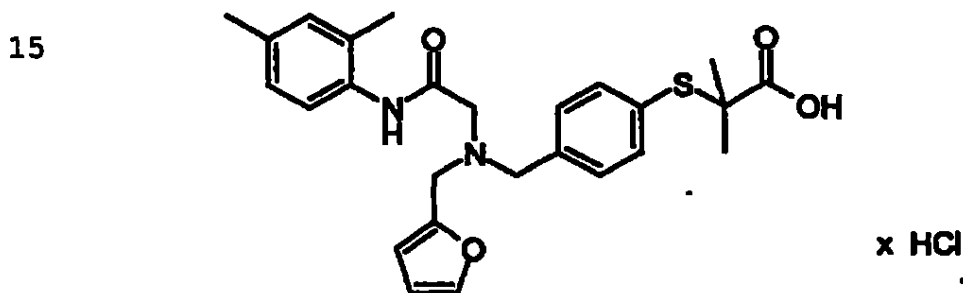


Se disolvieron 500 mg de ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo 2-5) en 500 mg de acetonitrilo y se adicionaron 194 mg de dicicclohexilamina. Se añadió agua y se destiló parte del acetonitrilo hasta turbiedad y se liofilizó. Se obtuvieron 445 mg de un polvo.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): $R_t = 3,76$ min ($[M + H]^+ = 467$).

10 **Ejemplo 2-5b**

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico



20 Se disolvieron 1,20 g de ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propanoico (Ejemplo 2-5) en 100 ml de acetato de etilo caliente y se mezcló con HCl/dietiléter 1 N hasta turbiedad. Los cristales que se
25 formaron se filtraron con succión y se lavaron con éter

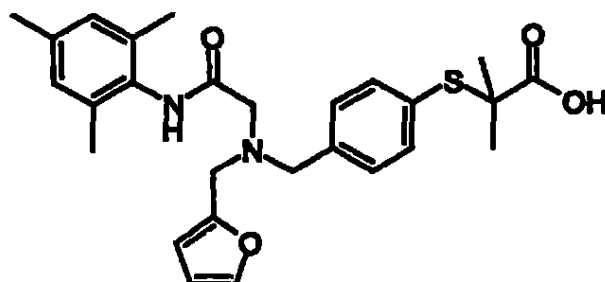
seco. Se obtuvo 1 g del compuesto del título.

P.f. : 155°C (de etanol/dietiléter)

Ejemplo 2-6

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico

10



Se disolvieron 210 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 4 h de agitación a temperatura ambiente se concentró y se purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1). Se obtuvieron 187 mg del compuesto del título como espuma sólida.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,42 (s, 6H); 2,04 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 3,58 (s ancho, 2H); 4,05 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 6,55 (m, 2H); 6,87 (s, 2H); 7,48 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,51 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,72 (m, 1H); 9,40 (s ancho,

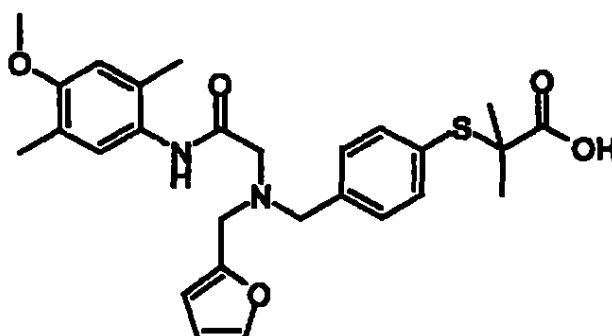
25

1H).

Ejemplo 2-7

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-
2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Se disolvieron 190 mg de éster terc-butílico del
ácido 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-
15 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron
reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 20 h
de agitación a temperatura ambiente se concentró y se
purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1).
20 Se obtuvieron 166 mg del compuesto del título como espuma
sólida.

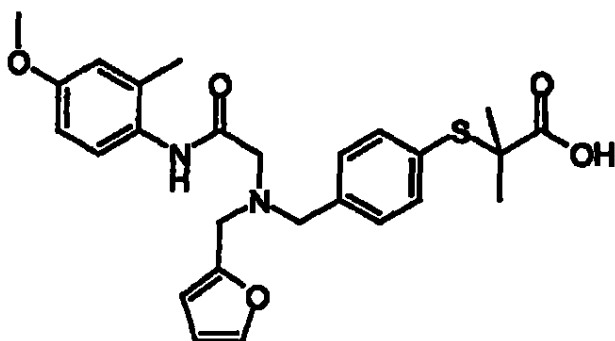
RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,39 (s, 6H); 2,08 (s, 3H);
2,11 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,00 (s ancho, 4H); 6,48 (m,
1H); 6,51 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,48 (m,
25 4H); 7,72 (m, 1H); 9,35 (s ancho, 1H); 12,65 (s ancho,

1H).

Ejemplo 2-8

Acido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Se disolvieron 200 mg de éster 'terc-butílico del
ácido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-
15 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico en 5 ml de diclorometano y se hicieron
reaccionar con 1 ml de ácido trifluoroacético. Tras 20 h
de agitación a temperatura ambiente se concentró y se
purificó cromatográficamente (diclorometano/metanol 50+1).
20 Se obtuvieron 174 mg del compuesto del título como espuma
sólida.

RMN-¹H (DMSO, 200 MHz) : 1,38 (s, 6H); 2,12 (s, 3H);
3,7 (s, 3H); 3,80 (s ancho, 2H); 4,00 (s ancho, 2H); 6,45
(m, 1H); 6,55 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,25
25 (m, 1H); 7,48 (m, 4H); 7,71 (m, 1H); 9,37 (s ancho, 1H);

12,65 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2-9

Ester terc-butílico del ácido 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

Se mezclaron 104 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 36 mg de hidroxibenzotriazol, 0,1 ml de trietilamina, 29 mg de 2,4-dimetilanilina y 53 mg de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente (diclorometano/acetato de etilo 5 + 1). Se obtuvieron 190 mg de un aceite viscoso.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): R_t = 5,3 min ([M+H]⁺ = 537).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) : 1,38 (s, 9H); 1,40 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,82 (m, 4H); 3,32 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 6,22 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,05 (d, 2H, J = 10,0 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 10,0 Hz), debajo: (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 8,95 (s ancho, 1H); 12,60 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2-10

Ester terc-butilico del ácido 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

5 Se mezclaron 98 mg de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[2-[(carboximetil)(2-furanilmetil)amino]-etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico junto con 33 mg de hidroxibenzotriazol, 0,09 ml de trietilamina, 34 mg de 2,5-dimetil-4-metoxianilina y 49 mg de clorhidrato de N'-
10 (3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida y se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se extrajo con NaOH 1 N, HCl 1N, agua y sol. sat. de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se purificaron cromatográficamente
15 (diclorometano/acetato de etilo 5+1). Se obtuvieron 48 mg de un aceite viscoso.

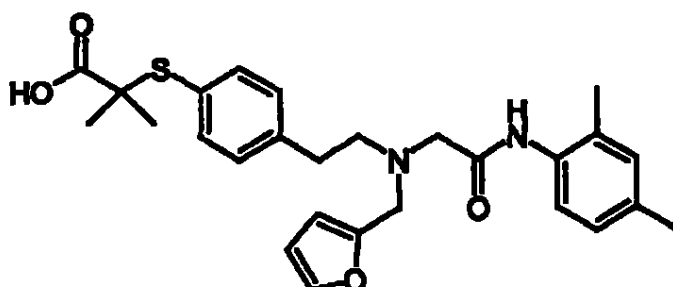
TLC: R_f = 0,65 (diclorometano/acetato de etilo 10+1).

Ejemplo 2-11

Acido 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

20

88



5

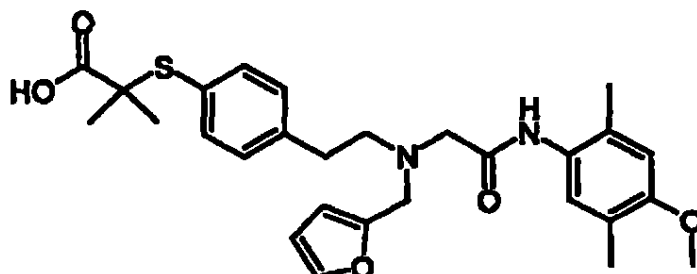
Se disolvieron 38 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[4-[[2-[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico en 10 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 0,27 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se eliminó el tolueno y se cromatografió el residuo (diclorometano/metanol 10+1). Se obtuvieron 33 mg de aceite incoloro.

15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): $R_t = 3,38$ min ($[M+H]^+ = 481$).

Ejemplo 2-12

Acido 2-[[4-[[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-etil]fenil]tio]-2-metil-propanoico

20



25

89

Se disolvieron 30 mg de éster terc-butílico del ácido 2-[[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]etil]fenil]tio]-2-metilpropanoico en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 5 0,20 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se eliminó el tolueno y se cromatografió el residuo (diclorometano/metanol 10+1). Se obtuvieron 27 mg de aceite que oscurecía al aire.

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
10 (gradiente): $R_f = 3,78$ min ($[M+H]^+ = 511$).

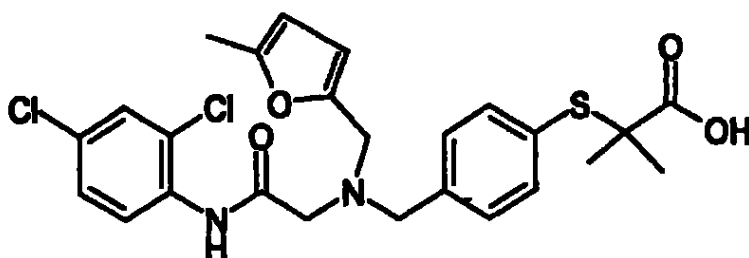
RMN- 1H (DMSO, 200 MHz) : 1,35 (s, 9H); 2,05 (s, 3H),
2,10 (s, 3H); 2,82 (m, 4H); 3,25 (s, 2H); 3,72 (s, 3H);
3,82 (s, 2H); 6,33 (m, 1H); 6,72 (m, 1H); 7,15 (d, 2H, J
= 9,8 Hz); 7,24 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), debajo: (m, 1H); 7,62
15 (m, 1H); 8,88 (s ancho, 1H); 12,55 (s ancho, 1H).

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de ejemplo:

Ejemplo 2-13

Acido 2-metil-2-[[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2,4-diclorofenil)amino]etil]amino]metil]-
20 fenil]tio]-propanoico

5



Rendimiento: 343 mg (68%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
 2,19 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 2H, CH₂),
 10 3,83 (s, 2H, CH₂), 4,30 (s a, 1H, COOH), 5,85 (m, 1H,
 furanil-H), 6,16 (m, 1H, furanil-H), 7,18-7,49 (m, 6H, Ar-
 H), 8,30 (m, 1H, Ar-H), 9,68 (s, 1H, NH).

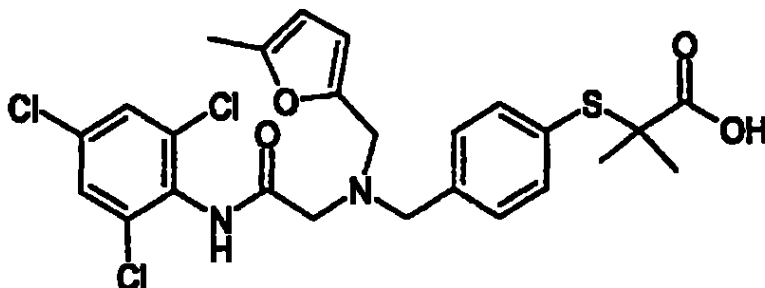
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): R_t = 3,42 min ([M+H]⁺ = 521).

15

Ejemplo 2-14

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 oxo-2-[(2,4,6-triclorofenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

20



25

Rendimiento: 90 mg (36%)

91

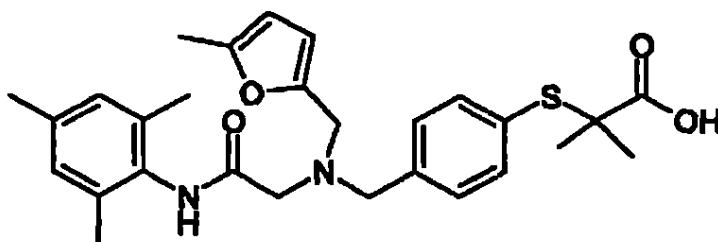
RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ = 1,53 (s, 6H, 2x CH₃),
 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 2H, CH₂), 4,25 (s, 2H, CH₂),
 4,28 (s, 2H, CH₂), 5,95 (m, 1H, furanil-H), 6,49 (m, 1H,
 furanil-H), 7,35 (s, 2H, Ar-H), 7,38-7,51 (m, 4H, Ar-H),
 5 9,51 (s, 1H, NH).

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): R_t = 3,05 min ([M+H]⁺ = 555).

Ejemplo 2-15

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 10 oxo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

15



Rendimiento: 46 mg (26%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 20 (gradiente): R_t = 4,18 min ([M+H]⁺ = 494).

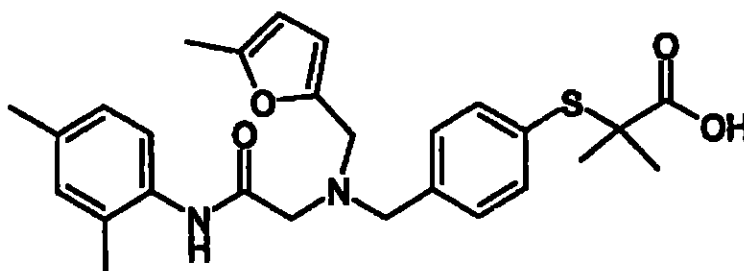
Ejemplo 2-16

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
 oxo-2-[(2,4-dimetilfenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

25

92

5



Rendimiento: 183 mg (41%)

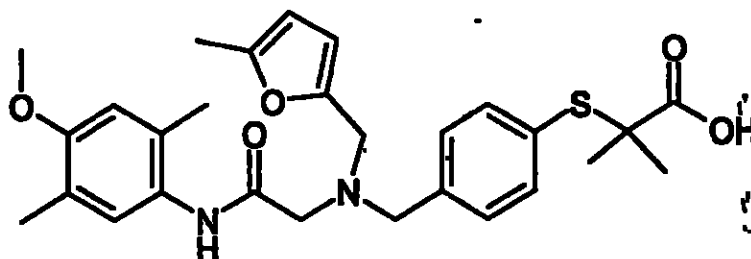
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,80$ min ($[M+H]^+ = 481$).

10

Ejemplo 2-17

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2,5-dimetil-4-metoxifenil)amino]etil]amino]metil]-fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 149 mg (67%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 4,10$ min ($[M+H]^+ = 511$).

Ejemplo 2-18

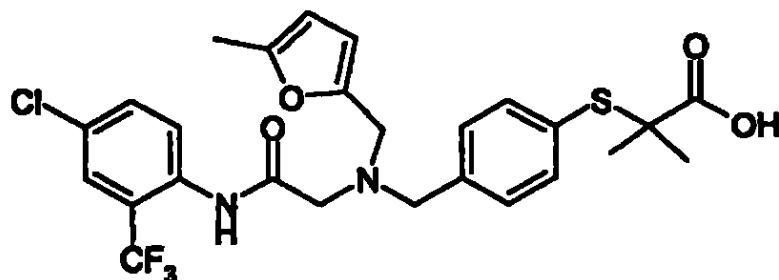
Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(4-cloro-2-trifluorometilfenil)amino]etil]amino]-

25

93

metil]fenil]tio]-propanoico

5



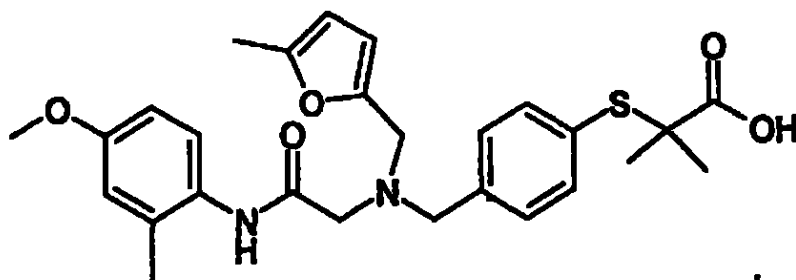
Rendimiento: 63 mg (22%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 10 (gradiente): $R_t = 3,48$ min ($[M+H]^+ = 555$).

Ejemplo 2-19

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)methyl][2-oxo-2-[(4-metoxi-2-metilfenil)amino]etil]amino]-metil]fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 24 mg (18%)

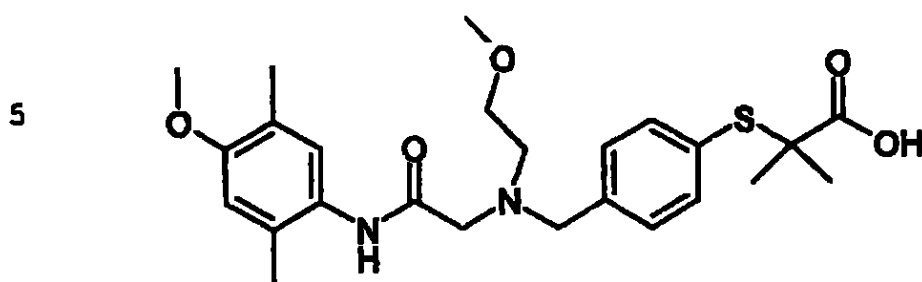
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): $R_t = 2,59$ min ($[M+H]^+ = 497$).

Ejemplo 2-20

25 Acido 2-metil-2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetil-4-metoxi-

94

fenil)amino]-2-oxoetil] (2-metoxietil)amino]metil]fenil]-
tio]-2-metil-propiónico

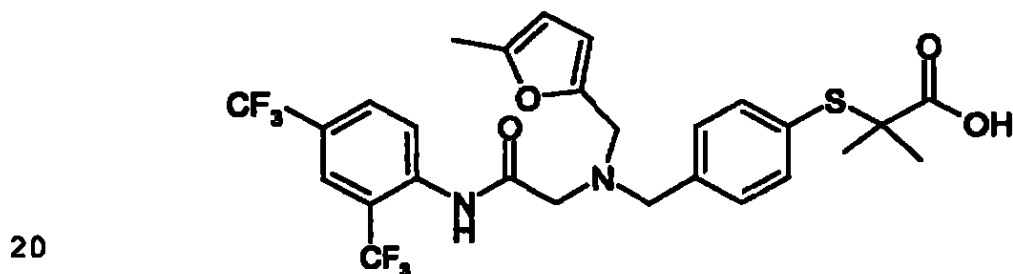


Rendimiento: 60 mg (60%)

10 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,15$ min ($[M+H]^+ = 475$).

Ejemplo 2-21

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-
oxo-2-[(2,4-bis(trifluorometilfenil)amino]etil]amino]-
15 metil]fenil]tio]-propanoico

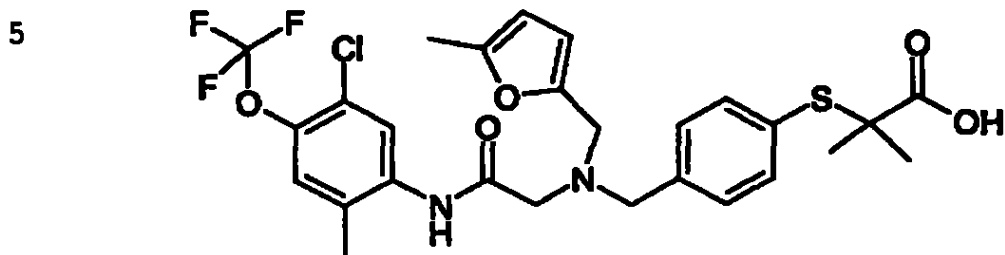


Rendimiento: 16 mg (20%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 3,59$ min ($[M+H]^+ = 589$).

25 **Ejemplo 2-22**

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2-metil-4-trifluorometoxi-5-clorofenil)amino]-etil]amino]metil]fenil]tio]-propanoico



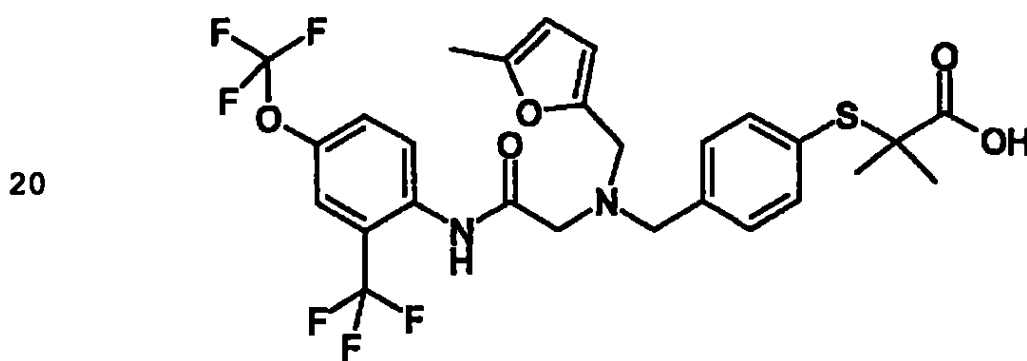
10 Rendimiento: 89 mg (81%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 3,36$ min ($[M+H]^+ = 585$).

Ejemplo 2-23

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(2-trifluorometil-4-trifluorometoxifenil)amino]-etil]amino]metil]fenil]tio]-propanoico

15



Rendimiento: 22 mg (34%)

25 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua

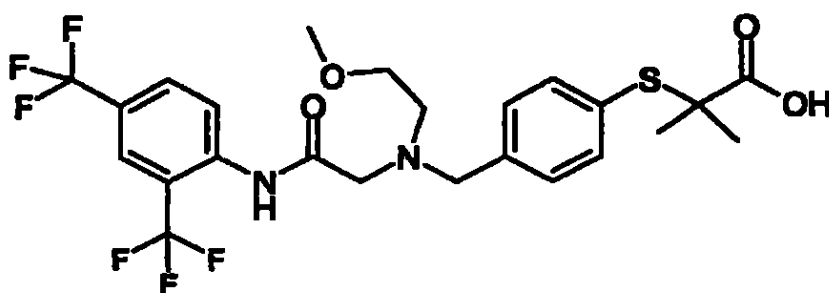
96

(gradiente): $R_t = 3,52 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 605$).

Ejemplo 2-24

Acido 2-[[4-[[[(2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-
2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



Rendimiento: 26 mg (20%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua

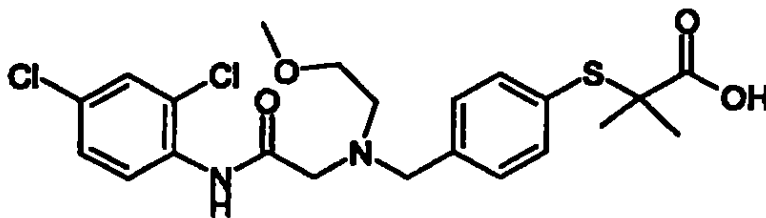
(gradiente): $R_t = 3,05 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 553$).

15

Ejemplo 2-25

Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-diclorofenil]amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
propanoico

20



Rendimiento: 61 mg (27%).

25

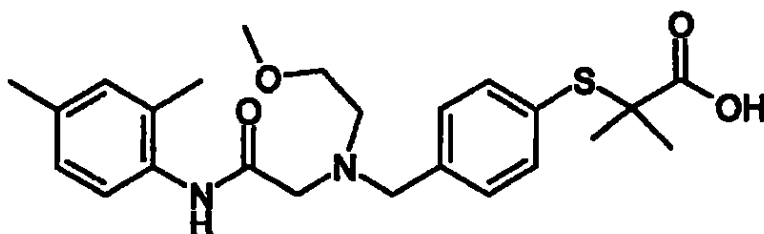
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,38$ (s, 6H, 2x CH_3),

2,82 (m, 2H, CH₂), 3,23 (s, 3H, OMe), 3,32 (s, 2H, CH₂),
3,50 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 2H, CH₂), 5,28 (s, 1H, COOH),
7,15-7,48 (m, 6H, Ar-H), 8,35 (m, 1H, Ar-H), 9,90 (s, 1H,
NH).

5 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 2,76 min ([M + H]⁺ = 485).

Ejemplo 2-26

Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-dimetilfenil]amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
10 propanoico



15

Rendimiento: 50 mg (75%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
2,15 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me), 3,34 (s, 3H, OMe),
3,40 (m, 2H, CH₂), 3,68 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 2H, CH₂),
20 4,32 (s, 2H, CH₂), 5,40 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H),
7,32-7,52 (m, 7H, Ar-H), 9,00 (s, 1H, NH).

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 2,22 min ([M+H]⁺ = 445).

Ejemplo 2-27

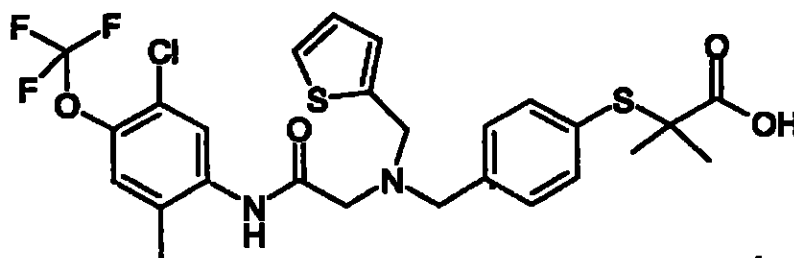
25 Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-

205

98

[(2-metil-4-trifluorometoxi-5-clorofenil)amino]etil]-
amino]metil]fenil]tio]-propanoico

5



Rendimiento: 200 mg (99%)

10

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,50 (s, 6H, 2x CH₃),
2,20 (s, 3H, Me), 3,61 (s, 2H, CH₂), 4,20 (s, 2H, CH₂),
4,48 (s, 2H, CH₂), 5,60 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H),
7,02-7,17 (m, 3H, Ar-H y tienil-H), 7,36 (m, 3H, Ar-H),
7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (s, 1H, Ar-H), 8,88 (s, 1H, NH)

15

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): R_t = 3,40 min ([M+H]⁺ = 587).

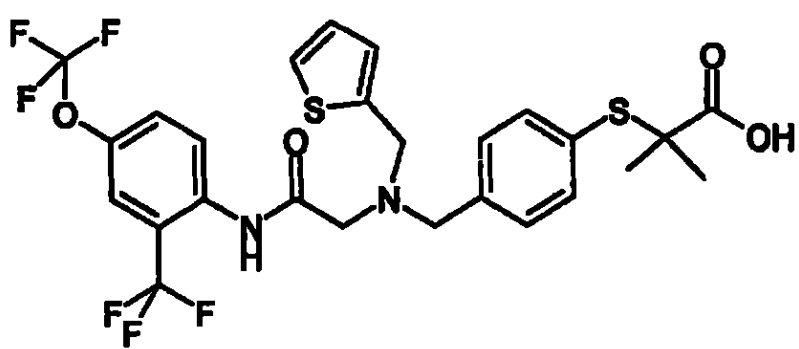
Ejemplo 2-28

20

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-
[(2-trifluorometil-4-trifluorometoxi-fenil)amino]etil]-
amino]metil]fenil]tio]-propanoico

99

5



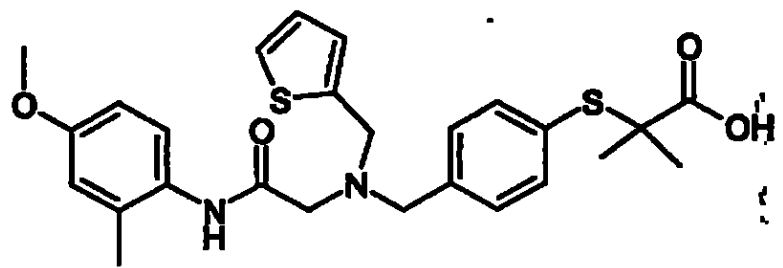
Rendimiento: 80 mg (98%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 10 (gradiente): $R_t = 3,56 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 606$).

Ejemplo 2-29

Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-tiofenil)metil][2-oxo-2-
 [(2-metil-4-metoxi-fenil)amino]etil]amino]metil]-
 fenil]tio]-propanoico

15



20

Rendimiento: 83 mg (83%)

LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
 (gradiente): $R_t = 2,74 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 498$).

Ejemplo 2-30

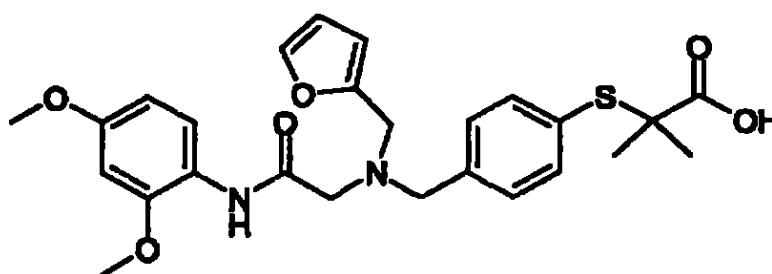
25 Acido 2-metil-2-[[4-[[[(2-furanil)metil][2-oxo-2-

207

100

[(2,4-dimetoxifenil)amino]etil]amino]metil]fenil]tio]-
propanoico

5



Rendimiento: 75 mg (60%)

10

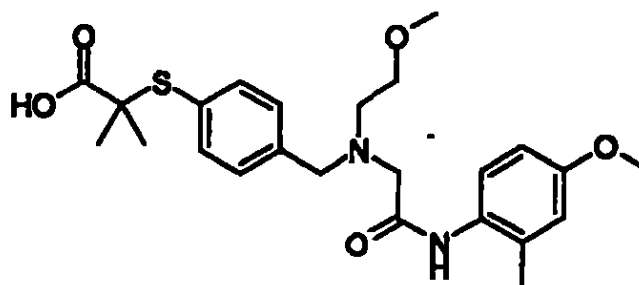
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 4,19$ min ($[M+H]^+ = 499$).

Ejemplo 2-31

Acido 2-[[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-
oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-

15

propanoico



20

Rendimiento: 65% del teórico.

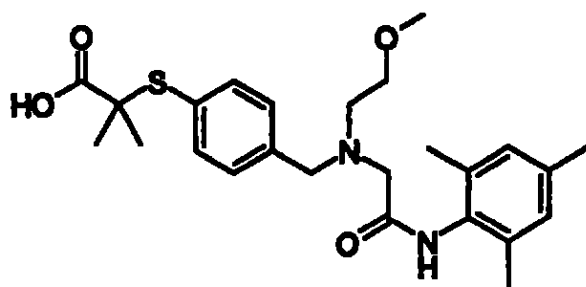
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,51$ (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 2H); 3,65-3,75 (m, 2H);
25 3,77 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 6,67-6,78 (m,

2H); 7,35-7,44 (m, 3H); 7,52 (d, 2H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 2-32

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-
5 propanoico

10



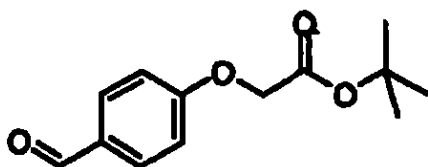
Rendimiento: 89% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 6H); 2,12 (s, 6H); 2,55 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,38-3,54 (m, 2H); 3,65-
15 3,77 (m, 2H); 3,85-3,94 (m, 2H); 4,30-4,45 (m, 2H); 6,67-
6,87 (s, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 8,82 (s a, 1H).

Compuestos de partida III**Ejemplo III-1**

(4-Formilfenoxi)acetato de *terc*-butilo

5



A una solución de 27,50 g (225,18 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído en 200 ml de dioxano se añadieron a
10 temperatura ambiente 31,60 g (281,48 mmol) de *t*-butilato potásico y 52,70 g (270,22 mmol) de bromoacetato de *t*-butilo y se calentó a ebullición durante la noche. Tras adición de 1 l de agua se extrajo con dietiléter, se lavó con solución 1 N de hidróxido sódico, agua y solución saturada
15 de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se eliminó el disolvente por destilación. La cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 20:1 -> 10:1 -> 5:1) proporcionó tras cristalización en pentano el compuesto
20 deseado.

Rendimiento: 31%

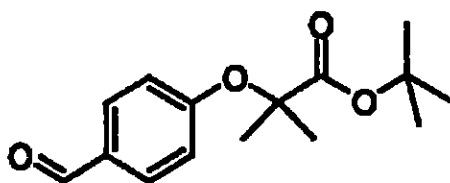
Punto de fusión : 58-60°C

Ejemplo III-2

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

25

103



5 Se disolvieron en 250 ml de N,N-dimetilformamida
 24,42 g (200 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y se mezclaron
 con 27,64 g (200 mmol) de carbonato potásico. Se añadieron
 a 100°C gota a gota 53,55 g (240 mmol) de α-
 bromoisobutirato de t-butilo. Se agitó posteriormente
 10 durante 1 h, se añadieron otros 200 mmol de carbonato
 potásico y 240 mmol de α-bromoisobutirato de t-butilo y
 tras 4 horas a 100°C se mezclaron con 1 l de agua. Tras
 extracción con dietiléter, lavado con solución 1 N de sosa
 caústica y solución saturada de cloruro sódico así como
 15 secado sobre sulfato magnésico se eliminó el disolvente
 por destilación y el residuo se purificó por cromatografía
 de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano →
 ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1 → 5:1) y se
 secó a vacío. Se obtuvo el compuesto deseado en forma de
 20 cristales incoloros con un rendimiento del 42%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,62 (s,
 6H), 6,91 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,88 (s, 1H).

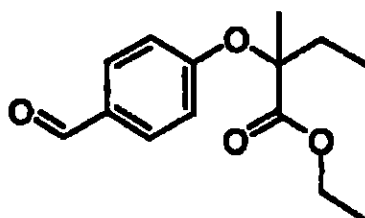
EM (ESI): 265 [M+H]⁺.

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-2 se
 25 obtuvieron:

Ejemplo III-3

2-(4-Formilfenoxi)-2-metilbutanoato de etilo

5



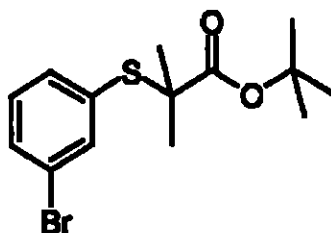
Rendimiento: 11,71%

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,90-2,20 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,85 (s, 1H).

EM (ESI): 265 [M+H]⁺, 273 [M+Na]⁺.**Ejemplo III-4**

2-[(3-Bromofenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-butilo

20



Rendimiento: 87%

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 7,14-7,28 (m, 1H), 7,39-7,53 (m, 2H), 7,67 (t, 1H).

EM (DCI/NH₃): 348 [M+NH₄]⁺.

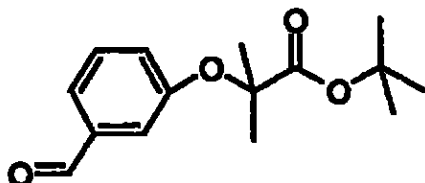
25

Ejemplo III-5

105

2-(3-Formilfenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

5



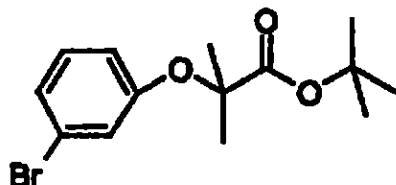
Rendimiento: 35%

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 1,61 (s, 6H), 7,14 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,45-
10 5,52 (m, 1H).

EM (DCI/NH₃): 282 [M+NH₄⁺].**Ejemplo III-6**

2-(3-Bromofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

15

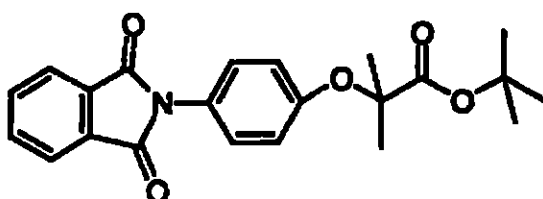


Rendimiento: 21%

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 6,74-6,83 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H).
20

EM (DCI/NH₃): 332 [M+NH₄⁺].**Ejemplo III-7**

2-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenoxi]-
25 2-metilpropanoato de terc-butilo



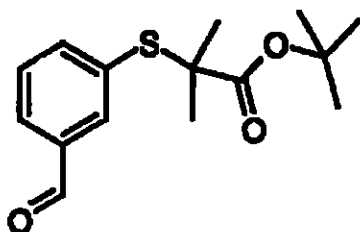
5

Rendimiento: 24%

Punto de fusión: 142-143°C

Ejemplo III-8

2-[(3-Formilfenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de
10 terc-butilo



15

Se disolvieron a -78°C 30,00 g (90,56 mol) del
compuesto del Ejemplo III-4 en tetrahidrofurano y se
mezclaron con 36,2 ml de una solución 2,5 M de n-butil-
litio en hexano. A continuación se añadieron 13,94 ml
20 (181,12 mmol) de N,N-dimetilformamida. Tras 30 min se
calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.
Se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, se eliminó el
disolvente por destilación y el residuo se extrajo con
acetato de etilo, se lavó con solución saturada de
25 hidrogenocarbonato sódico y de cloruro sódico y

seguidamente se secó sobre sulfato magnésico. Tras cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano) se purificó el compuesto deseado por NP-HPLC (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtuvo con un 5 rendimiento del 10%.

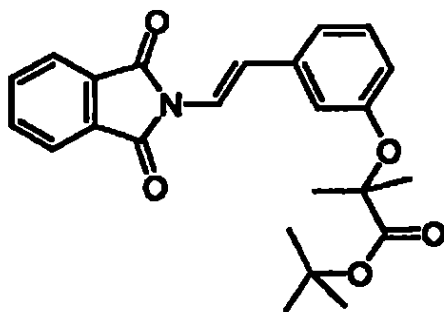
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 7,50 (t, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 10,00 (s, 1H).

EM (DCI/NH₃): 298 [M+NH₄⁺].

10 Ejemplo III-9

2-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-11)etenil]fenoxi}-2-metil-propanoato de terc-butilo

15



Se calentaron a 130°C en un autoclave 14,93 g (47,37 20 mmol) del compuesto del Ejemplo III-6, 10,25 g (59,21 mmol) de vinilftalimida, 0,39 g (1,27 mmol) de tris-*o*-tolilfosfina, 0,07 (0,32 mmol) y 21,78 g (215,23 mmol) de trietilamina. Tras añadir agua/metanol se filtró con succión el precipitado y se cristalizó en 25 ciclohexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 66%

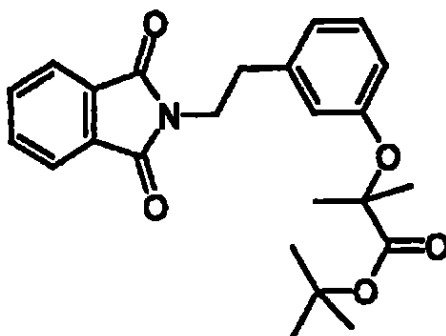
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,80-8,00 (m, 4H).

5 EM (DCI/NH₃): 425 [M+NH₄⁺].

Ejemplo III-10

2-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-
11)etil]fenoxi}-2-metil-propanoato de terc-butilo

10



15

Se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofurano 15,00 g (36,81 mmol) del compuesto del Ejemplo III-9 y se agitaron durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a presión normal en presencia de una suspensión de 2,0 g (2,16 mmol) de catalizador de Wilkinson en 40 ml de etanol. La cromatografía de resolución rápida por dos veces en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 10:1 -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 5:1 y ciclohexano -> ciclohexano/diclorometano -> diclorometano) proporcionó el
25 compuesto deseado con un rendimiento del 64%.

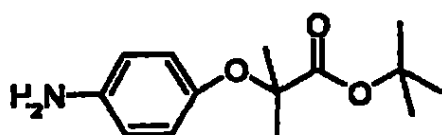
109

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,62-7,76 (m, 2H), 7,77-7,89 (m, 2H).

5 EM (ESI): 432 [M+Na⁺], 841 [2M+Na⁺].

Ejemplo III-11

2-(4-Aminofenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo



10

Se disolvieron en 25 ml de etanol 18,88 g (49,50 mmol) del compuesto del Ejemplo III-7 y se calentaron durante 2 h a ebullición con 12,04 ml (247,49 mmol) de hidrato de hidracina y a continuación durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó, se lavó con etanol, el filtrado se concentró y a continuación se diluyó con 1 l de dietiléter. Esta solución se lavó con solución 1 N de hidróxido sódico y saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. Tras eliminar el disolvente se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 87%.

15

20

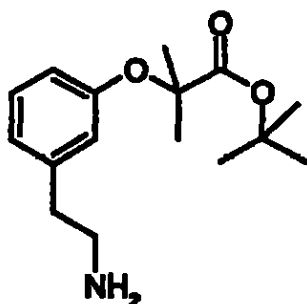
Punto de fusión: 87-88°C.

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-11 se
25 obtuvo:

Ejemplo III-12

2-[3-(2-Aminoetil)fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-butilo

5



10

Rendimiento: 70%

RMN-¹H (200 MHz, ClCl₃): δ = 1,31 (s ancho, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 6,64-6,75 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

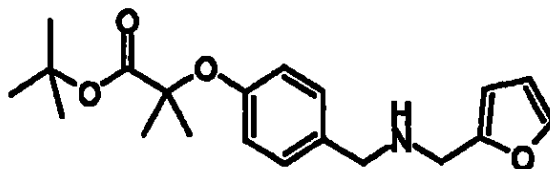
EM (EI): 279 [M⁺].

15

Ejemplo III-13

2-(4-((2-Furilmetil)amino)metil)fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-butilo

20



Se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente en 350 ml de 1,2-diclorometano 20,00 g (75,67 mmol) del compuesto del Ejemplo III-2 y 7,35 g (75,67 mmol) de

111

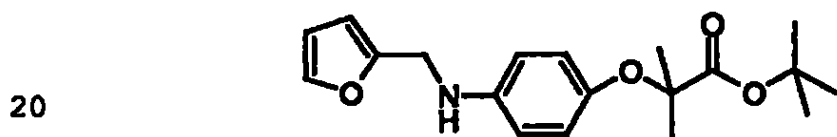
furfurilamina con 24,06 g (113,50 mmol) de acetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Tras secado de la fase orgánica sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 2:1). El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 72%.

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,61 (s ancho, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,26-6,36 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H).

EM (ESI): 346 [M+H⁺].

15 **Ejemplo III-14**

2-{4-[(2-Furilmetil)amino]fenoxi}-2-metilpropanoato de terc-butilo



Se disolvieron en 80 ml de 1,2-diclorometano 4,79 g (19,06 mmol) del compuesto del Ejemplo III-11 y 1,83 g (19,06 mmol) de furfural y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente en presencia de 6,06 g (28,59 mmol)

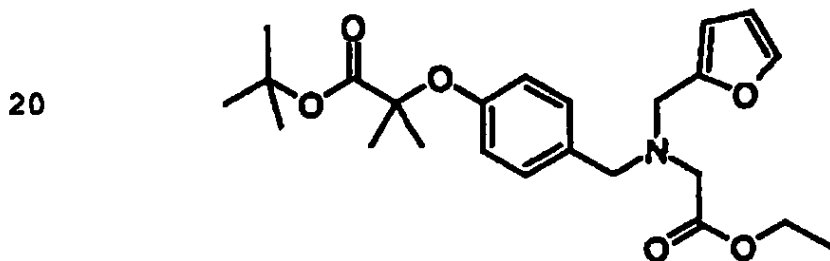
de acetoxiborohidruro sódico. La solución de reacción se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Tras secado de la fase orgánica sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por
5 destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 2:1) y mediante NP-HPLC (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 79%.

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,50-6,61 (m, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H).

EM (DCI/NH₃): 332 [M+H⁺], 349 [M+NH₄⁺].

15 **Ejemplo III-15**

2-[4-[[(2-Etoxí-2-oxoetil) (2-furanílmétíl) amino]-
metíl]fenoxí]-2-metíl-propanoato de terc-butílo



Se dispusieron en 200 ml de tetrahidrofurano 18,14
25 g (52,50 mmol) del compuesto del Ejemplo III-13, 11 ml de

113

triethylamina y 1,10 g (2,97 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, se mezclaron con 8,77 ml (78,75 mmol) de bromoacetato de etilo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente así como 2 horas a 60°C. A
5 continuación se mezcló con agua y acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y tras eliminación del disolvente el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 4:1 ->
10 ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 5:1). El rendimiento del compuesto deseado fue cuantitativo.

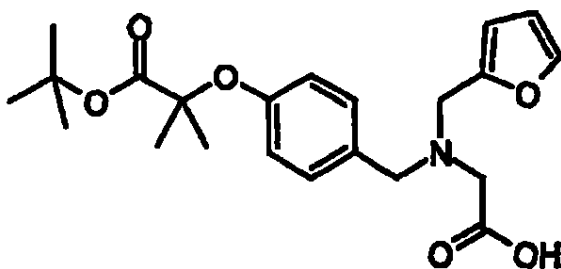
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28-6,34 (m, 1H), 6,77-
15 6,85 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H).

EM (ESI): 432 [M+H]⁺.

Ejemplo III-16

2-[4-[[(Carboximetil) (2-furanilmetil) amino] metil] -
fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo

20



25

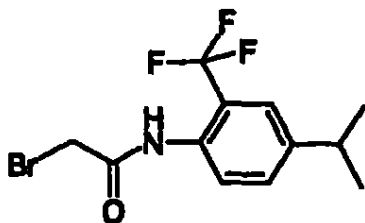
Se agitaron en 785 ml de etanol 22,01 g (51,00 mmol) del compuesto del Ejemplo III-15 en presencia de 6,12 g (153,00 mmol) de hidróxido sódico durante 1 hora a 80°C. Tras eliminar por destilación el disolvente y adición de
5 agua se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. A continuación se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. Tras secado sobre sulfato magnésico y reducción de la cantidad de disolvente el producto se filtró con succión y se secó, obteniéndose
10 el compuesto deseado con un rendimiento del 74%.

Punto de fusión: 152-155°C

Ejemplo III-17

2-Bromo-N-[4-isopropil-2-(trifluorometil)fenil]-
acetamida

15



20 Se dispusieron 50 g (246,06 mmol) de 4-isopropil-2-(trifluorometil)anilina junto con 27,39 g (270,66 mmol) de trietilamina en 1000 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°-5°C gota a gota 54,63 g (270,66 mmol) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 200 ml de diclorometano. La
25 mezcla de reaacción se agitó durante 20 horas a

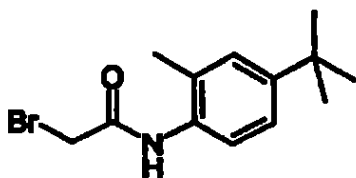
temperatura ambiente. A continuación se extrajo la mezcla de reacción sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el
5 disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente. El producto se cristalizó en ciclohexano/n-pentano, se filtró con succión y se secó a 40°C a vacío durante 20 horas. Se obtuvieron 32,45 g (45% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 2,95 (sept., 1H); 4,05 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,50 (s a; 1H).

Ejemplo III-18

2-Bromo-N-(4-terc-butil-2-metilfenil)acetamida

15



Se dispusieron 5,5 g (33,69 mmol) de 4-terc-butil-2-
20 metilaniolina junto con 3,75 g (37,06 mmol) de trietilamina en 150 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°-5°C gota a gota 7,48 g (37,06 mmol) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 90 ml de diclorometano con lo que se formó un precipitado marrón claro. La mezcla de reacción se agitó
25 a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la

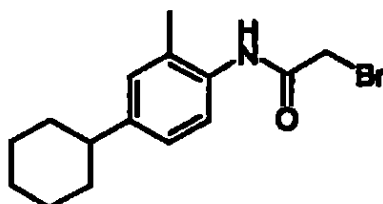
mezcla de reacción se mezcló con 150 ml de acetato de etilo y se extrajo sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente. El producto se cristalizó en n-pentano, se filtró con succión y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvieron 6,53 g (68% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,3 (s, 9H); 2,3 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 7,20-7,23 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,05 (s a, 1H).

Ejemplo III-19

2-Bromo-N-(4-ciclohexil-2-metilfenil)acetamida

15



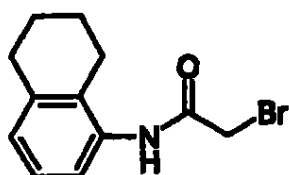
20 Rendimiento: 41,0% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,50 (m, 5H); 1,65-1,95 (m, 5H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,55 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 7,00-7,13 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,05 (s a, 1H).

Ejemplo III-20

25 2-Bromo-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenil)acetamida

117

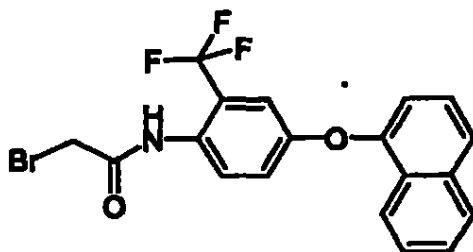


5 Rendimiento: 95,6% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,70-1,90 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,75-2,85 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,14 (t, 2H); 7,69 (d, 1H); 8,09 (s a, 1H).

Ejemplo III-21

10 2-Bromo-N-[4-(1-naftiloxi)-2(trifluorometil)fenil]-acetamida



15

Rendimiento: 80,5% del teórico.

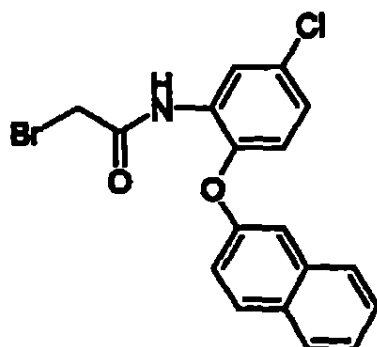
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,08 (s, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,18 (dd, 2H); 7,30-7,62 (m, 4H); 7,70 (d, 1H); 7,85-20 8,17 (m, 3H); 8,47 (s a, 1H).

Ejemplo III-22

2-Bromo-N-[5-cloro-2-(2-naftiloxi)fenil]acetamida

25

118

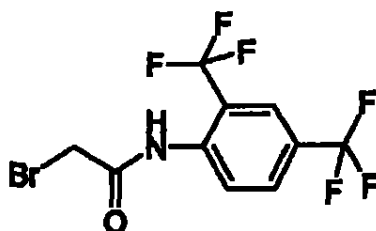


Rendimiento: 77,9% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,99 (s, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,38-7,57 (m, 2H); 7,68-7,79 (m, 1H); 7,80-7,95 (m, 2H); 8,51 (d, 1H); 8,85 (s a, 1H).

Ejemplo III-23

N-[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]-2-bromoacetamida



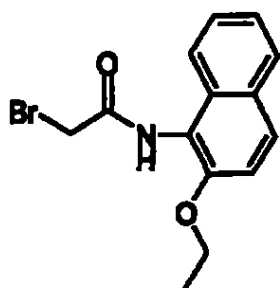
Rendimiento: 28% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,10 (s, 2H); 7,80-7,91 (m, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,80 (s a, 1H).

Ejemplo III-24

2-Bromo-N-(2-etoxi-1-naftil)acetamida

119



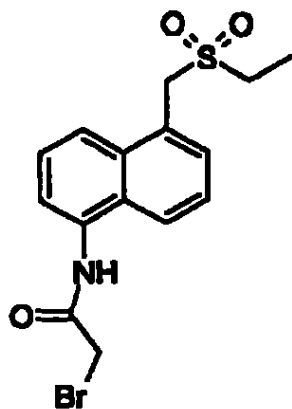
5

Rendimiento: 24% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, 3H); 4,10-4,30 (m, 4H); 7,26-7,30 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,50 (t, 1H);
10 7,70-7,87 (m, 3H); 8,07 (s a, 1H).

Ejemplo III-25

2-Bromo-N-{5-[(etilsulfonil)metil]-1-naftil}acetamida



15

20

Rendimiento: 16% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (t, 3H); 1,54 (s, 1H); 2,91 (q, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,53-7,70 (m, 3H); 7,90-8,11 (m, 3H); 8,65 (s a, 1H).

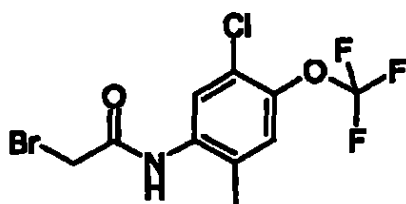
25

Ejempl III-26

120

2-Bromo-N-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-
acetamida

5



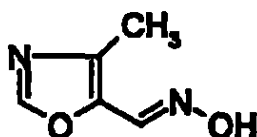
Rendimiento: 84,0% del teórico.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3H); 4,08 (s,
10 2H); 7,18 (s, 1H); 8,05-8,20 (m, 2H).

Ejemplo III-27

4-Metil-1,3-oxazol-5-carbaldehidoxima

15



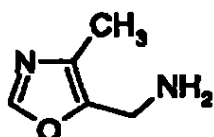
Se dispusieron en 3 ml de agua 0,50 g (4,50 mmol) de
4-metil-1,3-oxazol-5-carbaldehído [preparado a partir del
correspondiente alcohol (Chem. Ber. 1961, 1248) por
20 oxidación de Swern (Tetrahedron 34, 1651 (1978))] y se
mezclaron con 0,66 g (9,45 mmol) de clorhidrato de
hidroxilamina en 2 ml de agua. A continuación se añadieron
0,68 g (4,95 mmol) de carbonato potásico. Después de 2 h
se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a
25 temperatura ambiente. El rendimiento ascendió a 0,41 g

(72,2 del teórico).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO): δ = 2,21 (s, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 11,48 (s, 2H).

Ejemplo III-28

5 (4-Metil-1,3-oxazol-5-il)metilamina



10 Se dispusieron 4,00 g (31,72 mmol) de 4-metil-1,3-oxazol-5-carbaldehídoxíma en 70 ml de ácido acético. A temperatura ambiente se añadieron en pequeñas porciones 47,70 g (729,50 mmol) de polvo de cinc. Se dejó agitar 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se separó el

15 polvo de cinc por filtración con succión y este se lavó todavía dos veces con 50 ml de ácido acético. Se eliminó el disolvente del filtrado a vacío. El residuo se mezcló con con solución de sosa cáustica al 20% hasta alcanzar un valor del pH de 11. De este modo se formó un precipitado

20 blanco cristalino. Este se agitó con acetato de etilo y se filtró con succión. Se eliminó a vacío el disolvente de los filtrados reunidos y el residuo se purificó cromatográficamente. Se obtuvieron 1,34 g (38% del teórico) del compuesto del título.

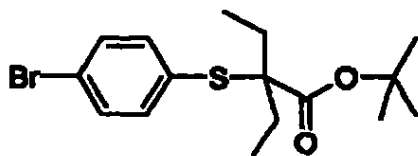
25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,5 (s, 2H); 2,15 (s,

3H); 3,83 (s, 2H); 7,73 (s, 1H).

Ejemplo III-29

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2[(4-bromofenil)tio]-2-etil-butanoico

5



La síntesis se realizó análogamente a como en el
 10 Ejemplo II-1 a partir de 4-bromotiofenol y éster 1,1-
 dimetiletílico del ácido 2-bromo-2-etil-butanoico
 [preparación p.ej. análoga a la de Liebigs Ann. Chem. 725,
 106-115 (1969); J. Am. Chem. Soc. 77, 946-947 (1955), y
 bromación con N-bromosuccinimida o bromo análoga p.ej. a
 15 la de Tetrahedron Lett. 1970, 3431; J. Org. Chem. 40, 3420
 (1975)].

Rendimiento: 15,9% del teórico.

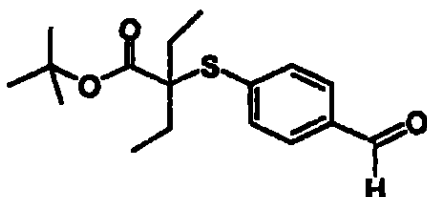
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,58-1,74
 (m, 4H); 7,28-7,35 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H).

20 Ejemplo III-30

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-etil-2-[(4-formilfenil)tio]-butanoico

25

123



5

La síntesis se realizó análogamente a como en el Ejemplo II-2 a partir del Ejemplo III-29.

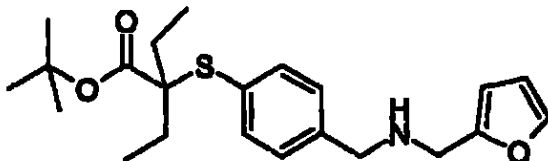
Rendimiento: 70,4% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,64-1,87 (m, 4H); 7,60 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 10,1 (s, 1H).

Ejemplo III-31

2-Etil-2-[(4-{[(2-furilmetil)amino]metil}fenil)-sulfanil]butanoato de terc-butilo

15



La síntesis se realizó análogamente a como en el Ejemplo III-13 a partir del Ejemplo III-30 y furfurilamina.

Rendimiento: 83,1% del teórico.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (t, 6H); 1,43 (s, 9H); 1,60-1,75 (m, 4H); 3,78 (s, 4H); 6,18 (d, 1H); 6,28-6,35 (m, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,43 (d,

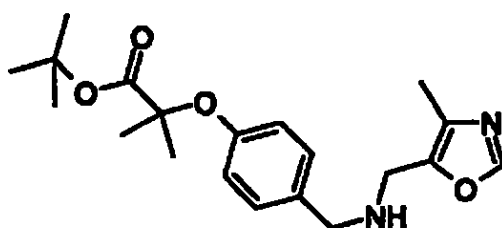
25

2H).

Ejemplo III-32

2-Metil-2-[(4-([(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]amino)metil]fenoxi)-propanoato de terc-butilo

5



10 Se dispusieron 1,25 g (4,73 mmol) de 2-(4-formilfenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo I-4) y 0,64 g (5,67 mmol) de 4-metil-1,3-oxazol-5-il)metilamina (Ejemplo III-28) juntos en 1,2-dicloroetano. A temperatura ambiente se mezclaron con 1,50 g (7,09 mmol)

15 de acetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y

20 el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1) y seguidamente se secó a vacío. Se obtuvieron 1,104 g (65% del teórico) del compuesto del título.

25 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H); 1,55 (s,

125

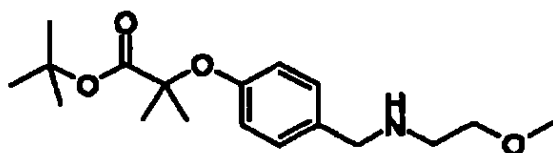
6H); 2,11 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,70-6,90 (m, 2H); 7,10-7,20 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,75 (s a, 1H).

Análogamente a la descripción del Ejemplo III-32 se obtuvieron:

5 **Ejemplo III-33**

2-(4-{[(2-Metoxietil)amino]metil}fenoxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo

10



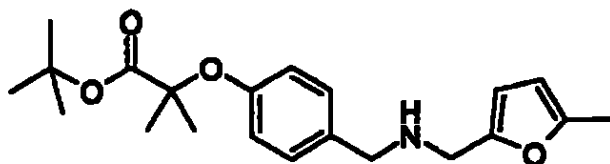
Rendimiento: 92,8% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,48 (s a, 1H); 2,83 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,54 (t, 15 2H); 3,77 (s, 2H); 6,75-6,86 (m, 2H); 7,19 (d, 2H).

Ejemplo III-34

2-Metil-2-[4-({[5-metil-2-furil]metil}amino)metil]-fenoxi]propanoato de terc-butilo

20



Rendimiento: 55,1% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 25 6H); 2,27 (s, 3H); 3,71 (s, 4H); 5,83-5,92 (m, 1H); 6,00-

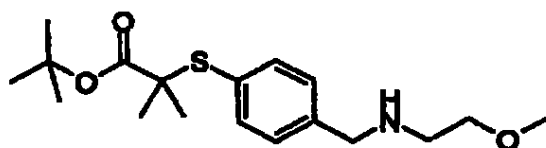
126

6,08 (m, 1H); 6,75-6,88 (m, 2H); 7,12-7,24 (m, 2H).

Ejemplo III-35

2-[(4-[(2-Metoxietil)amino]metil}fenil)-sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-butilo

5



Se disolvieron en 80 ml de 1,2-dicloroetano 4,00 g
10 (14,27 mmol) de 2-[(4-formilfenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo II-2) y 1,07 (14,27 mmol) de 2-metoxietilamina y tras 30 min así como tras 10 horas se añadieron 4,54 g (21,40 mmol) de acetoxiborohidruro sódico. Tras control por TLC se añadió
15 acetato de etilo y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, se secó sobre sulfato magnésico y tras eliminar por destilación el disolvente se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de
20 etilo/ciclohexano 1:1).

Rendimiento: 2,69 g (55,6% del teórico)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 15H); 2,96 (t, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,72 (t, 2H); 4,13 (s, 2H); 7,52 (s, 4H).

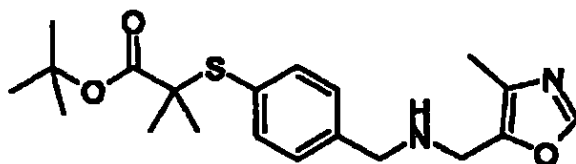
25 Análogamente a la descripción del Ejemplo III-35 se

obtuvo:

Ejemplo III-36

2-Metil-2-{[4-({[4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-amino}metil]fenil]-sulfanil}propanoato de terc-butilo

5



Rendimiento: 68,8% del teórico

10

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 15H); 2,12 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,22-7,33 (m, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,75 (s, 1H).

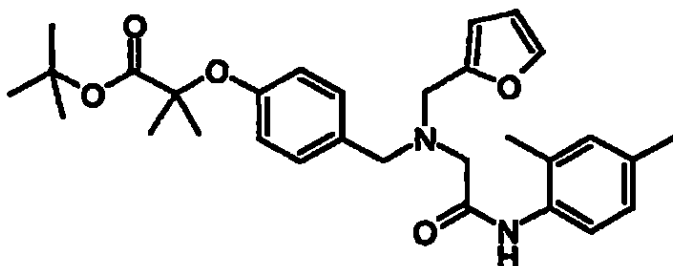
Ejemplos de realización 3

Ejemplo 3-1

15

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo

20



Se agitaron durante 2 horas a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente en 30 ml de N,N-dimetilformamida
25 0,50 g (1,25 mmol) del compuesto del Ejemplo III-16 con

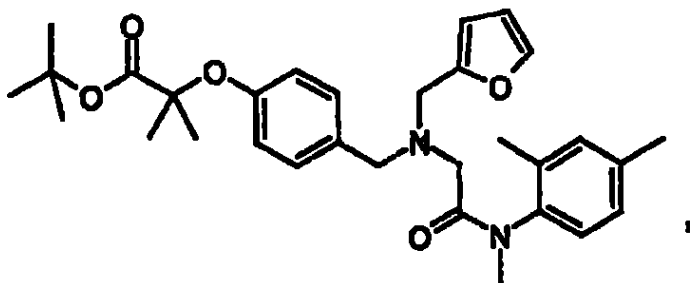
128

0,23 g (1,88 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 0,22 g (1,63 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 0,31 g (1,63 mmol) de EDCxHCl, 0,38 g (3,75 mmol) de 4-metilmorfolina y 0,01 (0,08 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Tras mezclar con
5 agua y extracción con acetato de etilo las fases orgánicas se lavaron con ácido clorhídrico 1N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó por
10 destilación y el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 2:1 -> ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -> 4:1). La cristalización en n-heptano proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del
15 78%.

Punto de fusión: 90-91°C.

Ejemplo 3-2

2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)metilamino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-
20 propanoato de terc-butilo



25

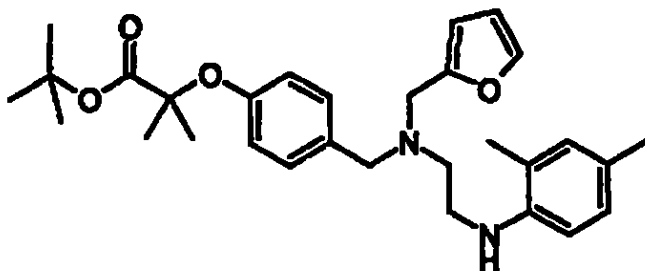
Se agitaron a 0°C durante 30 min 0,51 g (1,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 y 0,04 g (1,10 mmol) de hidruro sódico con 0,07 ml (1,10 mol) de yodometano y a continuación se mezcló con agua. Tras extracción con acetato de etilo se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se eliminó el disolvente por destilación y el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 3:1 -> diclorometano -> 10 diclorometano/acetato de etilo 15:1). La cristalización en n-heptano proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del 51%.

Punto de fusión: 80-81°C.

Ejemplo 3-3

15 2-[4-[[[2-[(2,4-Dimetilfenil)amino]etil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoato de terc-butilo

20



Se mezclaron en 5 ml de tolueno 0,25 g (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 con 0,30 ml de solución 2 M

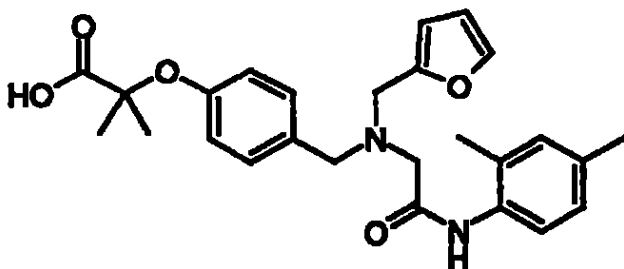
de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano y se calentaron a ebullición durante 2 horas. A continuación se agitó durante 1 hora en presencia de 5 ml de de solución 2 N de carbonato sódico y la fase orgánica se lavó con 5 agua así como con solución saturada de cloruro sódico. Tras secado sobre sulfato magnésico y eliminación del disolvente por destilación el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (ciclohexano/diclorometano 3:1 -> ciclohexano/acetato de 10 etilo 10:1). De este modo se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 37%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,09-3,22 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,12-6,19 (m, 1H), 6,28-6,35 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,73-6,95 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H).

EM (ESI): 493 [M+H]⁻, 985 [2M+H]⁺.

Ejemplo 3-4

Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-
20 oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-
propionico



En 35 ml de diclorometano se agitaron 7,09 g (14,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-1 junto con 35 ml de ácido trifluoroacético durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente por destilación el
5 residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, acetato sódico al 20% y solución saturada de cloruro sódico y seguidamente se secó sobre sulfato magnésico. El residuo, tra eliminar el disolvente, se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en gel de sílice
10 (diclorometano -> diclorometano/acetato de etilo 5:1 -> 2:1 -> 1:1). De este modo se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 82%.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,75 (s,
15 2H), 6,22-6,36 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 9,09 (s, 1H).

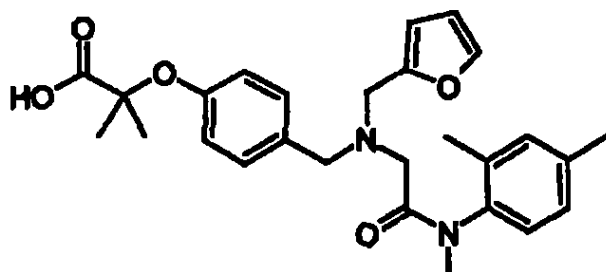
EM (ESI): 451 [M+H]⁺, 901 [2M+H]⁺.

Análogamente a la descripción del Ejemplo 3-4 se
20 obtuvieron:

Ejemplo 3-5

Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)metilamino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

132



5

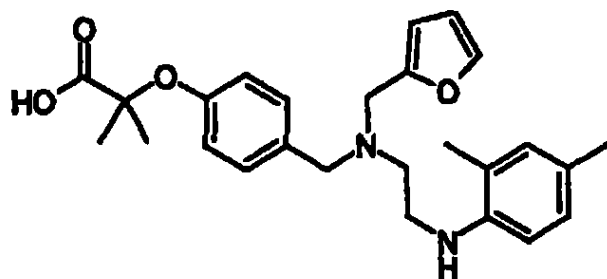
Rendimiento: 85%

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (s ancho, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,80-7,10 (m, 5H), 7,52-7,57 (m, 1H).

10

EM (ESI): 465 [M+H]⁺, 487 [M+Na]⁺.**Ejemplo 3-6**

15 Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]etil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



20

x 2 CF₃COOH

Rendimiento: 60%

25

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (s, 6H), 2,01 (s,

210

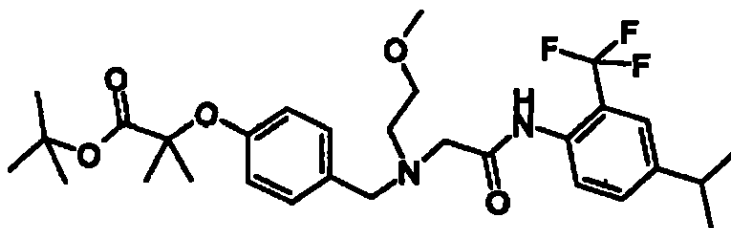
3H), 2,12 (s, 3H), 2,55-2,72 (m ancho, 2H), 2,97-3,20 (m ancho, 2H), 3,46-3,78 (m, 4H), 4,40 (s ancho, 1H), 6,20-6,50 (m, 3H), 6,68-6,88 (m, 4H), 7,12-7,30 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 1H), 13,30 (s ancho, 1H).

5 EM (ESI): 437 [M+H]⁺, 873 [2M+H]⁺.

Ejemplo 3-7

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2-metoxietil)[2-[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometilfeníl)-amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



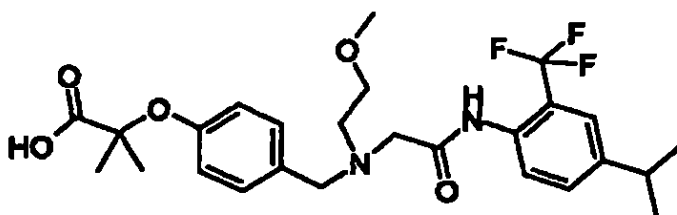
15 Se dispusieron 0,533 g (1,65 mmol) de 2-(4-[[[(2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-butilo (Ejemplo III-33) en 6 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente se mezclaron con 0,588 g (1,81 mmol) de 2-bromo-N-[4-isopropil-2-(trifluorometil)fenil]-
 20 acetamida (Ejemplo III-17) y 0,152 g (1,81 mmol) de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. A continuación se dejó enfriar la mezcla de reacción y se le añadió agua. Se extrajo una vez con acetato de etilo y se lavó entonces la fase orgánica
 25 tres veces con agua y una vez con solución saturada de

cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) y a continuación el
5 producto se secó a vacío. Se obtuvieron 0,885 g (95% del teórico) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,42 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,93 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,54 (t, 2H); 3,70 (s, 2H), 6,80
10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H); 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H); 8,17 (d, 1H), 9,65 (s a, 1H).

Ejemplo 3-8

Acido 2-[4-[[[2-metoxietil][2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl)amino]-2-oxoetil]amino]metil]-
15 fenoxi]-2-metil-propiónico



20

Se dispusieron 0,842 (1,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-7 en 10 ml de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura
25 ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó

242

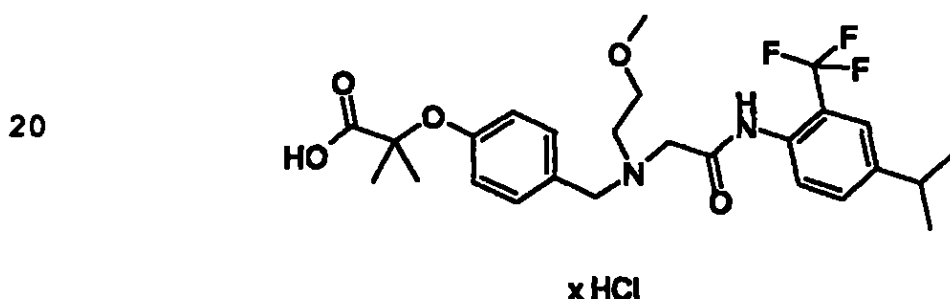
135

en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución de acetato sódico al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1) y a continuación se secó el producto a vacío. Se obtuvieron 0,648 g (85% del teórico) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (d, 6H); 1,55 (s, 6H), 2,81 (t, 2H), 2,91 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H); 7,35-7,49 (m, 2H); 8,12 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H).

Ejemplo 3-9

15 Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-metoxietil][2-[[4-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



Se disolvieron 0,4 g (0,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-7 en 4 ml de acetato de etilo. Se añadieron a

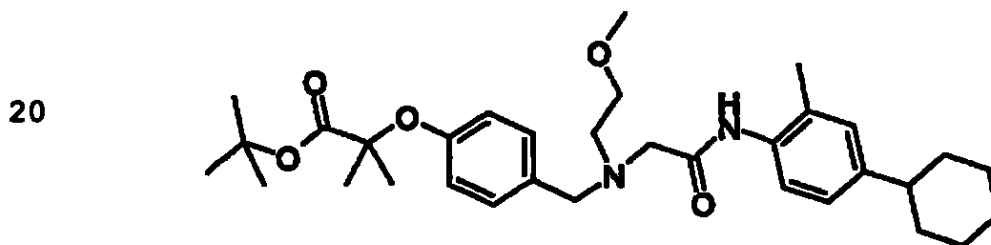
25

40°C primeramente 8 ml de ácido clorhídrico 1 N (en dietiléter) y seguidamente 12 ml de dietiléter. Entonces se dejó estar la mezcla de reacción durante una hora a 4°C. Los cristales precipitados se filtraron con succión, 5 se lavaron con una mezcla de acetato de etilo y dietiléter (relación 1:1) y a continuación se secaron durante 20 horas a 40°C a vacío. Se obtuvieron 0,362 g (84,5% del teórico) del compuesto del título.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H); 1,55 (s, 10 6H); 2,94-3,08 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,60-3,80 (m, 2H); 4,00-4,20 (m, 2H); 4,30-4,50 (m, 2H); 6,86 (d, 2H); 7,20-7,70 (m, 5H); 10,25 (s a, 1H); 13,18 (s a, 1H).

Ejemplo 3-10

15 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



Se dispusieron 0,303 g (0,94 mmol) de 2-(4-[[[2-(2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropanoato de terc-

25

244

butilo (Ejemplo III-33) en 5 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente se mezclaron con 0,319 g (1,03 mmol) de 2-bromo-N-(4-ciclohexil-2-metilfenil)acetamida (Ejemplo III-19) y 0,086 g (1,03 mmol) de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. A continuación se dejó enfriar la mezcla de reacción y se le añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1) y el producto se secó a vacío. Se obtuvieron 0,464 g (90% del teórico) del compuesto del título.

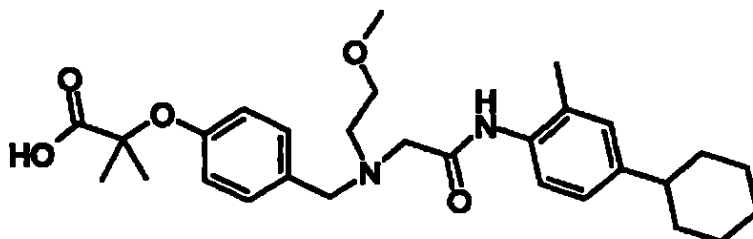
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,45 (m, 14H); 1,50 (s, 6H); 1,70-1,90 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,36-2,48 (m, 1H); 2,80 (t, 2H); 3,25 (s, 5H); 3,5 (t, 2H); 3,69 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,98-7,06 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 9,25 (s a, 1H).

20 **Ejemplo 3-11**

Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

245

138



5

 $\times \text{HCl}$

Se dispusieron 0,398 g (0,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 3-10 en 5 ml de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La
10 mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua, solución de acetato sódico al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase
15 orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1). El residuo se disolvió calentando en diclorometano, se añadió ácido clorhídrico 1 N y se añadió
20 gota a gota n-heptano hasta ligera turbiedad. El producto se filtró con succión, se lavó con dietiléter y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvieron 0,187 g (49% del teórico) del compuesto del título.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,15-1,47 (m, 5H); 1,55
25 (s, 6H); 1,68-1,90 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,36-2,49 (m,

139

1H); 2,85 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,72 (s, 2H); 6,87 (d, 2H); 6,99-7,10 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,25 (s a, 1H).

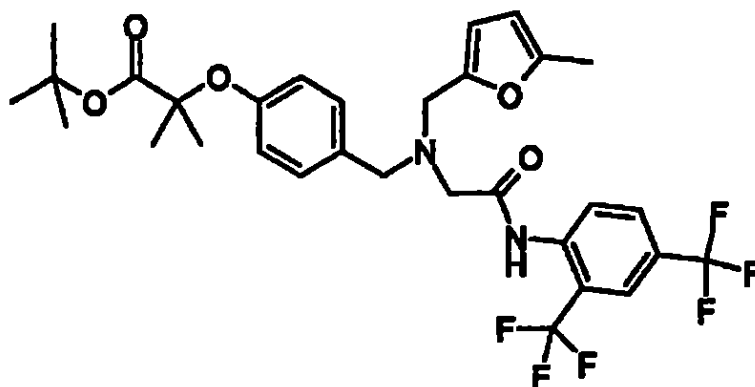
Los compuestos siguientes se obtuvieron análogamente
5 a la descripción de los Ejemplos 3-7 y 3-10:

Ejemplo 3-12

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10

15



Rendimiento: 88% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,65 (s, 4H); 5,85 (m, 1H); 6,12 (d, 1H); 6,81 (m, 2H), 7,20 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 8,57 (d, 1H), 9,85 (s a, 1H).

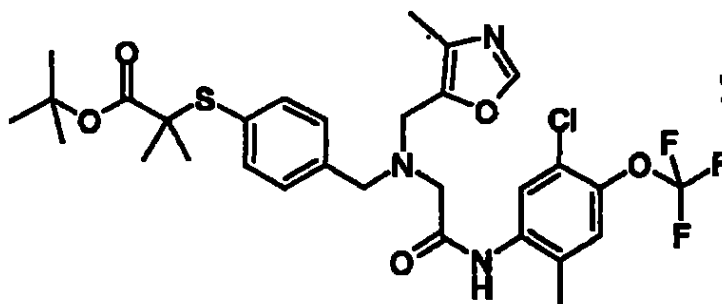
Ejemplo 3-13

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-
25 cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-

140

oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-
2-metil-propiónico

5



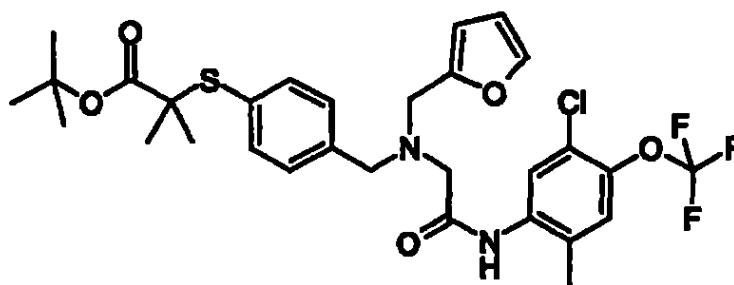
Rendimiento: 80,2% del teórico

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,14 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,32 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,23-7,31 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 3-14

15 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 85,1% del teórico

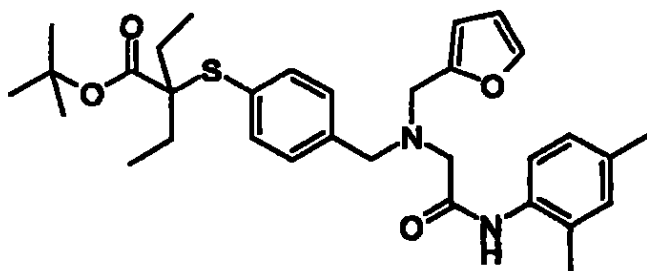
141

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,74 (s, 4H); 6,28 (d, 1H); 6,31-6,35 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

5 **Ejemplo 3-15**

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

10



15

Rendimiento: 73,4% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,78 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,20-6,38 (m, 2H); 6,90-7,08 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,35-7,50 (m, 3H); 7,75-7,88 (m, 1H); 9,05 (s, 1H).

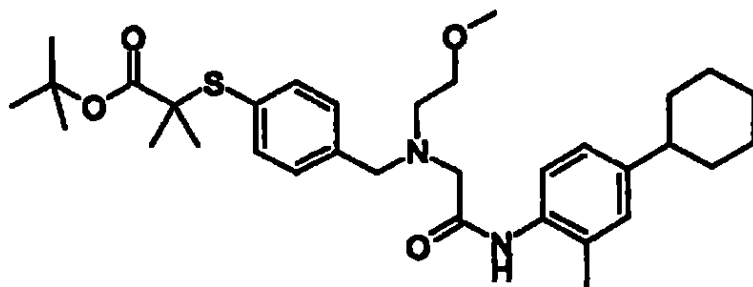
20

Ejemplo 3-16

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

25

142



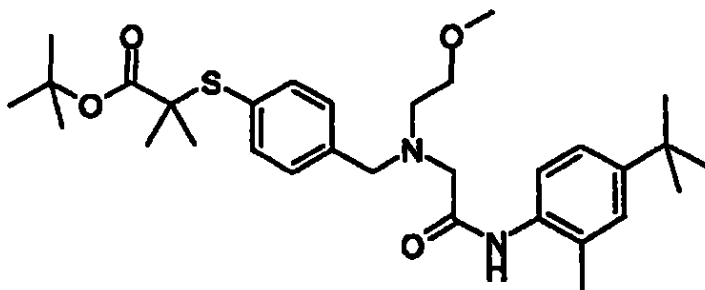
5

Rendimiento: 81,9% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,31-1,47 (m, 18H); 1,70-1,95 (m, 6H); 2,20-2,31 (m, 4H); 2,35-2,51 (m, 1H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 5H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,03 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,83 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 3-17

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico



20

Rendimiento: 82,9% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 12H); 1,40 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,51 (t,

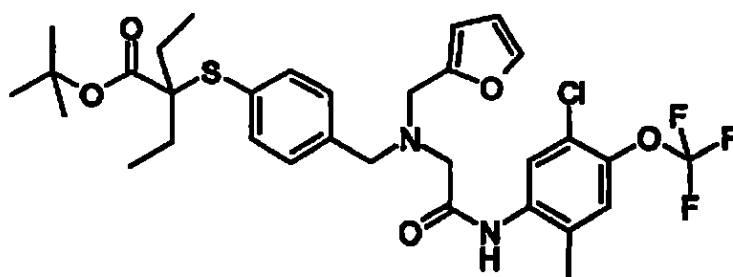
143

2H); 3,77 (s, 2H); 7,13-7,40 (m, 4H); 7,40-7,53 (m, 2H); 7,86 (d, 1H), 9,26 (s a, 1H).

Ejemplo 3-18

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

10



Rendimiento: 86,8% del teórico

15

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (t, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,55-1,75 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,24-6,38 (m, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

20

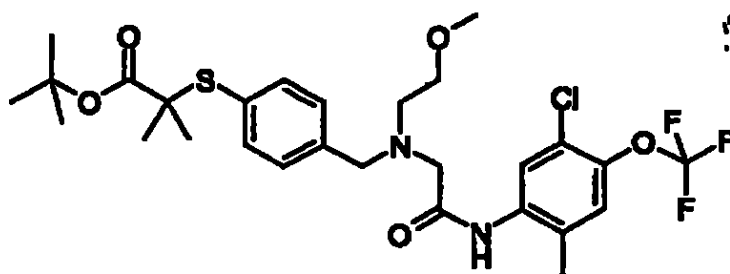
Ejemplo 3-19

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

25

144

5



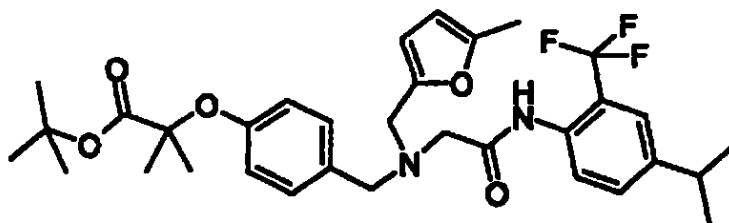
Rendimiento: 57,4% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,41 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,83 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,46 (d, 2H); 8,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 3-20

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

20



Rendimiento: 94% del teórico

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,17 (s, 3H); 2,88 (sept., 1H); 3,25 (s, 2H); 3,15 (m, 4H); 5,85 (m, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,81

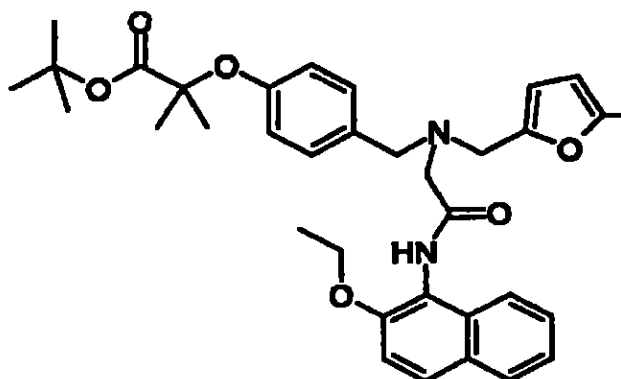
145

(d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 8,15 (d, 1H), 9,67 (s, 1H).

Ejemplo 3-21

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-
5 etoxi-1-naftalenil)amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-
furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 95% del teórico

15 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (t, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,54 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,44 (s, 2H); 3,78-3,82 (m, 4H); 4,15 (q, 2H); 5,89-5,94 (m, 1H); 6,15-6-18 (m, 1H); 6,84 (d, 2H); 7,20-7,38 (m, 4H); 7,45 (t, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,75-7,85 (m, 2H); 9,05 (s a, 1H).

20

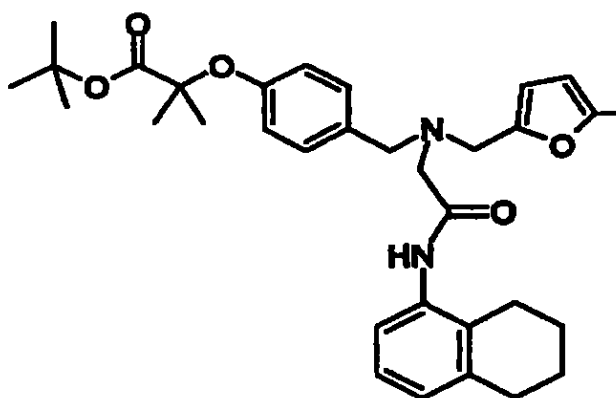
Ejemplo 3-22

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[4-
[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahidro-
1-naftalenil)amino]etil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

25

146

5



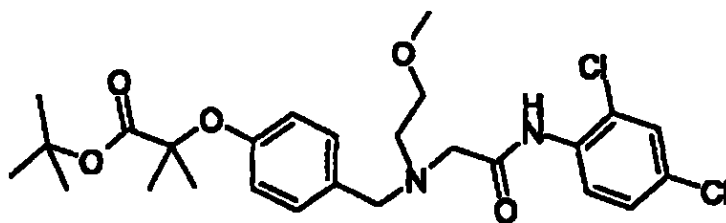
Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 1,70-1,95 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,65-2,82 (m, 4H); 3,24 (s, 2H); 3,67 (s, 4H); 5,86-5,90 (m, 1H); 6,10-6,14 (d, 1H); 6,78-6,93 (m, 3H); 7,08 (t, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,89 (d, 1H); 9,20 (s a, 1H).

Ejemplo 3-23

15 Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

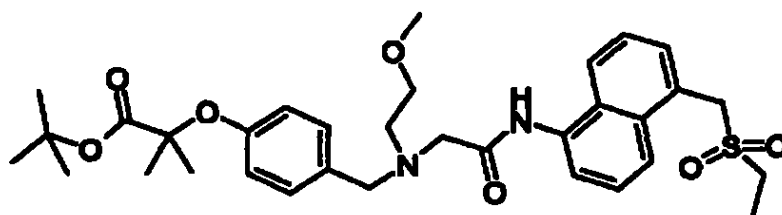
20



Rendimiento: 87% del teórico

25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,53 (s, 6H); 2,81 (t, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,51 (t,

148



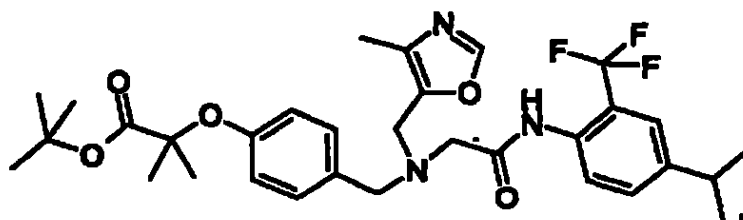
5

Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,20-1,37 (m, 12H); 1,55 (s, 6H); 2,83-2,94 (m, 4H); 3,22 (s, 3H); 3,39 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,77 (s, 2H); 4,77 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,50-7,70 (m, 3H); 7,91 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 10,18 (s a, 1H).

Ejemplo 3-26

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]fenoxi]-propiónico



20

Rendimiento: 83,5% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,85-3,00 (sept., 1H); 3,28 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,82 (d, 2H);

25

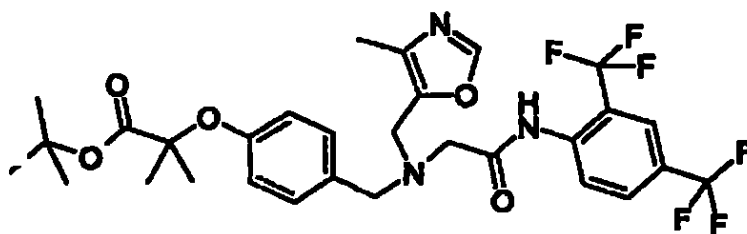
149

7,20 (d, 3H); 7,38 (dd, 1H); 7,40-7,45 (m, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 9,45 (s a, 1H).

Ejemplo 3-27

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 79,5% del teórico

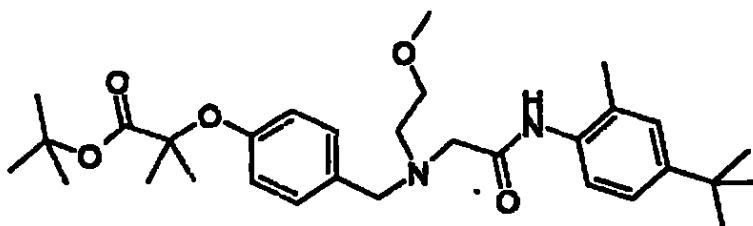
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,70-7,80 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,71 (s a, 1H).

15

Ejemplo 3-28

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



25

150

Rendimiento: 81% del teórico

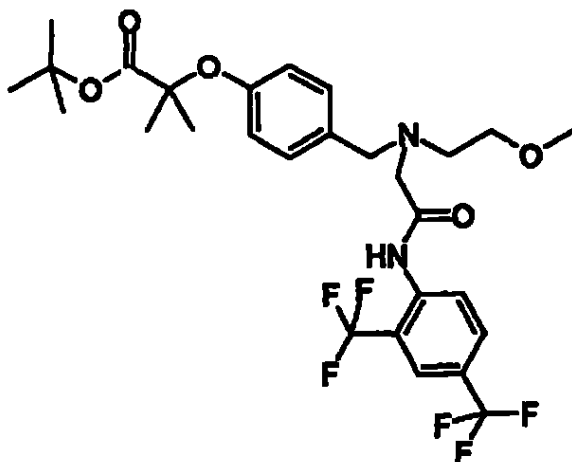
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,38 (s, 3H); 2,80 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,50 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,15-7,25 (m, 4H); 7,78 (d, 1H); 9,30 (s a, 1H).

Ejemplo 3-29

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10

15



Rendimiento: 80% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,98 (s a, 1H).

Ejemplo 3-30

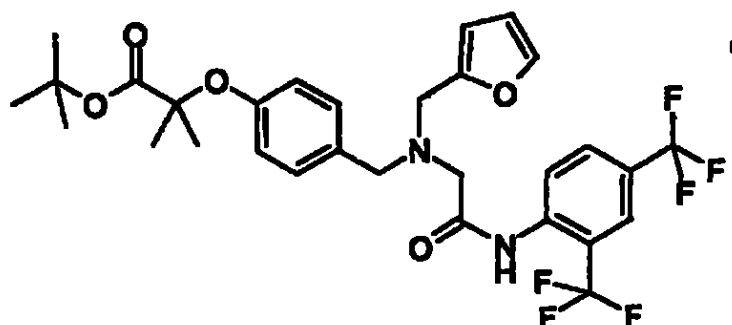
Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-

25

151

furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

5



Rendimiento: 84% del teórico

10

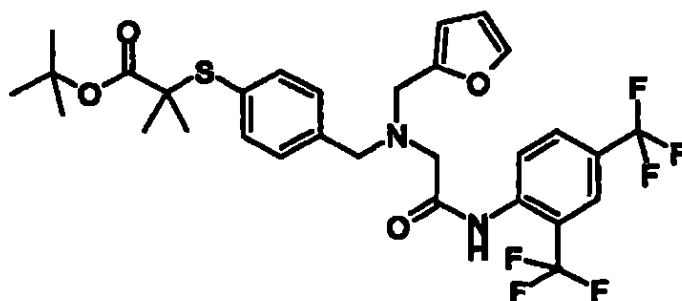
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 3,30 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,20-6,30 (m, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,36-7,39 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,82 (s a, 1H).

15

Ejemplo 3-31

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 92% del teórico

152

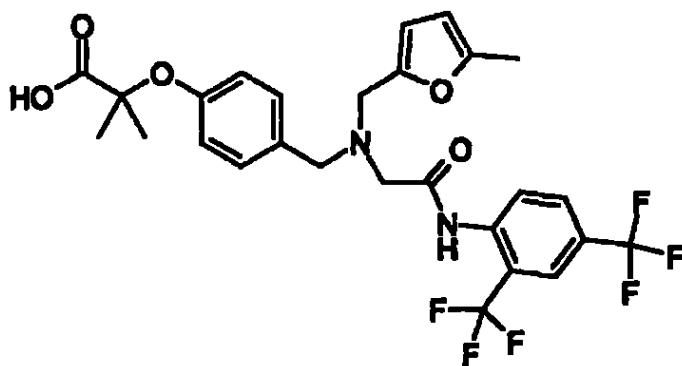
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,45 (s, 6H); 3,31 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 6,25 (d, 1H); 6,30-6,38 (m, 1H); 6,82 (d, 2H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,61 (d, 1H); 9,78 (s a, 5 1H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron análogamente a la descripción del Ejemplo 3-8:

Ejemplo 3-32

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil)-
10 amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]-
fenoxi]-2-metil-propiónico

15



Rendimiento: 83,4% del teórico

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 5,80-5,88 (m, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,89-6,98 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,79 (s, 1H).

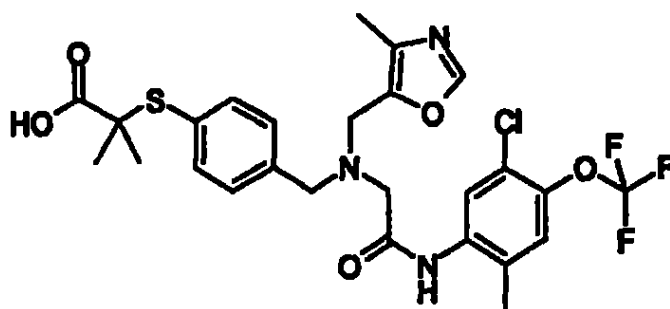
25

Ejempl 3-33

153

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

5



10

Rendimiento: 62,8% del teórico

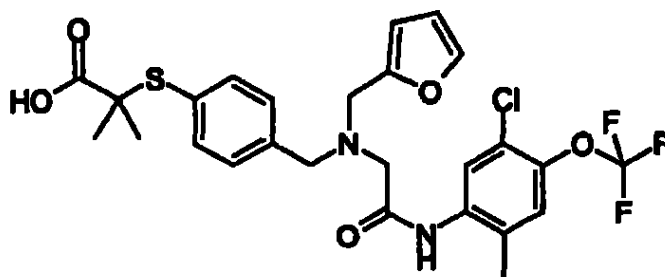
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 7,11 (s, 2H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

15

Ejemplo 3-34

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



25

Rendimiento: 90,9% del teórico

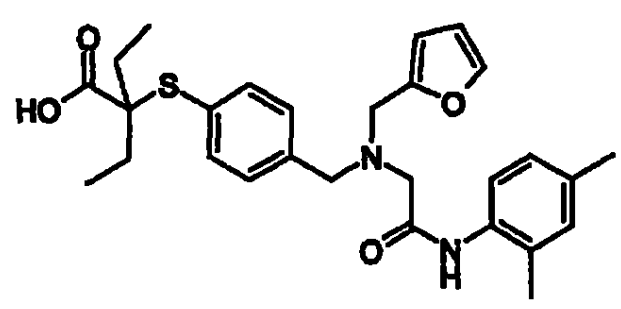
260

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,30 (dd, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,29 (d, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 8,27 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

5 **Ejemplo 3-35**

Acido 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

10



15

Rendimiento: 96,6% del teórico

20

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 6H); 1,60-1,90 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,29-6,35 (m, 1H); 6,95-7,05 (m, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 9,03 (s, 1H).

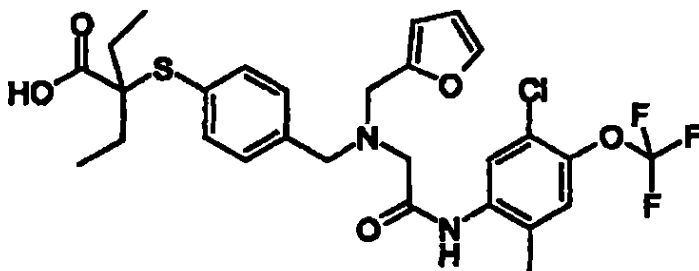
Ejemplo 3-36

Acido 2-[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-etil-butanoico

25

155

5



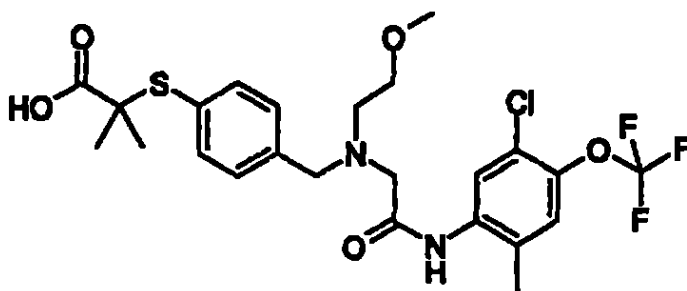
Rendimiento: 90,9% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (t, 6H); 1,58-1,87 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,30-6,36 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,34-7,40 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 3-37

Acido 2-[[[4-[[[2-[[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 83,9% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,84 (t, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,50 (t, 2H);

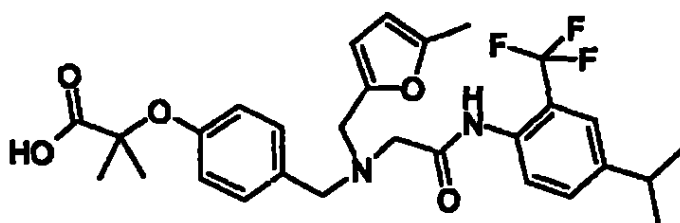
156

3,77 (s, 2H); 7,10 (s a, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,48 (d, 2H);
8,24 (s, 1H); 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 3-38

Acido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-
5 (trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-
furaníl)metíl]amino]metíl]fenoxi]-propiónico

10



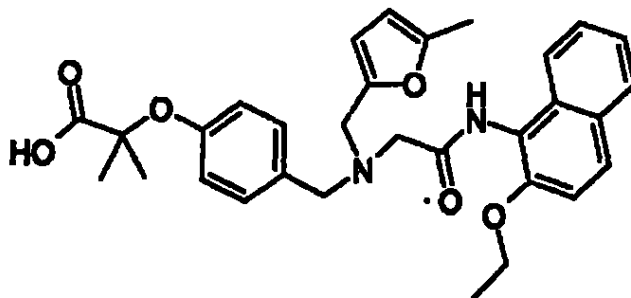
Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,25 (d, 6H); 1,55 (s, 6H);
2,17 (s, 3H); 2,91 (sept., 1H); 3,28 (s, 3H); 3,7 (s, 4H);
15 5,80-5,90 (m, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,17-7,30
(m, 2H); 7,32-7,47 (m, 2H); 8,12 (d, 1H); 9,55 (s a, 1H).

Ejemplo 3-39

Acido 2-[4-[[[2-[(2-etoxi-1-naftaleníl)amino]-2-
oxoetil][(5-metil-2-furaníl)metíl]amino]metíl]fenoxi]-2-
20 metíl-propiónico

25



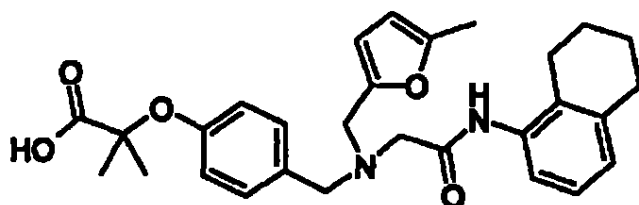
157

Rendimiento: 64% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25-1,32 (t, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 3,82 (s, 4H); 4,15 (q, 2H); 5,94 (m, 1H); 6,17 (d, 1H); 6,90-7,00 (m, 2H); 7,23-7,46 (m, 5H); 7,60-7,70 (m, 1H); 7,75-7,80 (m, 2H); 9,05 (s a, 1H).

Ejemplo 3-40

Acido 2-metil-2-[4-[[[(5-metil-2-furanil)metil][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]etil]amino]-metil]fenoxi]-propiónico



15

Rendimiento: 76% del teórico

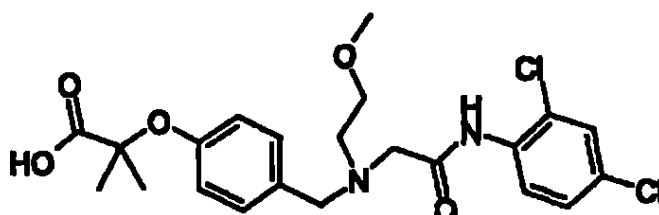
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 1,75-1,95 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,36 (t, 2H); 2,78 (t, 2H); 3,30 (s, 2H); 3,69 (s, 4H); 5,89 (m, 1H); 6,12 (d, 1H); 6,83-6,94 (m, 4H); 7,09 (t, 1H); 7,20-7,32 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 3-41

Acido 2-[4-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-oxoetil](2-metoyletil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

158



5

Rendimiento: 69% del teórico

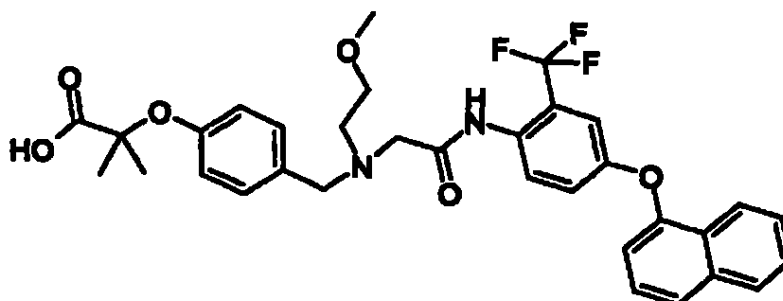
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 2,82 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,00 (s, 2H); 3,54 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,90 (m, 2H); 7,18-7,36 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 9,90 (s a, 1H).

10

Ejemplo 3-42

Acido 2-[4-[[2-metoxietil][2-[[4-(1-naftaleniloxi)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil]amino]metil]-fenoxi]-2-metil-propiónico

15



20

Rendimiento: 74% del teórico

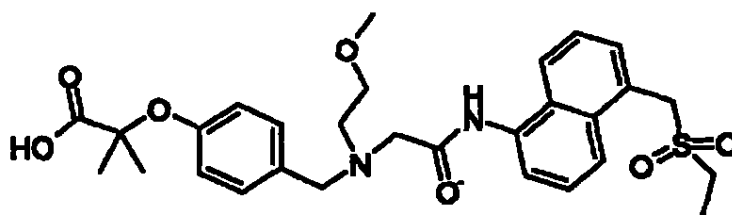
RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,45 (s, 6H); 2,72 (t, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,47 (t, 2H); 3,68 (s, 2H); 6,78 (d, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,48-7,66 (m, 3H); 7,80 (d, 1H); 7,90

25

(d, 1H); 8,05 (t, 2H); 9,60 (s a, 1H).

Ejemplo 3-43

Acido 2-[4-[[[2-[[5-[(etilsulfonil)metil]-1-naftalenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]-5 fenoxi]-2-metil-propiónico



10

Rendimiento: 40,5% del teórico

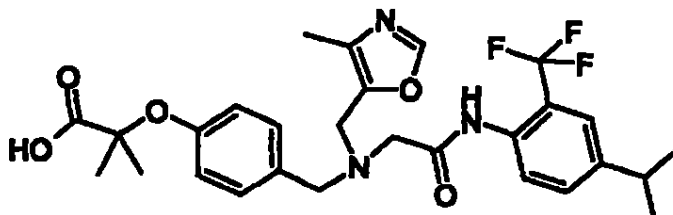
RMN-¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1,34 (t, 3H); 1,46 (s, 6H); 2,83-3,04 (m, 4H); 3,24 (s, 3H); 3,37 (s, 2H); 3,32-3,64 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 6,83 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 7,46-7,65 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 8,04-8,20 (m, 2H); 10,10 (s a, 1H).

15

Ejemplo 3-44

Acido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

20



25

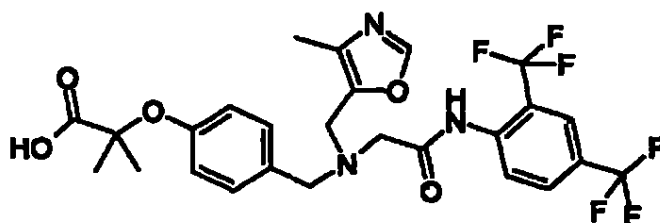
160

Rendimiento: 69% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,58 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 2,82-3,04 (sept., 1H); 3,30 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,35-7,48 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,40 (s a, 1H).

Ejemplo 3-45

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]-fenoxi]-2-metil-propiónico



15

Rendimiento: 76% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,73-7,90 (m, 3H); 8,55 (d, 1H); 9,68 (s a, 1H).

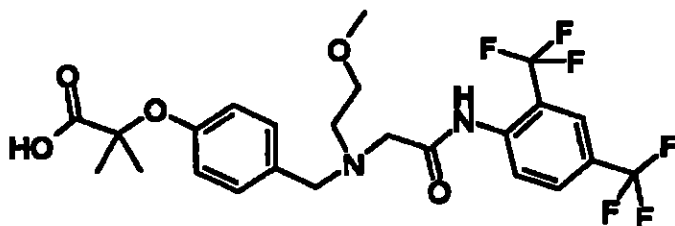
20

Ejemplo 3-46

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

161



5

Rendimiento: 77% del teórico

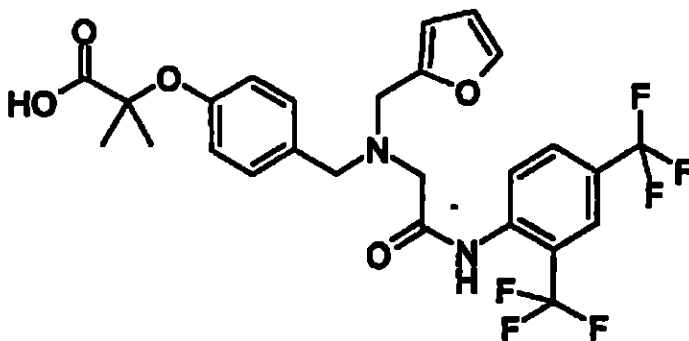
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 6H); 2,84 (t, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 9,91 (s a, 1H).

10

Ejemplo 3-47

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

15



20

Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H); 3,30 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 6,30 (dd, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,35-7,42 (m, 1H); 7,75 (d, 1H);

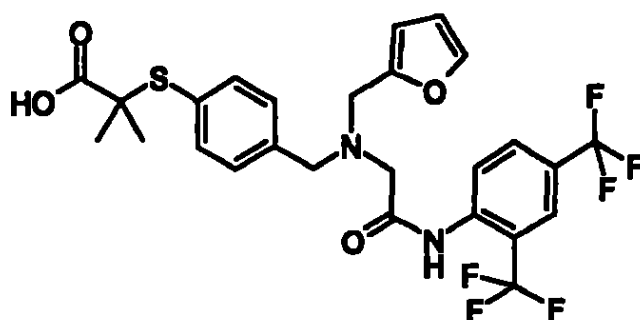
25

162

7,86 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,80 (s a, 1H).

Ejemplo 3-48

Acido 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-
amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenil]tio]-2-
5 metil-propiónico



Rendimiento: 91% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 6H); 3,32 (s, 2H); 3,75 (s, 4H); 6,25 (dd, 2H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,50
15 (d, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 9,78 (s a, 1H).

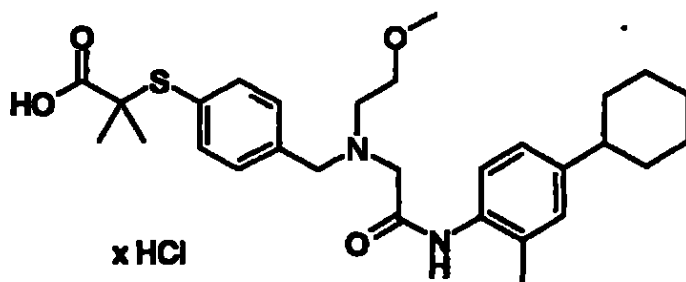
Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción de los Ejemplos 3-9 y 3-11:

Ejemplo 3-49

20 Clorhidrato del ácido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]-metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

163

5



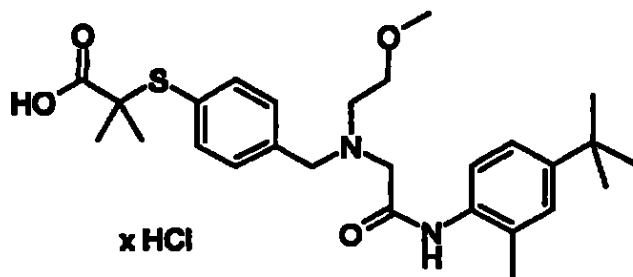
Rendimiento: 53,3% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,20-1,48 (m, 12H); 1,62-1,87 (m, 5H); 2,14 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,51 (s a, 2H); 3,74 (s a, 2H); 4,12 (s a, 2H); 4,51 (s a, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,16-7,30 (s a, 2H); 7,46-7,68 (m, 4H); 9,93 (s a, 1H); 10,36 (s a, 1H).

Ejemplo 3-50

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietíl)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 85,3% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 9H); 1,56 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,86 (t, 2H); 3,29 (s, 5H); 3,35 (s,

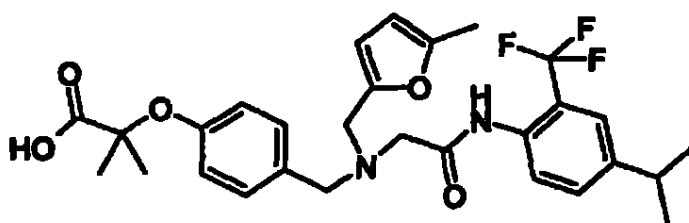
164

2H); 3,53 (t, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,15-7,26 (m, 4H); 7,79 (d, 1H), 9,26 (s a, 1H).

Ejemplo 3-51

Clorhidrato del ácido 2-metil-2-[4-[[[2-[[4-(1-
5 metiletil)-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(5-
metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

10



xHCl

Rendimiento: 99% del teórico

15

RMN-¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1,20 (d, 6H); 1,50 (s, 6H); 2,27 (s a, 3H); 2,96-3,05 (sept., 1H); 3,95 (s a, 2H); 4,31 (s a, 4H); 6,17 (s a, 1H); 6,63 (s a, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,46-7,57 (m, 5H); 10,23 (s a, 1H); 10,55 (s a, 1H), 13,15 (s a, 1H).

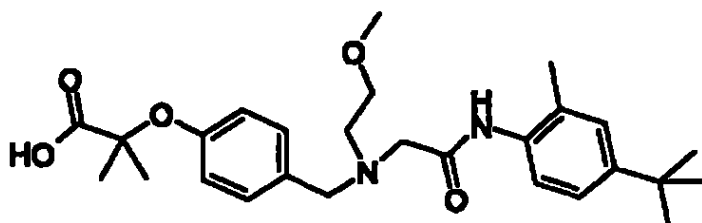
20

Ejemplo 3-52

Clorhidrato del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-
dimetiletil)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil](2-
metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

165



5

xHCl

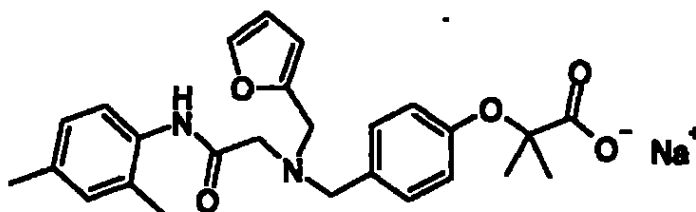
Rendimiento: 54% del teórico

LC-EM: 470 [M⁺]

Ejemplo 3-53

10 Sal sódica del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

15



Se disolvieron 0,015 g (0,03 mmol) del compuesto del
 20 Ejemplo 3-4 en 0,5 ml de etanol y se mezclaron con 0,3 ml
 de solución de sosa cáustica 1 N. Se agitó después la
 mezcla de reacción durante 5 min y se evaporó entonces en
 rotavapor. El residuo se suspendió en un poco de tolueno
 y el disolvente se eliminó a vacío. Entonces el producto
 25 se secó a vacío durante 20 horas. Se obtuvieron 0,015 g

(95,5% del teórico) del compuesto del título.

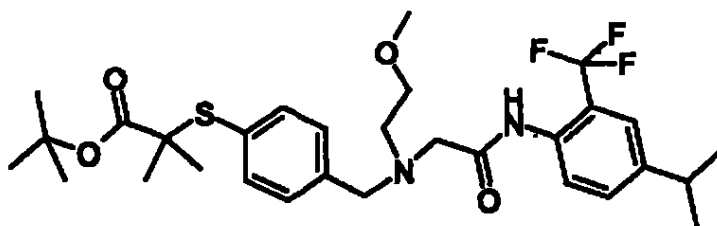
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 6H); 2,10-2,20 (m, 6H); 3,16 (s, 2H); 3,58-3,64 (m, 4H); 6,18-6,25 (m, 2H); 6,73-6,82 (m, 2H); 7,09-7,35 (m, 3H); 7,71 (d, 1H),
5 9,00 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción de los Ejemplos 3-7 y 3-10:

Ejemplo 3-54

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[4-(1-
10 metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl](2-metoxietíl)amino]metíl]feníl]tio]-2-metil-propiónico

15



Rendimiento: 61% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 (d, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,42 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 2,90-3,1 (m, 1H); 3,28
20 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,53 (t, 2H); 3,78 (s, 2H); 7,25-7,50 (m, 6H); 8,14 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H).

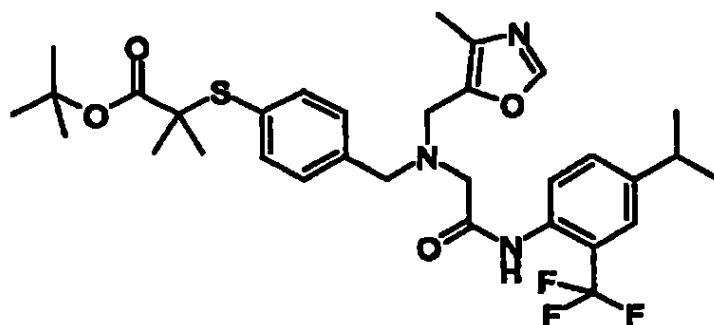
Ejemplo 3-55

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-metil-2-[[4-
[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-(trifluorometíl)feníl]amino]-2-
25 oxoetíl]((4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]feníl]tio]-

167

propiónico

5



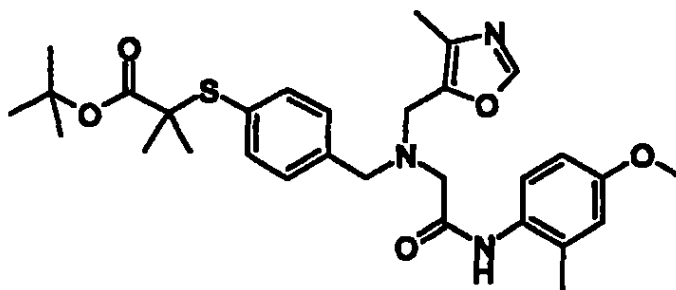
Rendimiento: 66% del teórico

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,40 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,29 (s, 2H); 3,70-3,80 (m, 4H); 7,30-7,55 (m, 6H); 7,77 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 9,40 (s a, 1H).

Ejemplo 3-56

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 86% del teórico

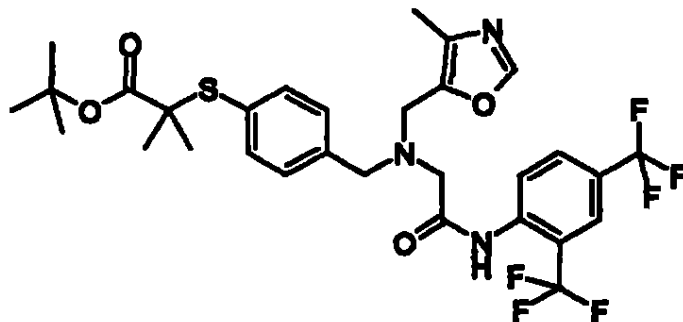
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 2,13 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,31 (s, 2H); 3,70-3,81

(m, 7H); 6,68-6,80 (m, 2H); 7,30 (d, 3H); 7,50 (d, 2H);
7,67-7,75 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,80 (s a, 1H).

Ejemplo 3-57

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[4-[[[2-[[2,4-
5 bis(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-
oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 84% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H); 1,42 (s,
15 6H); 2,11 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,74-3,82 (m, 4H); 7,29
(d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,70-7,85 (m, 2H); 7,87 (s, 1H);
8,57 (d, 1H); 9,67 (s a, 1H).

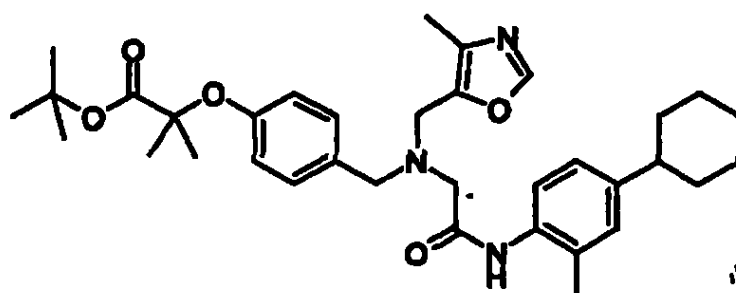
Ejemplo 3-58

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(4-
20 ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-
oxazolil)metil]amino]metil]fenoxil]-2-metil-propiónico

275

169

5



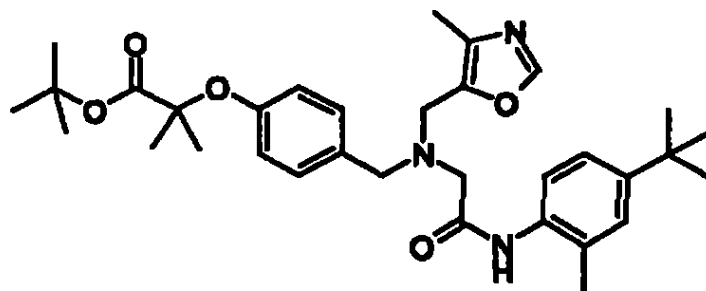
Rendimiento: 54,8% del teórico

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30-1,46 (m, 14H); 1,55 (s, 6H); 1,62-1,94 (m, 6H); 2,12 (s, 3H); 2,26 (s, 3H);
 10 3,29 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 6,82 (d, 2H);
 6,98-7,08 (m, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,77 (s, 2H); 7,83 (d, 1H); 8,96 (s a, 1H).

Ejemplo 3-59

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfeníl]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]fenoxi]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 64,7% del teórico

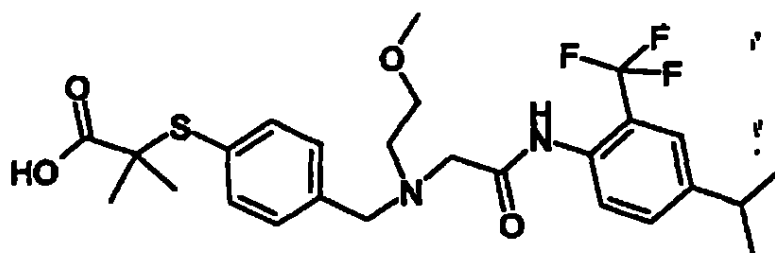
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 9H); 1,41 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,12 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,29 (s,

2H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 6,82 (d, 2H); 7,10-7,30 (m, 4H); 7,77 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,98 (s a, 1H).

Ejemplo 3-60

Acido 2-[[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-
5 (trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl](2-metoxietíl)amino]metíl]feníl]tio]-2-metíl-propiónico

10



Se dispusieron 0,248 g (0,43 mmol) del compuesto del
Ejemplo 3-54 en 5 ml de diclorometano. A temperatura
15 ambiente se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La
mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura
ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evaporó
en rotavapor a vacío. El residuo se suspendió en acetato
de etilo y se extrajo con agua, solución de acetato sódico
20 al 20%, agua y solución saturada de cloruro sódico. La
fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el
disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó
cromatográficamente en gel de sílice (diclorometano,
diclorometano/metanol 30:1) y a continuación se secó a
25 vacío. Se obtuvieron 197 mg (88% del teórico) del

compuesto del título.

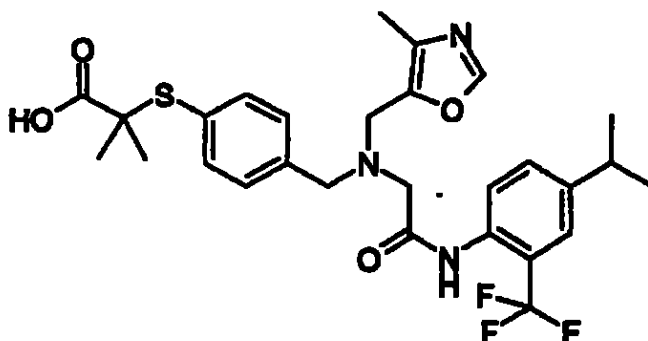
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,49 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 3,49-3,59 (m, 2H); 3,80 (s, 2H), 7,24-7,53 (m, 5 6H); 8,12 (d, 1H), 9,58 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron análogamente a la descripción del Ejemplo 3-60:

Ejemplo 3-61

Acido 2-metil-2-[[4-[[[2-[[4-(1-metiletíl)-2-
10 (trifluorometíl)feníl]amino]-2-oxoetíl][(4-metil-5-oxazolil)metíl]amino]metíl]feníl]tio]-propiónico

15



Rendimiento: 81% del teórico

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 1,50 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); 2,85-3,00 (m, 1H), 3,39 (s, 2H); 3,74-3,78 (m, 4H); 7,30 (d, 2H), 7,36-7,53 (m, 4H); 7,79 (s, 1H); 8,11 (d, 1H), 9,39 (s a, 1H).

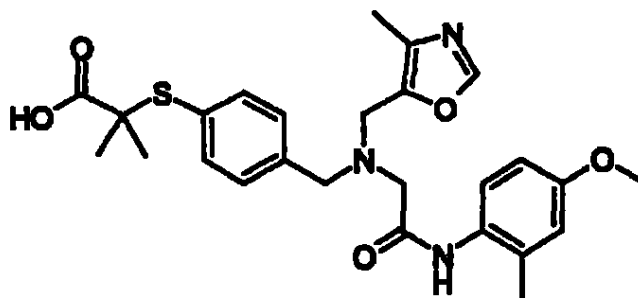
Ejemplo 3-62

25 Acido 2-[[4-[[[2-[(2-metil-4-metoxifeníl)amino]-2-

172

oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenil]tio]-
2-metil-propiónico

5



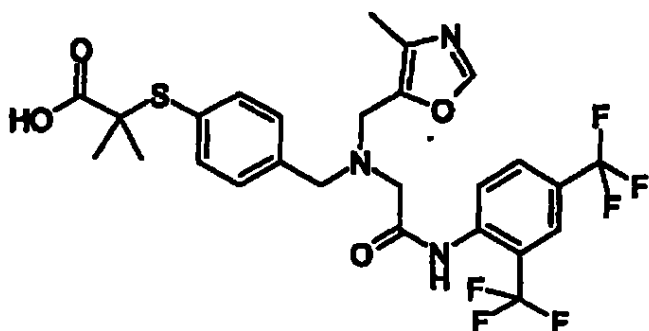
Rendimiento: 84% del teórico

10 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 3,70-3,82 (m, 7H); 6,70-6,80 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,63-7,73 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,81 (s a, 1H).

Ejemplo 3-63

15 Acido 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-amino]-2-oxoetil] [(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]-fenil]tio]-2-metil-propiónico

20



Rendimiento: 76% del teórico

25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 6H); 2,09 (s,

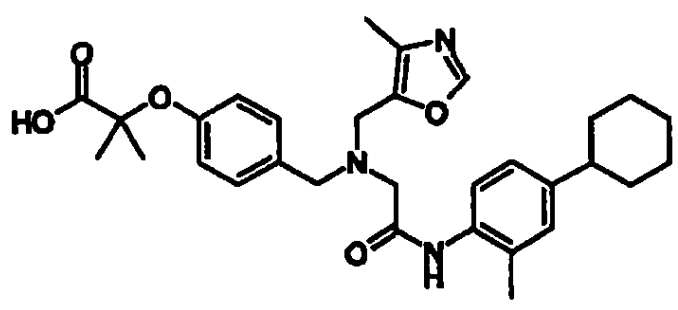
13
14

3H); 3,35 (s, 2H); 3,74-3,80 (m, 4H); 7,29 (d, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,75-7,82 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 9,66 (s a, 1H).

Ejemplo 3-64

5 Acido 2-[4-[[[2-[(4-ciclohexil-2-metilfenil)amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]-metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

10



Rendimiento: 80% del teórico

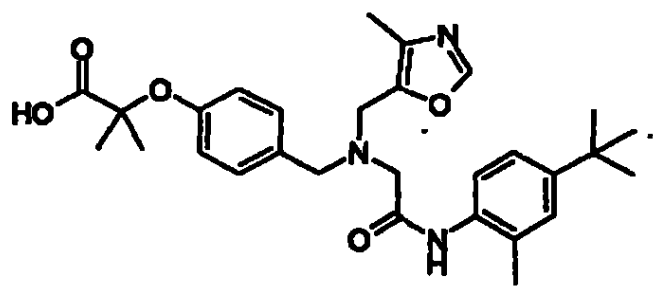
15 LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua (gradiente): $R_t = 2,64 \text{ min}$ ($[M + H]^+ = 534$).

Ejemplo 3-65

Acido 2-[4-[[[2-[(4-(1,1-dimetiletíl)-2-metilfenil]amino]-2-oxoetil][(4-metil-5-oxazolil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

20

25



174

Rendimiento: 80% del teórico

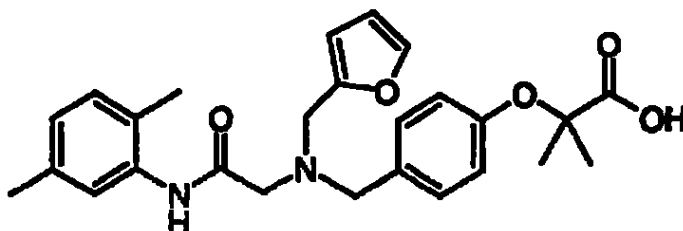
LC-EM: Acetonitrilo/HCl acuoso al 30%/agua
(gradiente): $R_t = 2,43$ min ($[M+H]^+ = 508$).

Ejemplos de realización 4

5 **Ejemplo 4-1**

Acido 2-[4-[[[2-[(2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-furanilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoico

10



Paso a)

15 Se suspendió resina Wang (Fa. Rapp Polymere, n° cat. H 1011) (48,0 g, 14,06 mmol de grupos reactivos) en diclorometano. Tras la adición de ácido 2-(4-formilfenoxi)-2-metil-propiónico [G.J. Ellymes, C. Glynnis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1993, 43-48] (8,78 g, 42,18
20 mmol), diisopropilcarbodiimida (10,65 g, 84,35 mmol) y DMAP (3,44 g, 28,12 mmol) se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla, se lavó la resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina A

25 **Pas b)**

Se suspendieron resina A (2,50 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) y 2-furfurilamina (352 mg, 3,62 mmol) en 20 ml de ortoformiato de trimetilo. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la
5 resina se lavó con DMF. A continuación la resina se suspendió en 20 ml de DMF, se mezcló con borohidruro de tetrabutylamonio (559 mg, 2,17 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,25 mmol) y se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla se filtró, se lavó la
10 resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina B1.

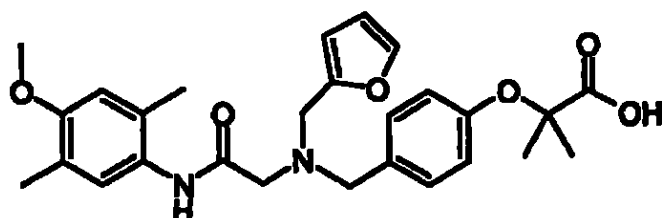
Paso c)

Se suspendió resina B1 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 40 ml de dioxano y se mezcló con
15 trietilamina (3,03 ml, 21,75 mmol) y bromoacetato de trimetilsililo (2,38 ml, 14,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. A continuación la mezcla se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. El grupo protector sililo se eliminó suspendiendo
20 la resina en 25 ml de dioxano y mezclándola con solución de fluoruro de tetrabutylamonio (1 M en THF, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se filtró. Seguidamente la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina C1.

25 **Paso d)**

propanoico

5



Se suspendió resina C1 del Ejemplo 4-1 paso c) (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 20 ml de DMF y se mezcló con diisopropiletilamina (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) y 2,5-dimetil-4-metoxianilina (756 mg, 5,08 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. A continuación la resina se suspendió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, entonces se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo como película incolora.

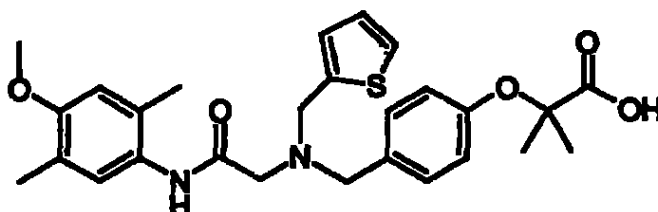
LC-EM: $R_t = 3,48$; $[M+H]^+ = 481,226$ (100%), $[M-H]^+ = 479,226$ (100%)

20 [Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente: $t = 0$ min: 10% A, 90% B; $t = 4,0$ min: 90% A, 10% B; $t = 6,0$ min: 90% A, 10% B; $t = 6,1$ min: 10% A, 90% B; $t = 7,5$ min: 10% A, 90% B. A: $CH_3CN + 0,1\%$ $HCOOH$; B: $H_2O + 0,1\%$ $HCOOH$].

25 **Ejemplo 4-3**

Acido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil](2-tienilmetil)amino]metil]fenoxi]-2-metilpropanoico

5



Paso a)

10 Se suspendieron resina A del Ejemplo 4-1 paso a) (2,50 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) y 2-aminometiltiofeno (409 mg, 3,62 mmol) en 20 ml de ortoformiato de trimetilo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se filtró y la
15 resina se lavó con DMF. A continuación la resina se suspendió en 20 ml de DMF, se mezcló con borohidruro de tetrabutilamonio (559 mg, 2,17 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,25 mmol) y se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla se filtró, se lavó la
20 resina con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina B2

Paso b)

Se suspendió resina B2 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 40 ml de dioxano y se mezcló con
25 trietilamina (3,03 ml, 21,75 mmol) y bromoacetato de

trimetilsililo (2,38 ml, 14,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C. A continuación la mezcla se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. El grupo protector sililo se eliminó suspendiendo la resina en 25 ml de dioxano y mezclándola con solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se filtró. Seguidamente la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol y se obtuvo la resina C2.

10 **Paso c)**

Se suspendió resina C2 (2,5 g, 0,72 mmol de grupos reactivos) en 20 ml de DMF y se mezcló con diisopropiletilamina (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) y 2,5-dimetil-4-metoxianilina (657 mg, 5,08 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, entonces se filtró y la resina se lavó con diclorometano, DMF y metanol. A continuación la resina se suspendió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, entonces se filtró y se evaporó. El compuesto deseado se obtuvo como película incolora.

LC-EM: $R_t = 3,90$; $[M+H]^+ = 497,4$ (100%), $[M-H]^+ = 495,4$ (100%)

[Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente:

180

t = 0 min: 10% A, 90% B; t = 4,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,1 min: 10% A, 90% B; t = 7,5 min: 10% A, 90% B. A: CH₃CN + 0,1% HCOOH; B: H₂O + 0,1% HCOOH].

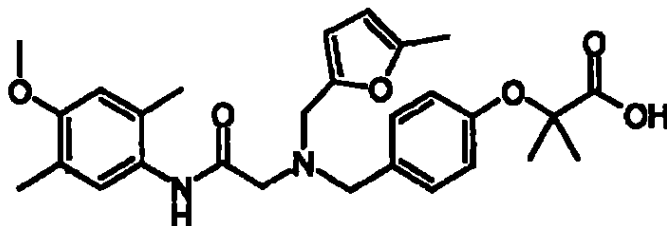
RMN-¹H (d₆-DMSO): δ = 1,5 (s, 6H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 6,8-7,5 (m, 9H).

De modo análogo se obtuvo:

Ejemplo 4-4

Acido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)amino]-2-oxoetil][(5-metil-2-furanil)metil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propanoico

15



LC-EM: R_t = 2,76; [M+H]⁺ = 495 (100%), [M-H]⁻ = 493 (100%)

[Método: Columna Symmetry C18 (Waters), flujo: 0,5 ml/min, temp. de horno 40°C, presión 400 bar, gradiente: t = 0 min: 10% A, 90% B; t = 4,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,0 min: 90% A, 10% B; t = 6,1 min: 10% A, 90% B; t = 7,5 min: 10% A, 90% B. A: CH₃CN + 0,1% HCOOH; B: H₂O + 0,1% HCOOH].

25

Ejemplo A**Ensayo de transactivación celular:****Principio del ensayo:**

Se utiliza un ensayo celular para la identificación
5 de activadores del receptor activado del proliferador de
peroxisoma alfa (PPAR-alfa).

Como las células de mamíferos contienen distintos
receptores nucleares endógenos que podrían complicar una
interpretación inequívoca de los resultados, se utiliza un
10 sistema quimérico establecido en el que el dominio de
unión a ligandos del receptor PPAR α humano se ha fusionado
con el dominio de unión a ADN del factor de transcripción
GAL4 de levadura. El quimérico GAL4-PPAR α así formado se
co-transfiere a células CHO con un constructo reportero y
15 se expresa de modo estable.

Clonación:

El constructo de expresión GAL4-PPAR α contiene el
dominio de unión a ligandos de PPAR α (aminoácidos 167-468)
que se amplifica por PCR y se clona en el vector pcADN3.1.
20 Este vector contiene ya el dominio de unión a GAL4-ADN
(aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (Stratagene). El
constructo reportero, que contiene cinco copias del sitio
de unión a GAL4, preconectado delante de un promotor de
timidinaquinasa, conduce a la expresión de luciferasa de
25 luciérnaga (*Photinus pyralis*) tras activación y unión del

GAL4-PPAR α .

Ensayo de transactivación (reportero de luciferasa):

Se sembraron células de CHO (ovario de hámster chino) en medio DMEM/F12 (Bio Whittaker) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO), con una densidad celular de 2×10^3 células por pocillo en una placa de 384 pocillos (Greiner). Tras un cultivo de 48 horas a 37°C se estimularon las células. Para ello se suspendieron las sustancias a ensayar en medio CHO-A-SFM (GIBCO) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO) y así se añadieron a las células. Tras un tiempo de estimulación de 24 horas se midió la actividad de luciferasa utilizando una videocámara. Las unidades lumínicas relativas medidas proporcionan en función de la concentración de sustancia una curva de estimulación sigmoidea. El cálculo de los valores CE_{50} se realizó utilizando el programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02)

Los compuestos conforme a la invención de los Ejemplos 3-4, 3-6, 3-60, 1,9, 2-7 y 2-12 presentaron en este ensayo valores CE_{50} de 0,04 a 200 nM.

Ejemplo B**Determinación de fibrinógeno:**

Para la determinación de la actividad sobre la

concentración de fibrinógeno en plasma se trataron ratas Wistar macho durante un periodo de 4-9 días administrándolas por sonda esofágica o por mezcla con el pienso la sustancia a ensayar. A continuación se extrajo
5 en narcosis terminal por punción cardíaca sangre citratada. Los niveles de fibrinógeno en plasma se determinaron por el método de Clauss [Clauss A., *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] por medición del tiempo de trombina con fibrinógeno humano como patrón. En algunos
10 casos se llevaron a cabo determinaciones paralelas con un método turbidométrico [Becker U., Bartl K., Wahlfeld A. W., *Thrombosis Res.* 35, 475-484 (1984)], en el que en lugar de trombina se utiliza batroxobina.

Ejemplo C

15 **Descripción del ensayo para la búsqueda de sustancias farmacológicamente activas que aumentan el nivel de apoproteína A1 (ApoA1) y de HDL-colesterol (HDL-C) en suero de ratones transgénicos que han sido transfectados con el gen de ApoA1 humana (hApoA1):**

20 Las sustancias que fueron a ensayarse in vivo respecto a su actividad elevadora del nivel de HDL-C se administraron oralmente a ratones hApoA1 transgénicos humanos. Los animales se distribuyeron aleatoriamente un día antes del comienzo del ensayo en grupos del mismo
25 número de animales, por regla general $n = 7-10$. Durante

todo el ensayo los animales dispusieron de agua potable y pienso ad libitum. Las sustancias se administraron oralmente a lo largo de 7 días una vez al día. Para ello las sustancias de ensayo se disolvieron en una solución
5 de solutol HS 15 + etanol + solución de sal común (0,9%) en una relación 1+1+8 o en una solución de solutol HS 15 + solución de sal común (0,9%) en una relación 2+8. La administración de las sustancias disueltas se realizó en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal con una sonda
10 esofágica. Como grupo de control se utilizaron animales que habían sido tratados igualmente, pero con contenido solamente de disolvente (10 ml/kg de peso corporal) sin sustancia de ensayo.

Antes de la primera administración de sustancia se
15 extrajo sangre a cada ratón por punción del pleno venoso retroorbital para determinar los niveles de ApoA1, colesterol en suero, HDL-C y triglicéridos (TG) en suero (valor previo). A continuación se administró por primera vez a los animales con una sonda esofágica la sustancia
20 de ensayo. Después de 24 horas de la última administración de sustancia (el 8º día tras el comienzo del tratamiento) se extrajo nuevamente sangre a cada animal por punción del pleno venoso retroorbital para determinar los mismos
parámetros. Las muestras de sangre se centrifugaron y tras
25 extraer el suero se determinaron el colesterol y los TG

fotométricamente con un analizador EPOS 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburgo). La determinación se realizó mediante un ensayo enzimático comercial convencional (Boehringer Mannheim, Mannheim).

5 Para la determinación del HDL-C se precipitó la fracción no HDL-C con PEG 8000 al 20% en tampón de glicina 0,2 M, pH 10. En el sobrenadante se determinó el colesterol en una de placa de 96 pocillos por fotometría UV (BIO-TEK Instruments Inc. USA) con un reactivo
10 comercial convencional (Ecoline 25, Merck, Darmstadt).

La ApoA1 humana de ratón se determinó con un método ELISA de sandwich utilizando un anticuerpo de ApoA1 antihumano policlonal y un anticuerpo de ApoA1 antihumano monoclonal (Biodesign International, USA). La
15 cuantificación se realizó por fotometría UV (BIO-TEK Instruments Inc. USA) con anticuerpos de IGG anti-ratón acoplados a peroxidasa (KPL, USA) y sustrato de peroxidasa (KPL, USA).

La actividad de las sustancias de ensayo sobre la
20 concentración de HDL-C se determinó por substracción del valor de medición de la 1ª extracción de sangre (valor previo) del valor de medición de la 2ª extracción de sangre (tras el tratamiento). Las diferencias de todos los valores de HDL-C de un grupo se promediaron y se
25 compararon con el valor medio de las diferencias del grupo

de control.

La evaluación estadística se realizó mediante un test de Student tras comprobación previa de la homogeneidad de las varianzas.

- 5 Las sustancias que aumentaban el nivel de HDL-C de los animales tratados, en comparación con el grupo de control, de modo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) y al menos un 20%, se consideraron farmacológicamente activas.

10

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,
- 5 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxil o halógeno,
- 10 R^8 representa hidrógeno, arilo C_6-C_{10} o alquilo C_1-C_4 , que a su vez puede estar substituido con hidroxil, trifluorometoxil, alcoxi C_1-C_6 o fenoxil, que a su vez están substituidos dado el caso de una a dos veces con trifluorometilo, o con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con hasta tres heteroátomos de
- 15 la serie de N, O y/o S, pudiendo estar todos los anillos de arilo y heteroarilo indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con halógeno, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
- 20 trifluorometilo, trifluorometoxil, ciano, nitró o amino,
- R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxil o halógeno,
- 25 R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno

de otro representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₄-C₇,

y

5 R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10

2. Compuestos de fórmula general (I),

en la que

A representa un enlace o un grupo -CH₂- o -CH₂-CH₂-,

X representa O, S o CH₂,

15 R¹, R² y R³ son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxí, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

20 R⁵ y R⁶ significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que estan unidos forman un grupo carbonilo,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, pudiendo estar los anillos aromáticos

25 indicados substituidos a su vez respectivamente de

una a tres veces de forma igual o distinta con
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxí o halógeno,
R⁸ representa hidrógeno, arilo C₆-C₁₀ o alquilo C₁-C₄,
que a su vez está substituido dado el caso con
5 arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 6 eslabones con
hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S,
pudiendo estar todos los sistemas cíclicos
indicados substituidos a su vez respectivamente de
una a tres veces de forma igual o distinta con
10 halógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano nitro o
amino,
R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos e independientemente uno
de otro representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi
15 C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,
R¹¹ y R¹² son iguales o distintos e independientemente uno
de otro representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o
junto con el átomo de carbono al que están unidos
forman un anillo de cicloalquilo C₄-C₇,
20 y
R¹³ representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que
puede degradarse al correspondiente ácido
carboxílico,
así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente
25 aceptables.

3. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1 ó 2,

en la que

A representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

5 X representa O, S o CH_2 ,

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o ciano,

10 R^4 representa hidrógeno o metilo,

R^5 y R^6 significan hidrógeno o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o bencilo,

15 R^8 representa hidrógeno, fenilo, bencilo o heteroarilmetilo de 5 eslabones con hasta dos heteroátomos de la serie de N, O y/o S, pudiendo estar los sistemas cíclicos aromáticos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a tres veces de forma igual o distinta con cloro, flúor, bromo, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo o amino,

20 R^9 y R^{10} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometilo, flúor o cloro,

25

R^{11} y R^{12} son iguales o distintos e independientemente uno de otro representan hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo,

5 y

R^{13} representa hidrógeno o un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico,

así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente
10 aceptables.

4. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, 2 ó 3,
en la que

15 A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$,

X representa O, S o CH_2 ,

R^1 representa hidrógeno, metilo o metoxi,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, trifluorometilo,
20 metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

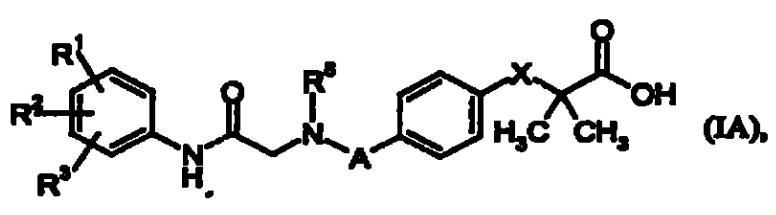
R^7 representa metilo, etilo, n-propilo o en especial
25 hidrógeno,

R⁸ representa fenilo, furanilmetilo o tienilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados substituidos a su vez respectivamente de una a dos veces de forma igual o distinta con metilo o etilo,
 5 R⁹ y R¹⁰ son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo, en especial hidrógeno,
 R¹¹ y R¹² son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo, en especial metilo,
 y
 10 R¹³ representa un grupo hidrolizable que puede degradarse al correspondiente ácido carboxílico, o en especial hidrógeno,
 así como sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

5. Compuestos de fórmula (IA)

20



en la que

A representa un grupo -CH₂- o -CH₂-CH₂-,
 X representa O o S,
 25 R¹ representa hidrógeno, metilo o metoxi,

194

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, cloro o flúor,

5 y

R^6 representa fenilo, furanilmetilo, tienilmetilo u oxazolilmetilo, pudiendo estar los sistemas cíclicos indicados a su vez substituidos respectivamente de una a dos veces con metilo, o
10 representa 2-metoxietilo.

6. Compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 5 para la prevención y tratamiento de enfermedades.

15

7. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como el definido en la reivindicación 1 y excipientes, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes no tóxicos
20 farmacéuticamente adecuados.

8. Uso de compuestos de fórmula (I) y medicamentos definidos en las reivindicaciones 1 a 7 para la prevención y tratamiento de enfermedades.

25

9. Uso de compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de medicamentos.

5 10. Uso de compuestos de fórmula (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de arteriosclerosis.

10 11. Procedimiento para la prevención y tratamiento de enfermedades, caracterizado porque se hacen actuar compuestos de fórmula (I), como los definidos en la reivindicación 1, en seres vivos.

15 12. Procedimiento para la fabricación de medicamentos, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula (I), como el definido en la reivindicación 1, se integra en una forma de administración con coadyuvantes y/o excipientes.

20

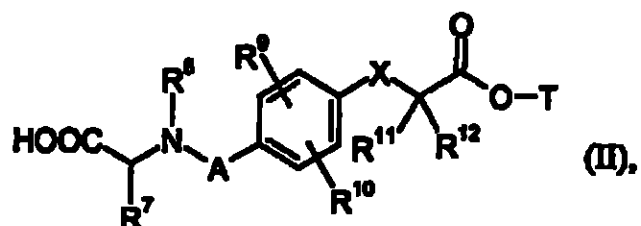
13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general

25

(II)

196



5

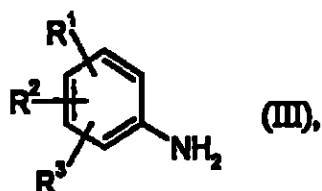
en la que

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado

y

10 T representa bencilo, alquilo C₁-C₆ o un polímero soporte adecuado para la síntesis en fase sólida, activando en primer lugar el grupo ácido carboxílico de (II), con compuestos de fórmula general (III),

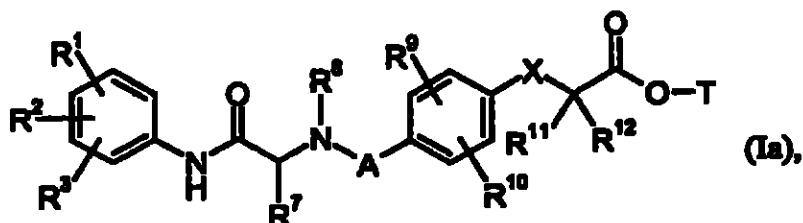
15



en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado anteriormente indicado,

20 para obtener compuestos de fórmula general (Ia)



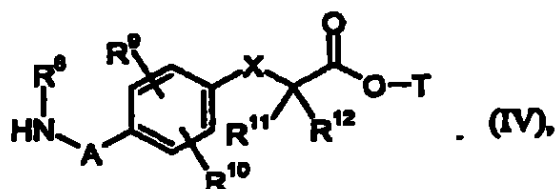
25

en la que

A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado,

o

5 [B] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (IV)



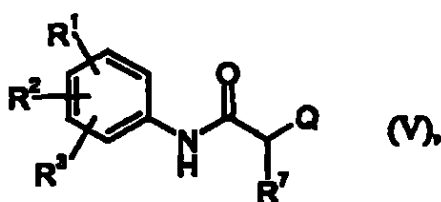
10

en la que

A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anteriormente indicado,

en presencia de una base, con compuestos de fórmula

15 general (V)



20

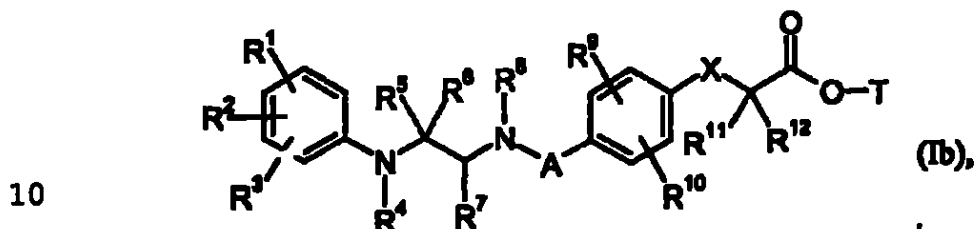
en la que

R¹, R², R³ y R⁷ tienen el significado anteriormente indicado

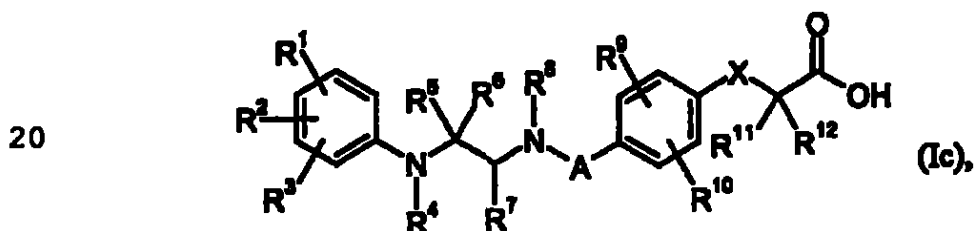
y

25 Q representa un grupo saliente adecuado,

para obtener igualmente compuestos de fórmula general (Ia),
 entonces los compuestos de fórmula general (Ia) se transforman dado el caso por métodos conocidos para la
 5 alquilación de amida o la reducción de amida en compuestos de fórmula general (Ib)



en la que
 A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
 el significado anteriormente indicado,
 15 a continuación se transforman con ácidos o bases en los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula general (Ic)



en la que
 A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen
 25 el significado anteriormente indicado,

199

y estos dado el caso se modifican adicionalmente por métodos conocidos para la esterificación por reacción con compuestos de fórmula general (VI)

5 $R^{13}-Z$ (VI),

en la que

R^{13} tiene el significado anteriormente indicado

y

10 Z representa un grupo saliente adecuado o un grupo hidroxil.

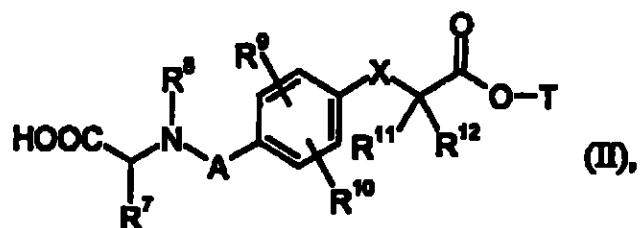
14. Uso conforme a la reivindicación 9 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la
15 arteriosclerosis, para aumentar el bajo nivel patológico de HDL y para reducir niveles elevados de triglicéridos y LDL de arteriosclerosis y/o hipercolesterolemia.

15. Uso de compuestos de fórmula (I) como los
20 definidos en la reivindicación 1 como agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma.

16. Compuestos de fórmula (II)

304

200



5

en la que

A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado
indicado en la reivindicación 1 a 5

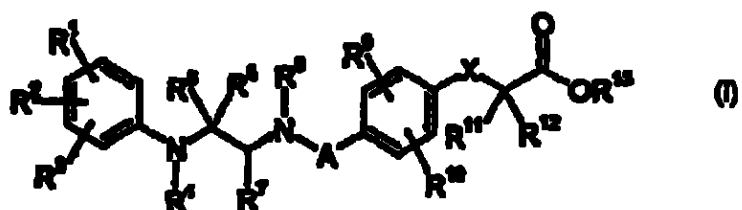
y

10 T representa bencilo, alquilo C₁-C₆ o un polímero
soporte adecuado para la síntesis en fase sólida.

3051

Derivados de ácido propiónico

Resumen



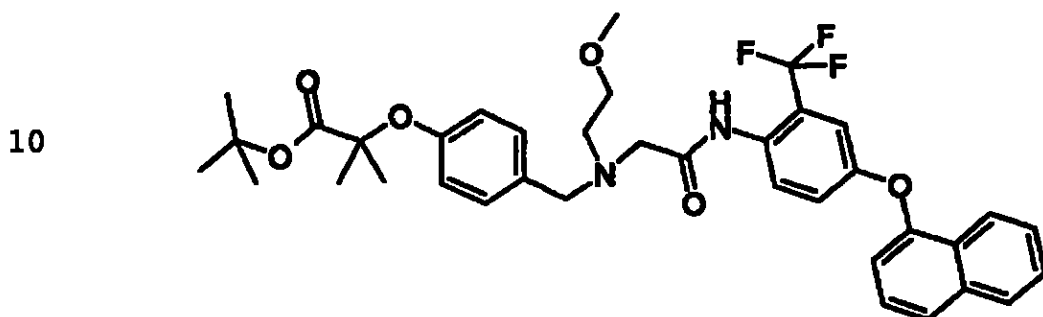
La presente solicitud se refiere a compuestos activadores de PPAR-alfa de fórmula general (I) para el tratamiento de por ejemplo la enfermedad coronaria así como a su preparación, teniendo las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, A y X los significados indicados en la reivindicación 1.

147

2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,10-7,30 (m, 3H); 7,38 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 9,93 (s a, 1H).

Ejemplo 3-24

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[2-(5 metoxietil)[2-[[4-(1-naftaleniloxi)-2-trifluorometil]-fenil]amino]-2-oxoetil]amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico



Rendimiento: 95,5% del teórico

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H); 1,55 (s, 6H); 2,80 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,54 (t, 2H); 3,70 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,13-7,25 (m, 3H); 7,34 (d, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,47-7,58 (m, 2H); 7,66 (d, 1H); 7,89 (dd, 1H); 8,07-8,21 (m, 2H); 9,68 (s a, 20 1H).

Ejemplo 3-25

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[5-[(etilsulfonil)metil]-1-naftalenil]amino]-2-oxoetil](2-metoxietil)amino]metil]fenoxi]-2-metil-propiónico

25

Expediente No		03028809	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	4	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

orig final

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRO Y COLECCION

Radicación : 03020307 0000000

Folios: 3/3

Fecha (A.M.): 2003-04-04 17:12:34

Trámite : 011 PAT-PROTENT 379 FASE 1.1 411 PRESENTAC

Deposición PAT. INV. DE LAS EMPRESAS

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 19,442
FECHA : MARZO 17 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9005688	17/03/2003	13,478,360.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOL: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C, Colombia

010 00698-841-015-2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

ANDEEA ROSSE

Fecha.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
Bayer Aktiengesellschaft.
ASUNTO:

Oficio N° 09942

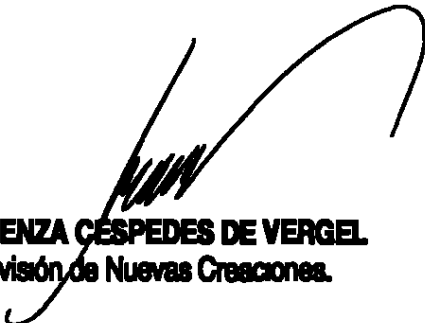
Radicación N°	03-28807
Solicitud internacional	PCT/EP2001/11005
Fecha inicio fase nacional	5/05/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante debe presentar la página 176 que corresponde a la descripción y la página 187 correspondiente a la reivindicación No.1, que hacen falta en la traducción de la solicitud internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 4 NOV 2003