

OK



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-29191

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO

MODULADORES DE PPAR-ALFA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/005 ; 31/506

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE

DOMICILIO

LEVERMUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

45.

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028181- -00000-0000
FE: 2017-03-23 17:38:24 URP: 2020 NUEVE ALFONES
178.11 PATENTE
EPO: 3/8 PATENCIAL
ACT 411 PRESENTACION
F0808: 200

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de República Federal de Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Eike DITTRICH-WENGENROTH**
Birkenhöhe 39,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

2. **Lars BÄRFACKER**
Walter-Flex-Strasse 29,
46047 Oberhausen,
República Federal de Alemania
3. **Axel KRETSCHMER**
Am Acker 23,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

4. **Claudia HIRTH-DIETRICH**
Stockmannsmühle 127,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania
5. **Peter ELLINGHAUS**
Auf Der Obstwiese 3,
49324 Melle,
República Federal de Alemania

6. **Martin RAABE**
Kaethe-Kollwitz-Weg 25,
89081 Ulm,
República Federal de Alemania
7. **Hilmar BISCHOFF**
Am Rohm 78,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

8. **Christian PILGER**
Leuschnerstrasse 40,
67063 Ludwigshafen,
República Federal de Alemania
9. **Ulrich ROSENTERETER**
Driendorfer Weg 24a,
31515 Wunstorf,
República Federal de Alemania

10. **Stephan BARTEL**
Zu den Birken 26,
51515 Kürten,
República Federal de Alemania
11. **Klemens LUSTIG**
Falkenberg 159,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

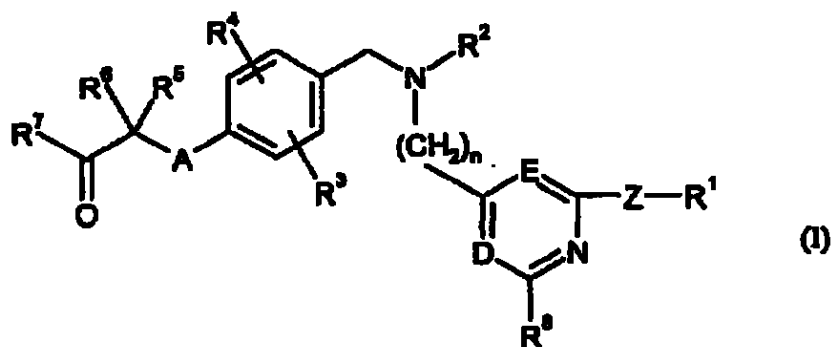
12. **Armin KERN**
Am Brucher Häuschen 105,
42109 Wuppertal,
República Federal de Alemania
13. **Dieter LANG**
Wimmersberger Strasse 60,
42553 Velbert,
República Federal de Alemania

14. **Marcus BAUSER**
Mozartstrasse 7,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/09734</u> Fecha: <u>10 de septiembre de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/032384 A1</u> Fecha: <u>30 de marzo de 2006</u>			
6 TÍTULO (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE PPAR-ALFA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/042</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>DE</u>	<u>25 de septiembre de 2004</u>	<u>10 2004 046 623.8</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>07-20.995</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2007</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.			
☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/032384 A1**

Descripción:

Páginas 115 en el idioma original

Páginas 125 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

5

CCLO 14035 341014 9

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. Q5,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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 Officer, and in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to definitively 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 shall pass in their sequence, by the principal, the first or second alternate representing on case, and the mere fact or 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

o 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, marcas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de 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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

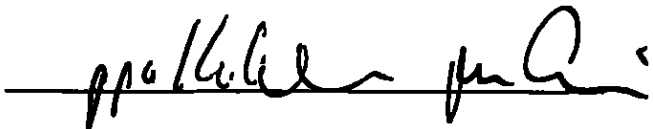
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change 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 me (us) or 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.

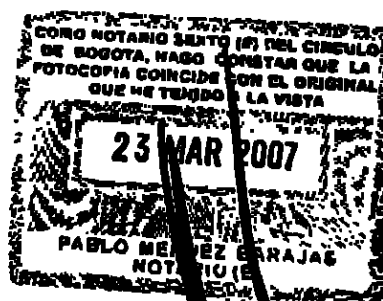
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature





7

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature of the notary, written in black ink.



A
8

URNr. 1085/2005

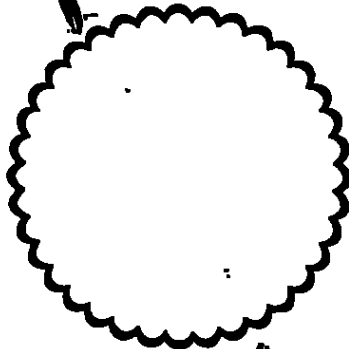
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

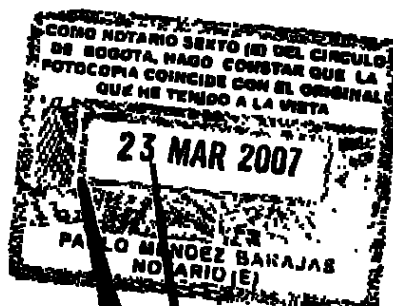
- bekannt -.

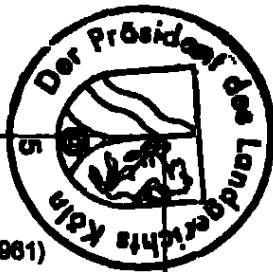
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
2. Diese öffentliche Urkunde
3. ist unterschrieben von Klaus Striewski
4. in seiner Eigenschaft als Notar
5. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 12.07.2005
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 2507/05
9. Stempel
10. Unterschrift

Klaus Striewski
Cafébe



Kostenberechnung

Wert: EUR 3.000,-	
Geb. §§ 32, 40 (1)	EUR 10,-
Geb. §§ 59	EUR 10,-
Geb. § 50	EUR 10,-
Umsatzsteuer	EUR 3,-
§ 15a, 16	% EUR 5,-
	Zus. EUR 38,-

gez.: Striewski, Notar

9

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar el presente documento.

El notario público está enterado y certifica que los anteriores Después de examinar el registro comercial de la ciudad de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

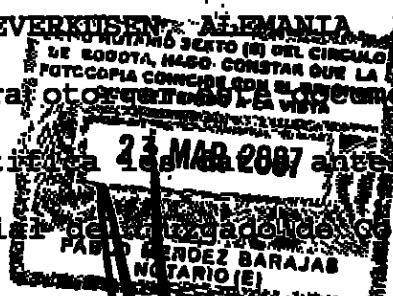
Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

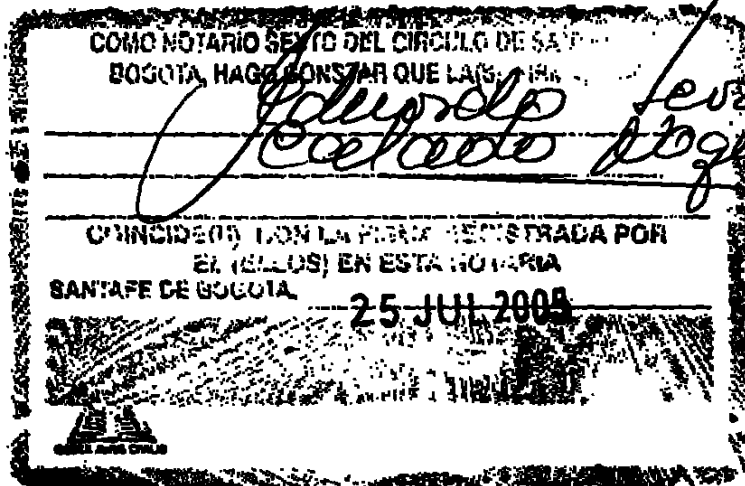


Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
1976 - 1976
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

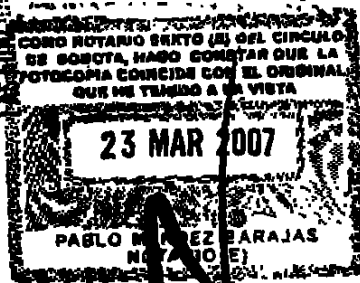
2005 JUL 25 P 12:13

1103
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS CIRCUNSTANCIAS INDICADAS



10

1

TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 08.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

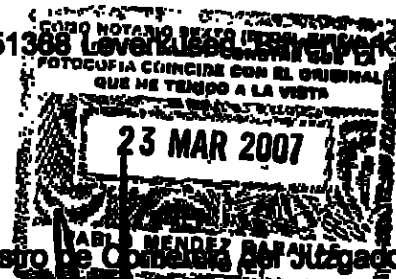
Protocolo notarial No. 1085/2005

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

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Compañías del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA DE INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

11

2

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 8 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

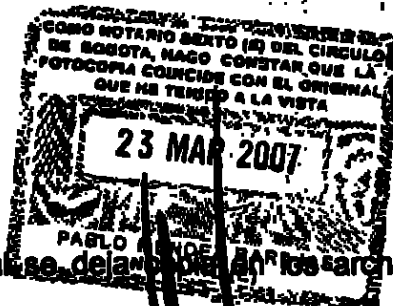
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

- | | |
|--|----------------------|
| 5. en Colonia | 6. el 12.07.2005 |
| 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia | |
| 8. bajo el No 2507/05 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| El Presidente del Tribunal Regional de Colonia | Fdo.: firma ilegible |
| | Callebe |

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski



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

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983

LUZ ARRIAGA DE HENSER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Henser
Resolución No.549 Mijusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

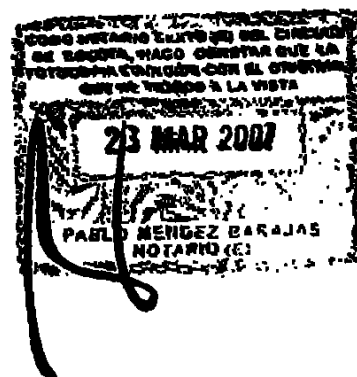
2005 JUL 25 P 12:13

1205
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

Loz Amaga
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(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
30. März 2006 (30.03.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/032384 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/42,
A61K 31/505, 31/506, C07D 239/46, 239/48, 403/12,
405/12, 413/12, 417/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009734

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. September 2005 (10.09.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 046 623.8
25. September 2004 (25.09.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DITTRICH-WEN-
GENROTH, Elke [DE/DE]; Vogelsangstr. 105a,
42109 Wuppertal (DE). BÄRFACKER, Lars [DE/DE];
Walter-Flax-Str. 29, 46047 Oberhausen (DE).
KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am Acker 23,

42113 Wuppertal (DE). BIRTH-DIETRICH, Clau-
dia [DE/DE]; Stockmannsmühle 127, 42115 Wuppertal
(DE). ELLINGHAUS, Peter [DE/DE]; Ausblick 100,
42113 Wuppertal (DE). RAABE, Martin [DE/DE];
Nachtigallenweg 73, 42349 Wuppertal (DE). BISCHOFF,
Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE).
PILGER, Christian [DE/DE]; Leuschnerstr. 40, 47063
Ludwigshafen (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE];
Obere Rutenheck 6, 42349 Wuppertal (DE). BARTEL,
Stephan [DE/DE]; Zu den Birken 26, 51515 Kürten (DE).
LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Falkenberg 159, 42113
Wuppertal (DE). KERN, Armin [DE/DE]; Am Brucher
Hütchen 105, 42109 Wuppertal (DE). LANG, Dieter
[DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE).
BAUSER, Marcus [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115
Wuppertal (DE).

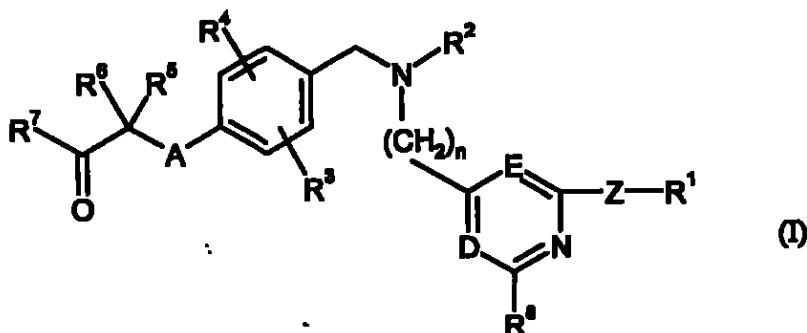
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR-ALPHA MODULATORS

(54) Bezeichnung: NEUE PYRIMIDIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR-ALPHA-MODULATOREN



(57) Abstract: The invention relates to novel pyrimidine derivatives of general formula (I), methods for the production thereof, their use for treating and/or preventing diseases, and to their use for producing medicaments for treating and/or preventing diseases, preferably for treating and/or preventing cardiovascular diseases, particularly dyslipidemia, arteriosclerosis, insufficiency of the heart, thrombosis and metabolic syndrome.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Thrombose und des metabolischen Syndroms.



KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BE, BS, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(B4) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

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.

NEUE PYRIMIDIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR-ALPHA-MODULATOREN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von

5 Dyslipidämien, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Thrombose und des metabolischen Syndroms.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen 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 (LDL-C) als

10 auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL-C/LDL-C-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen neben Niacin bisher die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie senken erhöhte Triglyceride um 20-50%, erniedrigen LDL-C um 10-15%, verändern die

15 LDL-Partikelgröße von atherogenem LDL geringer Dichte zu normal dichtem und weniger atherogenem LDL und erhöhen die HDL-Konzentration um 10-15%.

Fibrate wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). PPAR-alpha ist ein nukleärer Rezeptor, der die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzen im Promoter-Bereich dieser Gene [auch PPAR

20 Response-Elemente (PPRE) genannt] reguliert. PPREs sind in einer Reihe von Genen identifiziert worden, welche für Proteine kodieren, die den Lipid-Metabolismus regulieren. PPAR-alpha ist hoch in der Leber exprimiert und seine Aktivierung führt unter anderem zu einer gesenkten VLDL-Produktion/-Sekretion sowie zu einer reduzierten Apolipoprotein CIII (ApoCIII)-Synthese. Im Gegensatz dazu wird die Synthese von Apolipoprotein A1 (ApoA1) gesteigert.

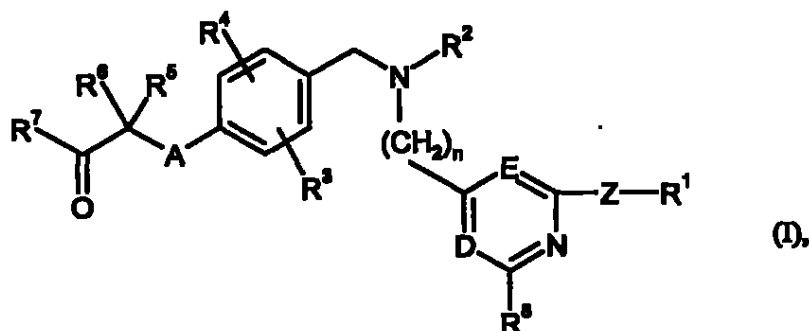
25 Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor (EC₅₀ im µM-Bereich), was wiederum zu den oben beschriebenen relativ geringen pharmakologischen Effekten führt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-alpha-Modulatoren zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

30 Verschiedene Phenoxy- und/oder Phenylthioessigsäure-Derivate als PPAR-Modulatoren werden in WO 03/074495, WO 2005/040102 und US 2005/0096337-A1 beansprucht. In DE 42 39 440-A1

werden 4-Aminopyrimidin-Derivate und ihre Verwendung zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzversagen beschrieben. In EP 0 539 066-A1 werden ähnliche heterocyclische Verbindungen zu gleichen Verwendungszwecken offenbart. 2,4-Diaminopyrimidin-Derivate als Inhibitoren der IgE- und/oder IgG-Rezeptor-Signalkaskade werden in WO 03/063794 beansprucht.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für O oder S steht,

eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

- 10 Z für $(CH_2)_m$, O oder $N-R^9$ steht, worin

m die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und

R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

- 15 R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, welche jeweils bis zu vierfach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits mit Hydroxy substituiert sein kann, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylamino, R^{10} -C(O)-NH-, R^{11} -C(O)-, $R^{12}R^{13}$ N-C(O)-NH- und
- 20 $R^{14}R^{15}$ N-C(O)- substituiert sein können, worin

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeutet,

R^{11} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeutet

und

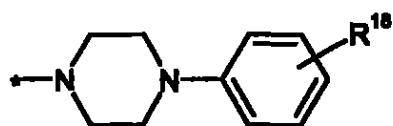
R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^1 für (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

10 oder

die Gruppierung $-Z-R^1$ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{18} Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy

15 und

* die Verknüpfungsstelle bedeutet,

R^2 für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl oder (C_2-C_6) -Alkynyl steht, worin Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils mit Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Cyano, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein können, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Gruppen ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

25 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Phenoxy stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₃-C₈)-Cycloalkylring bilden,

R^7 für eine Gruppe der Formel $-NHR^{16}$ oder $-OR^{17}$ steht, worin

5 R^{16} Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl bedeutet

und

R^{17} Wasserstoff bedeutet oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt werden kann,

und

10 R^8 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R^{17} eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der $-C(O)OR^{17}$ -Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure (R^{17} = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy substituiert ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von

Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

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

- 5 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, 20 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei 25 denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Ver- 30 bindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-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 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C₂-C₆)-Alkenyl und (C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl, n-But-2-en-1-yl und 2-Methyl-2-propen-1-yl.

10 (C₂-C₆)-Alkynyl und (C₂-C₄)-Alkynyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl, n-But-2-in-1-yl und n-But-3-in-1-yl.

15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine mono- oder gegebenenfalls bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.

25 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

30 (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-

20
zweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, n-Butylsulfonyl und tert.-Butylsulfonyl.

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für
5 eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino!

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine
10 Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-tert.-Butyl-N-methylamino,
15 N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonyl-Substituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe mit dem Stickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-
20 Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino, Isopropoxy-carbonylamino und tert.-Butoxy-carbonylamino.

(C₁-C₆)-Alkanoyloxy und (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-
25 Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielfhaft seien
30 genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Iso-

thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Benzofuranyl, Benzothieryl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Naphthyridinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny. Bevorzugt sind monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu drei
 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl.

Ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 5 bzw. 6 Ringatomen, der ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe N, O
 10 und/oder S im Ring enthält. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrothiopyryl, Pyrrolidinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholiny und Thiomorpholiny. Bevorzugt sind Tetrahydrofuryl und Tetrahydropyryl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor
 15 oder Fluor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig von-
 20 einander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

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

A für O oder S steht,

eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

Z für $(CH_2)_m$, O oder NH steht, worin

25 m die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

R¹ für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht, welche jeweils bis zu vierfach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits mit Hydroxy substituiert sein kann, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,
 30 Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-

C₄-alkylamino, R¹⁰-C(O)-NH-, R¹¹-C(O)-, R¹²R¹³N-C(O)-NH- und R¹⁴R¹⁵N-C(O)- substituiert sein können, worin

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

5 R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet

und

R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeuten,

10 oder

R¹ für Cyclohexyl oder 4-Tetrahydropyran-2-yl steht, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,

15 R² für Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₇-C₈)-Alkenyl oder (C₇-C₈)-Alkynyl steht, worin Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils mit Trifluormethyl, Fluor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein können, wobei alle genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluor-
20 methoxy substituiert sein können,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

25 R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Phenoxy stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring bilden,

R⁷ für eine Gruppe der Formel -NHR¹⁶ oder -OR¹⁷ steht, worin

R¹⁶ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

und

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt werden kann,

und

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für S steht,

eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

10 **Z** für (CH₂)_m, O oder NH steht, worin

m die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

R¹ für Phenyl oder Pyridyl steht, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Tri-
15 fluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

oder

R¹ für Cyclohexyl steht, welches in 4-Position mit Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

R² für Wasserstoff, Propargyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, welches mit Fluor, Cyano, (C₁-
20 C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl oder Thiadiazolyl substituiert sein kann, wobei Phenyl und alle genannten heteroaromatischen Ringe ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert
25 sein können,

R³ und **R⁴** gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor stehen,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

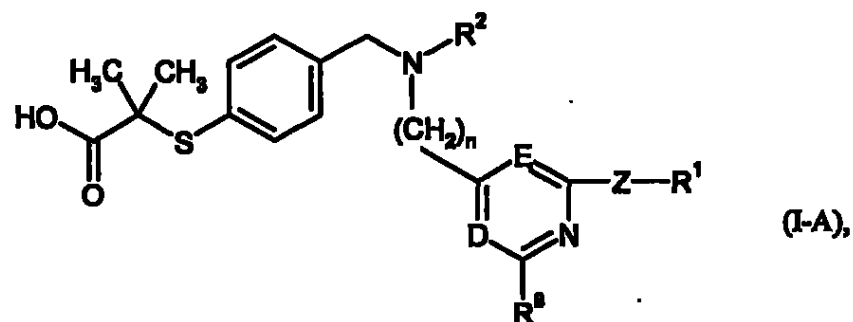
R^7 für -OH, -NH₂ oder -NHCH₃ steht,

und

R^8 für Wasserstoff steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A)

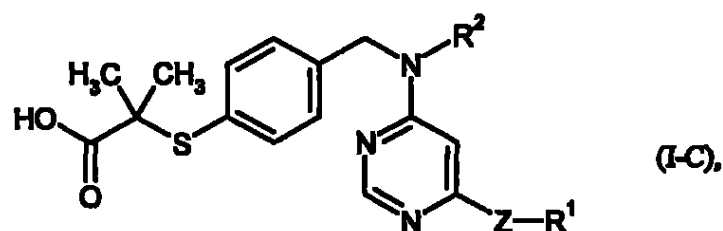


in welcher

R^1 , R^2 , R^8 , D, E, Z und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-C)



in welcher

Z für eine Bindung oder für O steht

15 und

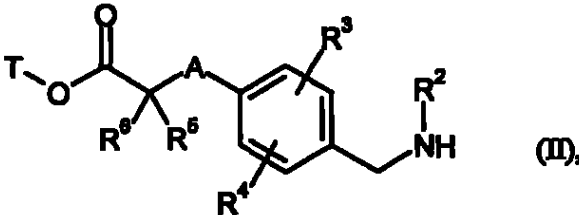
R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-C), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



10

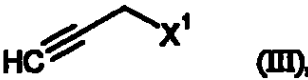
in welcher R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

T für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, vorzugsweise *tert.*-Butyl, oder für Benzyl steht,

entweder

- 15 [A] zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)

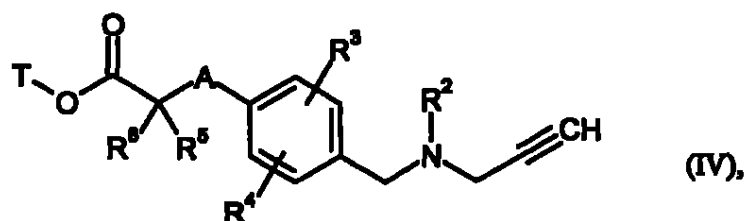


in welcher

X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

20

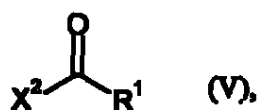
zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher A, T, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Kupfer(I)iodid, eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der Formel

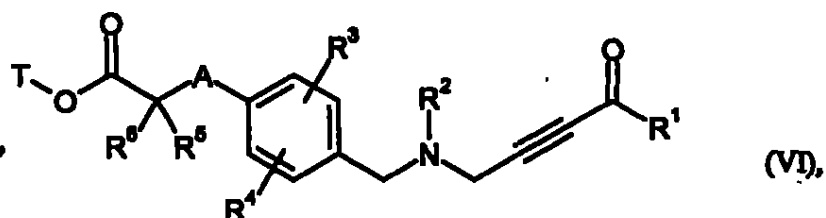
(V)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

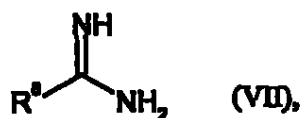
X^2 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

in Verbindungen der Formel (VI)



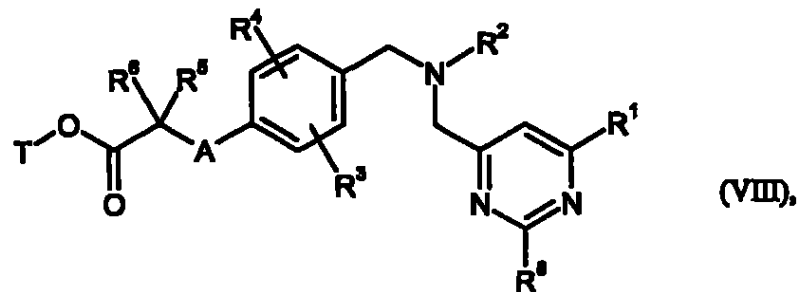
in welcher A, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VII)



in welcher R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (VIII)

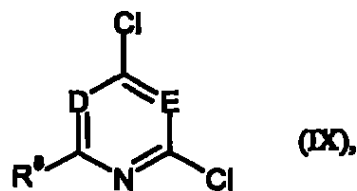


in welcher A, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

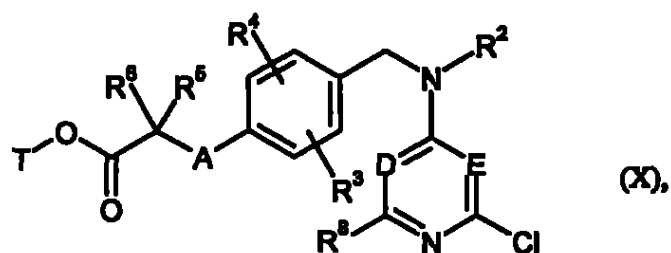
5 oder

[B] zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher D, E und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 in Verbindungen der Formel (X)



in welcher A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann entweder

15 [B-1]

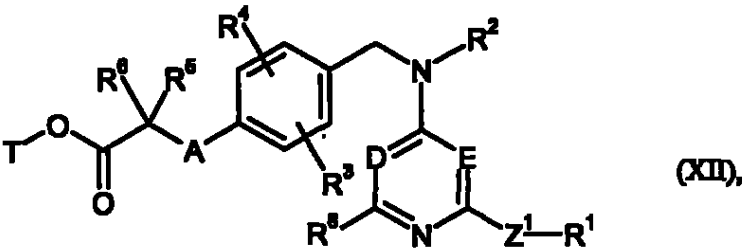
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XI)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

5 Z^1 für O oder N- R^9 steht, worin R^9 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (XII)

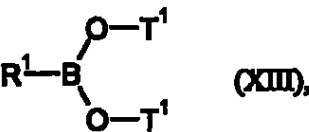


in welcher A, D, E, T, Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 oder

[B-2]

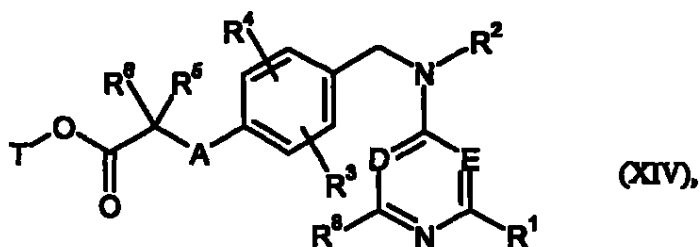
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der Formel (XIII)



15 in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

T^1 für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

zu Verbindungen der Formel (XIV)



in welcher A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder

5 [B-3]

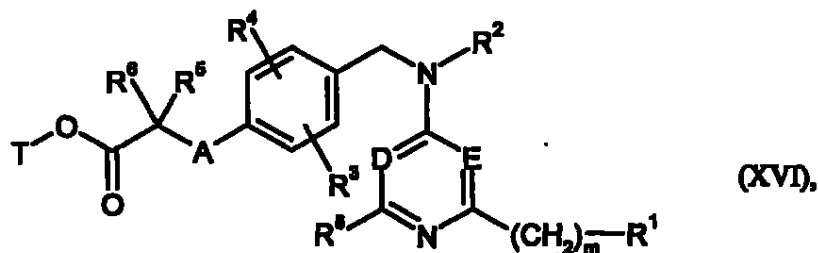
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (XV)



in welcher m und R¹ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

10 X³ für Halogen, insbesondere für Brom steht,

zu Verbindungen der Formel (XVI)

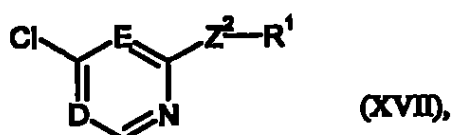


in welcher m, A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 umsetzt,

oder

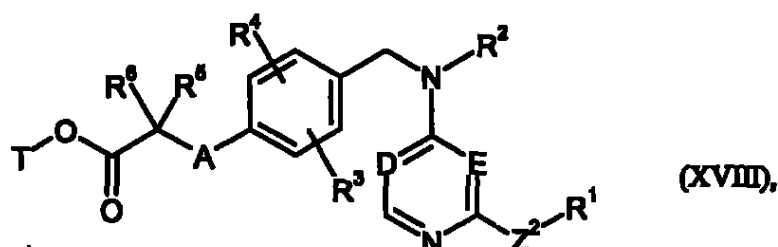
[C] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XVII)



in welcher D, E und R¹ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Z² für eine Bindung, O oder N-R⁹ steht, worin R⁹ die oben angegebene Bedeutung hat,

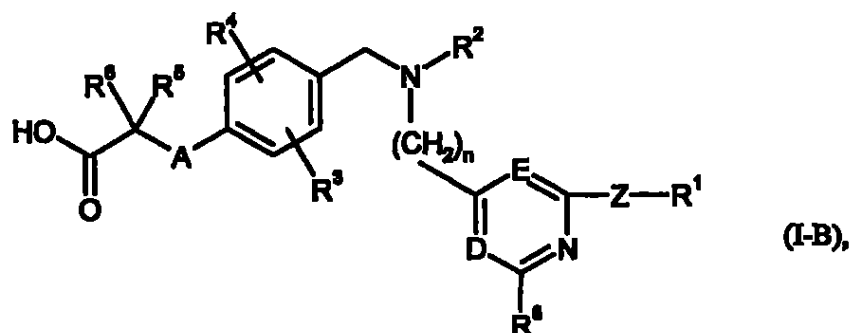
5 zu Verbindungen der Formel (XVIII)



in welcher A, D, E, T, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 und die resultierenden Verbindungen der Formeln (VIII), (XII), (XIV), (XVI) bzw. (XVIII) nachfolgend durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrolytisch in die jeweiligen Carbonsäuren der Formel (I-B)

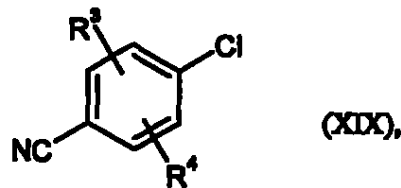


15 in welcher n, A, D, E, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, gegebenenfalls anschließend nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung zu den Verbindungen der Formel (I) umgesetzt

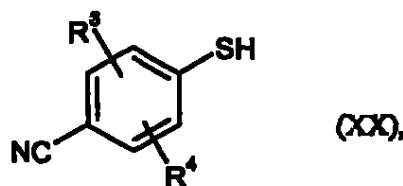
und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die Verbindungen der Formel (II) und ihre Herstellung sind in WO 02/28821 beschrieben oder können in Analogie zu den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Verbindungen der Formel (II), in welcher A für S steht, können auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XIX)



in welcher R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

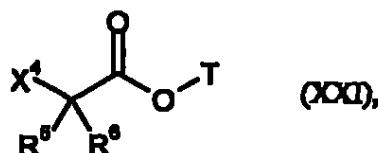
zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Natriumsulfid in Verbindungen der Formel (XX)



10

in welcher R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese anschließend, mit oder ohne zwischenzeitliche Isolierung, mit einer Verbindung der Formel (XXI)

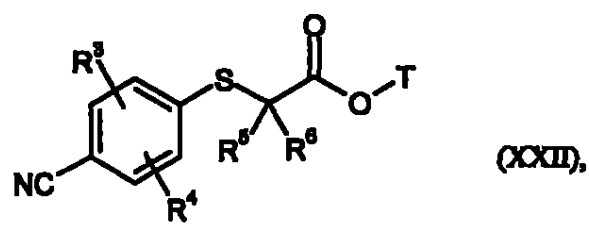


15 in welcher T, R³ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

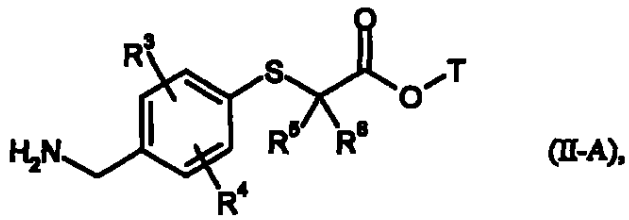
X⁴ für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

zu Verbindungen der Formel (XXII)



in welcher T, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, dann mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie vorzugsweise Boran oder Boran-Komplexen (z.B. Diethylanilin-, Dimethylsulfid- oder Tetrahydrofuran-Komplexen) oder auch mit
 5 Natriumborhydrid in Kombination mit Aluminiumchlorid, zu Verbindungen der Formel (II-A)



in welcher T, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

reduziert und diese gegebenenfalls abschließend in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XXIII)



in welcher

R^{2A} die oben angegebene Bedeutung von R² hat, jedoch nicht für Wasserstoff steht,

und

15 X^S für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (VI), (VI) + (VII) → (VIII), (X) + (XI) → (XII), (II) + (XVII) → (XVIII) und (II-A) + (XXIII) → (II) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Tri-
 20 chlourethan, Tetrachlourethan, 1,2-Dichlourethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasser-

stoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Triethylamin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (VI) + (VII) → (VIII), (X) + (XI) → (XII) und (II-A) + (XXIII) → (II) jeweils Dimethylformamid, für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) Triethylamin und für den Verfahrensschritt (II) + (XVII) → (XVIII) Dioxan.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (IX) → (X) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Triethylamin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dimethylformamid oder Isopropanol.

Als Basen für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (VI), (VI) + (VII) → (VIII), (II) + (IX) → (X), (X) + (XI) → (XII), (X) + (XIII) → (XIV), (II) + (XVII) → (XVIII) und (II-A) + (XXIII) → (II) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-*tert.*-butylat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt sind für die Verfahrensschritte (IV) + (V) → (VI), (II) + (IX) → (X), (II) + (XVII) → (XVIII) und (II-A) + (XXIII) → (II) Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin, für den Verfahrensschritt (X) + (XI) → (XII) Natriumhydrid oder Triethylamin, und für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (VI) + (VII) → (VIII) und (X) + (XIII) → (XIV) Kalium- oder Cäsiumcarbonat.

Die Base wird bei diesen Verfahrensschritten jeweils in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der zu deprotonierenden Verbindung,

eingesetzt. Beim Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) kann die Base Triethylamin gleichzeitig auch als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (XIII) → (XIV) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist ein Gemisch aus Glykoldimethylether, Ethanol und Wasser.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (XV) → (XVI) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid oder ein Gemisch aus beiden.

Die Reaktionen erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C. Die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (VI), (VI) + (VII) → (VIII) und (II-A) + (XXIII) → (II) werden bevorzugt in einem Temperaturbereich von +10°C bis +50°C, der Verfahrensschritt (II) + (IX) → (X) bevorzugt in einem Bereich von +20°C bis +80°C, die Verfahrensschritte (X) + (XI) → (XII), (II) + (XVII) → (XVIII) und (X) + (XIII) → (XIV) bevorzugt in einem Bereich von +80°C bis +150°C, und der Verfahrensschritt (X) + (XV) → (XVI) bevorzugt in einem Bereich von +40°C bis +80°C durchgeführt.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) ("Sonogashira-Kupplung") geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise Palladium(II)-chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) [vgl. z.B. T.E. Nielsen et al., *J. Org. Chem.* **67**, 7309-7313 (2002)]. Die Umsetzung wird bevorzugt in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid als Ko-Katalysator durchgeführt [vgl. z.B. Chowdhuri et al., *Tetrahedron* **55**, 7011 (1999)].

Im Verfahrensschritt (X) + (XIII) → (XIV) ("Suzuki-Kupplung") eignen sich als Palladium-Katalysatoren beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex [vgl. z.B. J. Hassan et al., *Chem. Rev.* **102**, 1359-1469 (2002)].

Für den Verfahrensschritt (X) + (XV) → (XVI) ("Negishi-Kupplung") geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(dibenzylidenacetone)-palladium(0) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex [vgl. z.B. T. Shiota und T. Yamamori, *J. Org. Chem.* **64**, 453-457 (1999)].

Die Hydrolyse der Carbonsäureester in den Verfahrensschritten (VIII), (XII), (XIV), (XVI) bzw. (XVIII) → (I-B) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln 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 Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser verwendet.

Als Basen eignen sich für die Ester-Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische

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

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei
5 erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (I-B) → (I) wird nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung (Amid-Bildung) von Carbonsäuren durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel für diese Verfahrensschritte sind beispielsweise Ether wie Diethylether,
10 Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP),
15 Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.

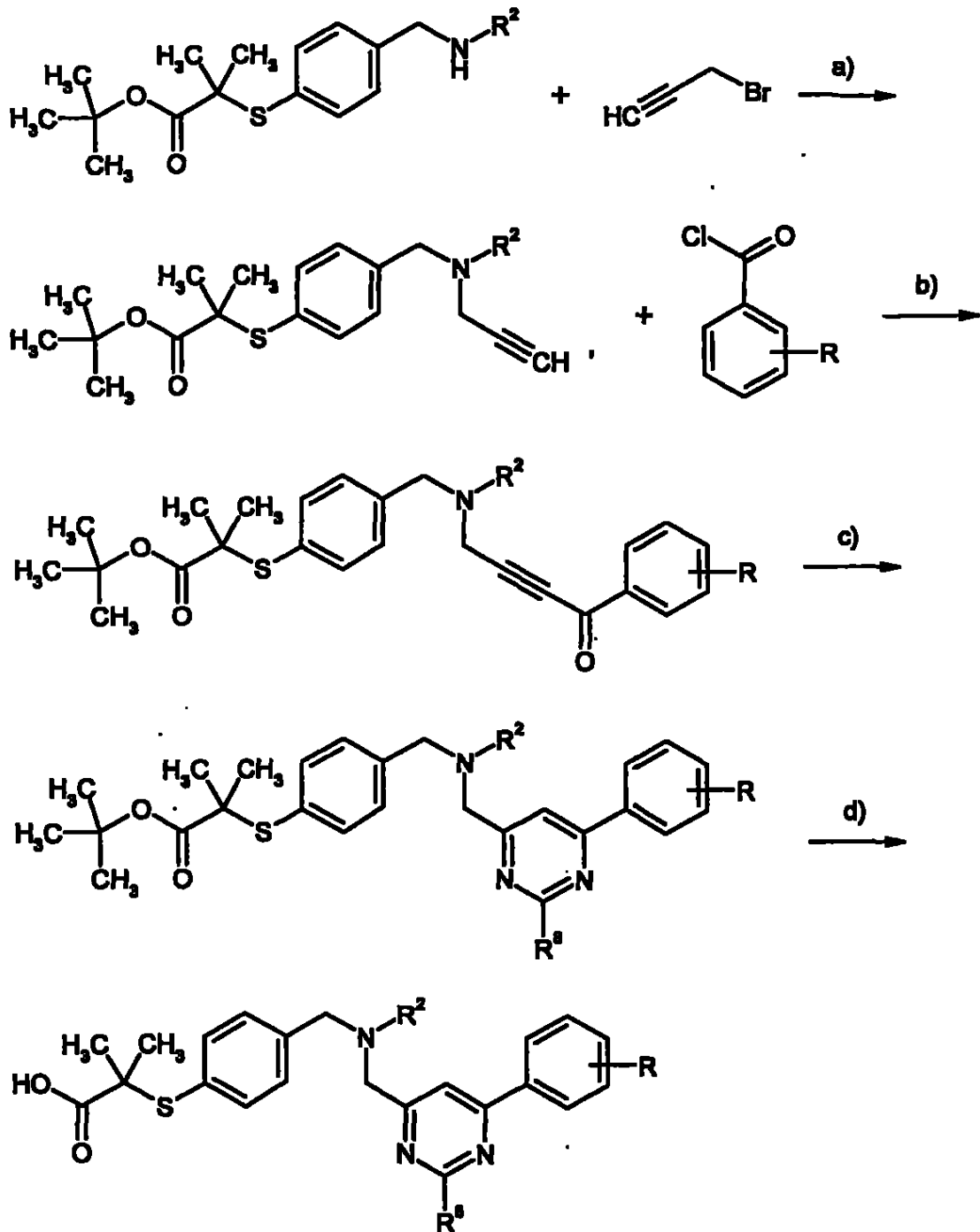
Als Kondensationsmittel für eine Veresterung oder Amidbildung im Verfahrensschritt (I-B) → (I) eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-,
20 *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Carbonyldiimidazol, 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 Isobutylchlorformiat, Propenphosphonsäureanhydrid, Cyanophosphonsäurediethylester,
25 Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder *O*-(1*H*-6-Chlor-
30 benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-

Methylpiperidin oder *N,N*-Diisopropylethylamin. Bevorzugt werden HATU oder TCTU in Kombination mit *N,N*-Diisopropylethylamin verwendet.

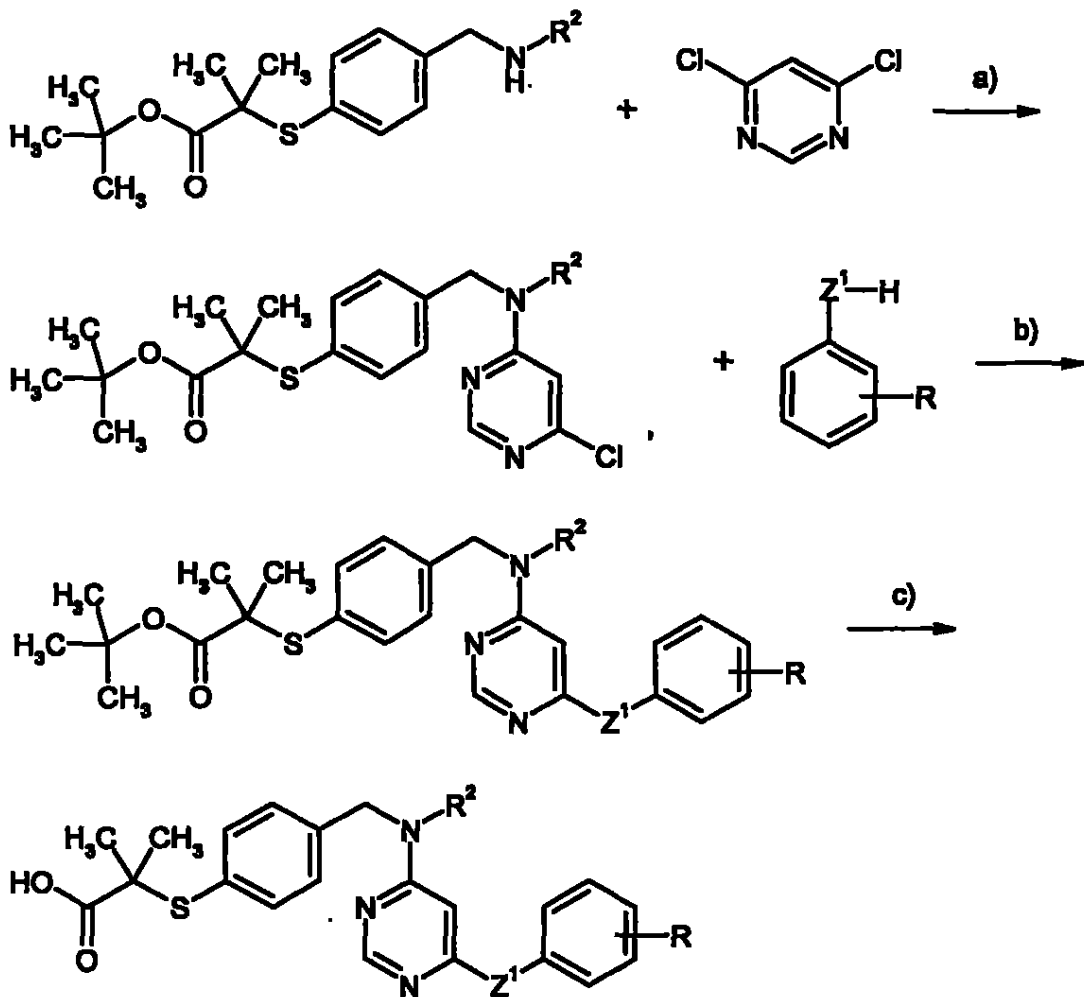
- 5 Der Verfahrensschritt (I-B) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +60°C, bevorzugt von -10°C bis +40°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII), (IX), (XI), (XIII), (XV), (XVII), (XIX), (XXI) und (XXIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata veranschaulicht werden:

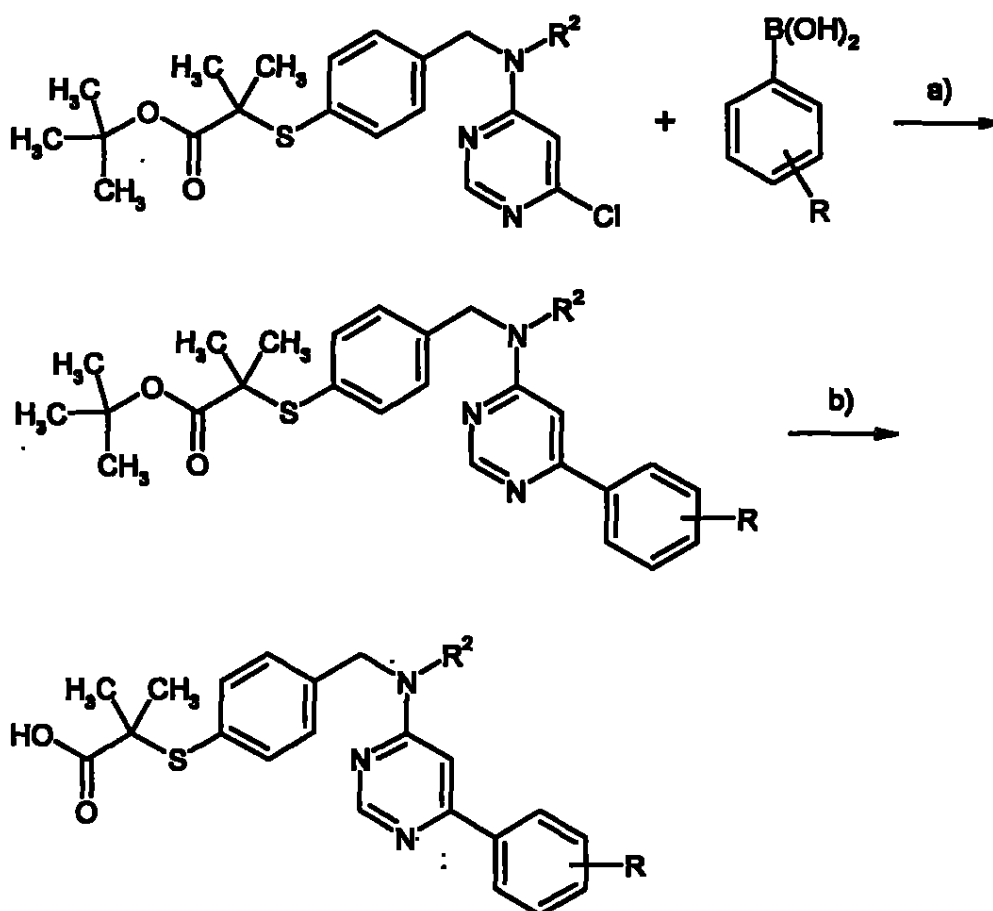
Schema 1

[a): Cäsiumcarbonat, DMF, RT; b): $(\text{Ph}_3)_2\text{PdCl}_2$, Kupfer(I)iodid, Triethylamin, RT; c): $\text{R}^8\text{-C(=NH)-NH}_2$, Kaliumcarbonat, DMF, RT; d): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan].

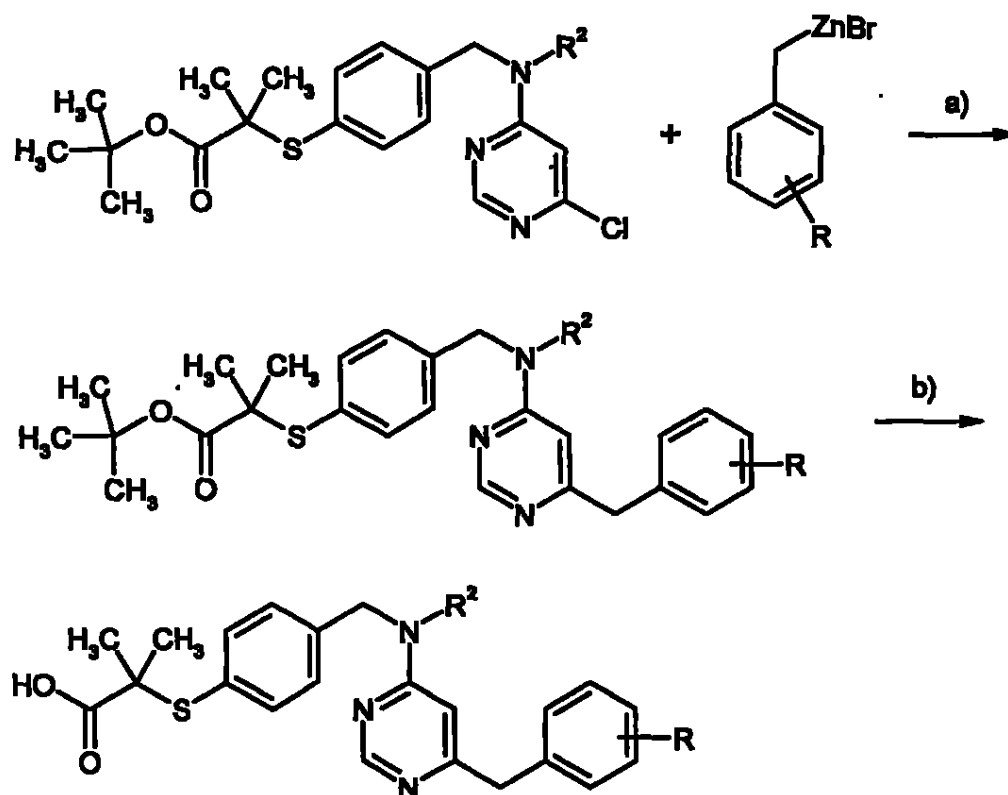
Schema 2

[Z¹ = O oder NH; a): Triethylamin, DMF, RT; b): Natriumhydrid (bei Z¹ = O) bzw. Triethylamin (bei Z¹ = NH), DMF, 100-150°C; c): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in
 5 Dichlormethan].

Scheme 3

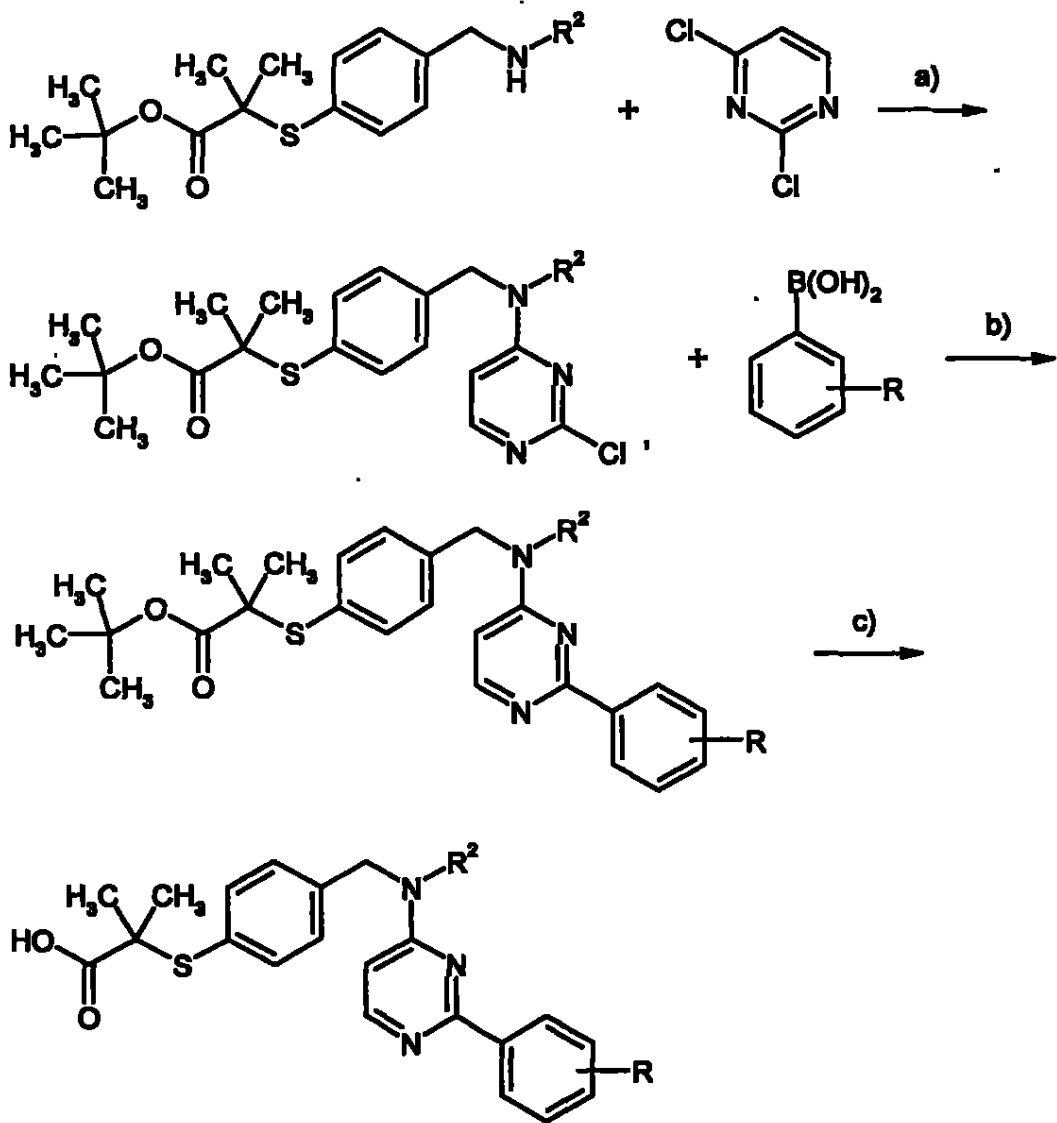


[a): $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, Kaliumcarbonat, DME/Ethanol/Wasser, 140°C ; b): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan].

Schema 4

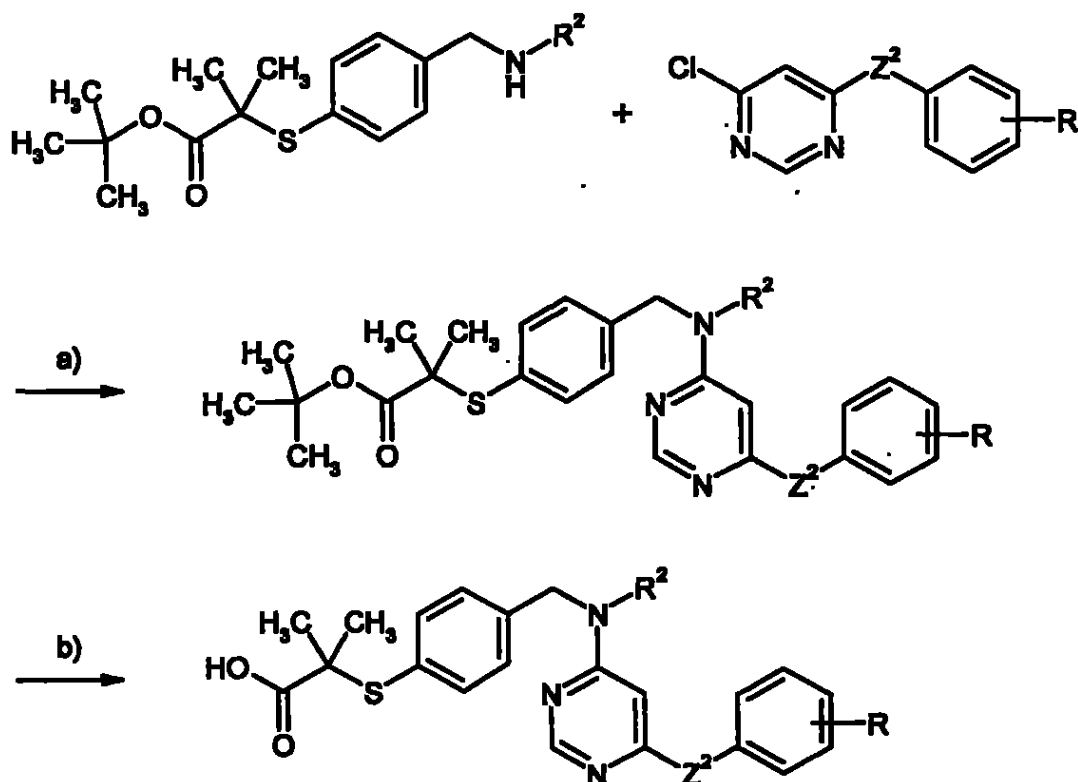
[a): $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, THF/DMF, 60°C ; b): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan].

Scheme 5



[a): DIEA, Triethylamin, Isopropanol, 60°C; b): $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, Kaliumcarbonat, DME/Ethanol/Wasser, 140°C ; c): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan].

Schema 6



[Z² = O, NH oder Bindung; a): DIEA, Dioxan, 120°C; b): Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan].

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren und eignen sich als solche insbesondere zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung von

10 kardiovaskulären Erkrankungen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich besonders gut zur Behandlung und Vorsorge der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Schlaganfall, ZNS-Erkrankungen, der Alzheimer'schen
- 15 Krankheit, Osteoporose, Arteriosklerose, Hypercholesterolämie sowie zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel und zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, des metabolischen Syndroms (Glucose-

Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck) und der Leberfibrose angewendet werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung von erhöhten Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, von kombinierten Hyperlipidämien, Insulin-abhängigem Diabetes, Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und diabetischen Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie.

Weitere unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche sich durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandeln lassen, sind Bluthochdruck, Ischämie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteriellen sowie venösen Thrombosen, Ödemen, Krebserkrankungen (Hautkrebs, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes), von neurodegenerativen Störungen (Parkinson'sche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), von Entzündungserkrankungen, Immunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Asthma), Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis), Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, Dermatitis, Keratitis, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), viralen Erkrankungen (HPV, HCMV, HIV, HAV, HBV, HCV), Kachexie, Gicht, Inkontinenz, zur Wundheilung und Angiogenese sowie zur Verbesserung der Ausdauerleistung eingesetzt werden.

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

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

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen
5 Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Substanzen wie PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, CETP-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, Gallensäure-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Niacin-Rezeptor-Agonisten, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren sowie Lipase-Inhibitoren; Antidiabetika;
10 Antioxidantien; blutdrucksenkende Mittel wie Calcium-Antagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker; durchblutungsfördernde und/oder antithrombotische Mittel wie Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, profibrinolytische Substanzen; Anorektika sowie Cytostatika. Weitere mögliche Kombinationen umfassen anti-inflammatorische Agentien, wie beispielsweise COX-2-Inhibitoren, sowie
15 NEP-Inhibitoren, ECE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Aldose-Reduktations-Inhibitoren und Perfusionspromotoren.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe der Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, PAF-AH-Inhibitoren, CCK-1-Rezeptor-Antagonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, LTB₄-Rezeptor-Antagonisten, Analgetika, Antidepressiva und
25 anderer Psychopharmaka verabreicht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren

- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2002/II, Kapitel 12 genannt sind,

205
45

- 216
46
- antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen,
 - den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker sowie der Diuretika, und/oder
 - den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten

kombiniert werden.

Unter Antidiabetika werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen beispielhaft und vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, CCK-1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Glukosidase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid-Derivat, wie beispielhaft und vorzugsweise Repaglinid oder Nateglinid, verabreicht.

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BAY 59-7939, DU-176b, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

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

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

- 5 Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Phosphodiesterase-Inhibitoren, sGC-Stimulatoren / sGC-Aktivatoren, Verstärker der cGMP-Spiegel, Aldosteron-Antagonisten / Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antisymphotonika wie Reserpin, mit Kaliumkanal-Agonisten wie Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin, oder mit Stickoxid freisetzenden Stoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Glycerinnitrat oder Nitroprussidnatrium verabreicht.

- 25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, 30 Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

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

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden beispielhaft und vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Lipoprotein(a)-Antagonisten, RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Cannabinoid-Rezeptor-1-Antagonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Niacin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten, Radikalfänger sowie der LDL-Rezeptor-Inducer verstanden.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW
5 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiquesside oder Pamaqueside, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cannabinoid-Rezeptor-1-Antagonisten, wie beispielhaft und
25 vorzugsweise Rimonabant oder SR-147778, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Niacin-Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Niacin, Acipimox, Acifran oder Radecol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antioxidans / Radikalfänger, wie beispielhaft und vorzugsweise
30 ProbucoI, AGI-1067, BO-653 oder AEOL-10150, verabreicht.

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

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

- 10 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 15

- 20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.
- 25

- Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.
- 30

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.
- 5
- 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.
- 15
- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
- 20

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

- Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.
- 25

A. Beispiele**Abkürzungen:**

abs.	absolut
br. s	breites Singulett (bei NMR)
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
EtOAc	Essigsäureethylester
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
*	unerwartete Multiplizität von Signalen, z. B. hervorgerufen durch zufällige Isochronie (bei NMR)

LC/MS- und HPLC-Methoden:**Methode 1 (LC/MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC/MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3 (LC/MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC/MS):

Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters 2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 2.0 min 5% A → 3.2 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC/MS):

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9

min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC/MS):

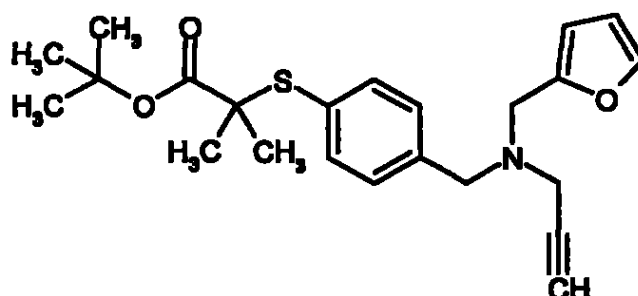
- 5 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10% B → 3.0 min 95% B → 4.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC/MS):

- 10 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:Beispiel 1A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(2-furylmethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



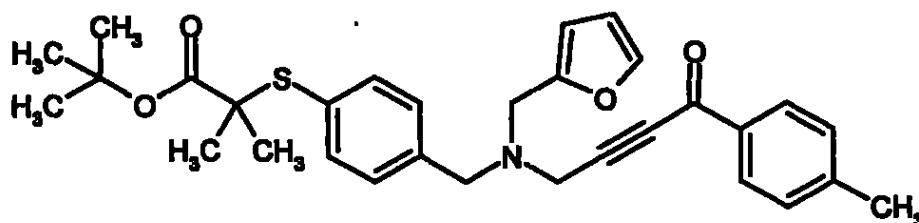
- 5 10.0 g *tert.*-Butyl-2-[(4-[[[(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (25.13 mmol) [hergestellt aus WO 02/28821, Beispiel II-3] werden in 100 ml DMF suspendiert. Nach der Zugabe von 16.37 g Calciumcarbonat (50.26 mmol) und 2.99 g 3-Brom-1-propin (25.13 mmol) wird über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit 250 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand anschließend
- 10 säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 4.67 g (43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.99$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 400$ $[M+H]^+$.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.23 (t, 1H),
- 15 3.64 (d, 4H), 6.32 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (m, 1H).

Beispiel 2A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(2-furylmethyl)[4-(4-methylphenyl)-4-oxobut-2-in-1-yl]amino]methyl]phenyl]thio)-2-methylpropanoat



- 20 In einem ausgeheizten Kolben werden 1.41 mg *bis*-Triphenylphosphinpalladiumchlorid (0.002 mmol) und 1.91 mg Kupfer(I)iodid (0.01 mmol) im Argonstrom in 5 ml Triethylamin vorgelegt.

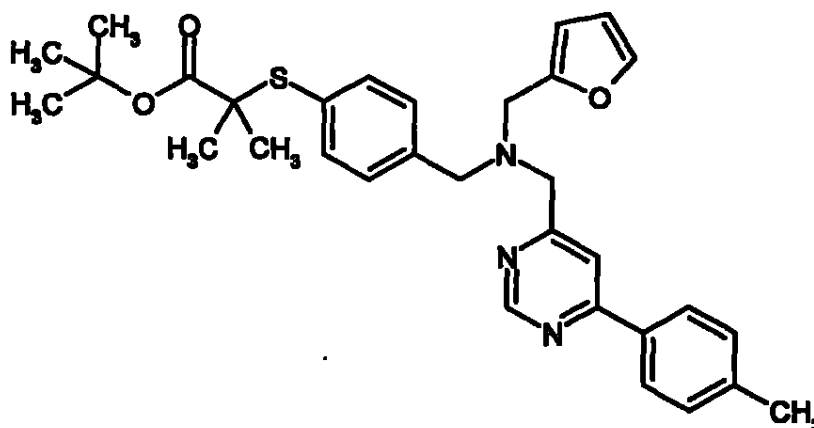
Nach der Zugabe von 101 mg p-Tolylsäurechlorid (0.65 mmol) und 200 mg der Verbindung aus Beispiel 1A (0.50 mmol) wird über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 147 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.46$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 518$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.44 (t, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.99 (d, 2H).

Beispiel 3A

tert.-Butyl-2-({4-[(2-furylmethyl){[6-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]methyl}amino)methyl]-phenyl}thio)-2-methylpropanoat



15

148 mg der Verbindung aus Beispiel 2A (0.29 mmol) und 28 mg Formamidin-Hydrochlorid (0.34 mmol) werden in 5 ml DMF aufgenommen. Nach Zugabe von 99 mg Kaliumcarbonat (0.71 mmol) wird über drei Tage bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Wasser versetzt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 67 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

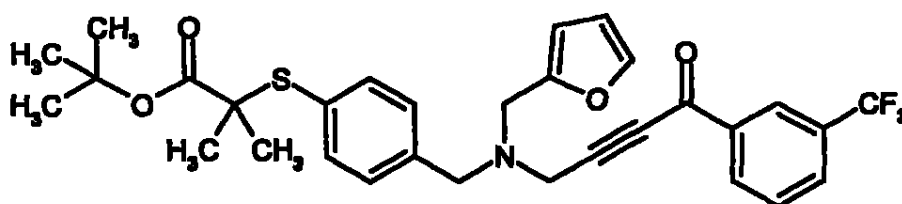
20

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.29$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.43 (s, 4H), 7.60 (d, 1H), 8.01-8.07 (m, 3H), 9.07 (d, 1H).

Beispiel 4A

- 5 *tert.*-Butyl-2-({4-[[[(2-furylmethyl){4-oxo-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]but-2-in-1-yl]amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



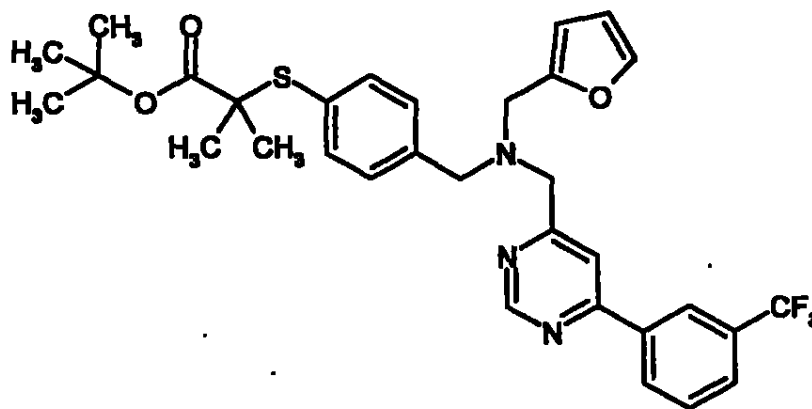
- 10 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 2A werden 250 mg der Verbindung aus Beispiel 1A (0.63 mmol) und 170 mg 3-Trifluormethylbenzoylchlorid (0.81 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung durch präparative HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) werden 129 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): R_t = 3.48 min.; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.32-8.38 (m, 2H).

Beispiel 5A

tert.-Butyl-2-({4-[[[(2-furylmethyl){[6-(3-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)methyl]amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



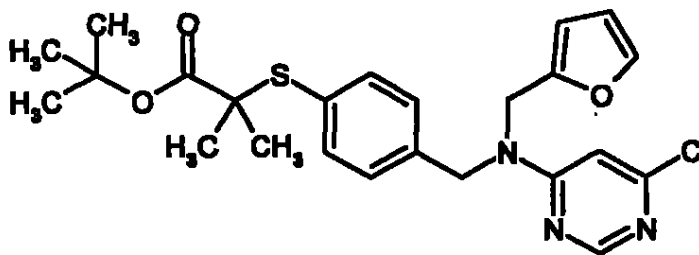
129 mg der Verbindung aus Beispiel 4A (0.23 mmol) werden in 3 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 28 mg Formamidin-Hydrochlorid (0.34 mmol) und 0.14 ml DIEA (0.79 mmol) wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion verbleibt unvollständig (DC-Kontrolle). Daraufhin wird 1 h auf 50°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 65 mg (48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.31$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 598$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.26 (s, 9H), 1.32 (s, 6H), 3.76 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 9.16 (d, 1H).

Beispiel 6A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(6-chlorpyrimidin-4-yl)(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



15

4.0 g *tert.*-Butyl-2-[(4-[[[(2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (10.05 mmol) [hergestellt aus WO 02/28821, Beispiel II-3] werden in 20 ml DMF suspendiert. Nach der Zugabe von 1.57 g 4,6-Dichlorpyrimidin (10.55 mmol) und 2.1 ml Triethylamin (15.08 mmol) wird über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 6:1). Es werden 3.41 g (69% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

20

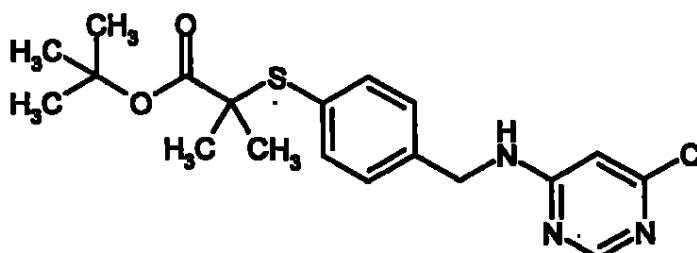
LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.25$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 4.84 (br. s, 4H), 6.35-6.40 (m, 2H), 6.76-7.15 (br. s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

25

Beispiel 7A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(6-chlorpyrimidin-4-yl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



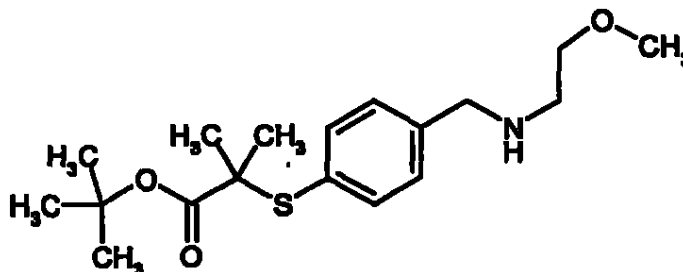
5.0 g *tert.*-Butyl-2-[[4-(aminomethyl)phenyl]thio]-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (Beispiel 34A, 15.73 mmol), 2.46 g 4,6-Dichlorpyrimidin (16.52 mmol) und 2.19 ml Triethylamin (15.73 mmol) werden in 30 ml DMF vorgelegt und bei 50°C über Nacht umgesetzt. Es wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 2.60 g (42% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.87$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (br. s, 9H), 1.35 (s, 6H), 4.58 (br. s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.26 (s*, 2H).

Beispiel 8A

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



5.0 g *tert.*-Butyl-2-[[4-(aminomethyl)phenyl]thio]-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (Beispiel 34A, 15.73 mmol) werden in 15 ml DMF vorgelegt und bei RT mit 1.97 g 2-Bromethylmethylether (14.16 mmol) und 5.48 ml Triethylamin (39.32 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet

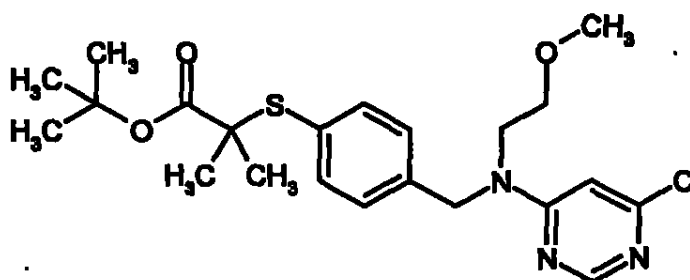
und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt flash-chromatographisch auf Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Isopropanol 5:1). Es werden 2.56 g (48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.49$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 (s*, 15H), 3.09 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.51 (s*, 4H), 8.92 (br. s, 1H).

Beispiel 9A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(6-chlorpyrimidin-4-yl)(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



10

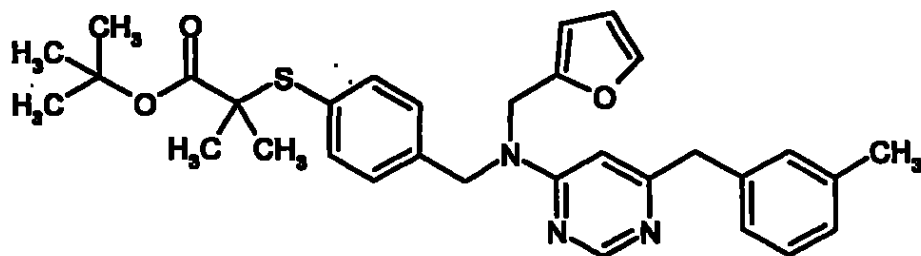
- 2.10 g der Verbindung aus Beispiel 8A (6.19 mmol), 0.97 g 4,6-Dichlorpyrimidin (6.49 mmol) und 1.29 ml Triethylamin (9.28 mmol) werden in 20 ml DMF vorgelegt und bei RT über Nacht umgesetzt. Es wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 1.53 g (55% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 15

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.14$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (br. s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.68 (br. s*, 2H), 4.86 (br. s, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.34 (s, 1H).
- 20

Beispiel 10A

tert.-Butyl-2-[[4-[(2-furylmethyl)[6-(3-methylbenzyl)pyrimidin-4-yl]amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



a) Darstellung des 3-Methylbenzylzinkbromids:

In einem ausgeheiztem Kolben und unter Argon-Schutzgas werden 1.634 g Zinkstaub (25 mmol) und 190 mg 1,2-Dibromethan in 5 ml abs. DMF 10 min lang bei 70°C gerührt. Es wird auf RT abgekühlt, 0.1 ml Chlortrimethylsilan (0.80 mmol) hinzugefügt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 4.07 g 3-Methylbenzylbromid (22 mmol) als Lösung in 20 ml DMF über einen Zeitraum von 2 h zugetröpfelt. Falls nötig, wird durch Erwärmen auf ca. 60°C die Zinkinsertion initiiert. Anschließend wird 2 h bei RT gerührt. Es wird so eine ca. 0.5 molare Lösung erhalten, die direkt weiter umgesetzt wird.

b) Durchführung der Kupplungsreaktion:

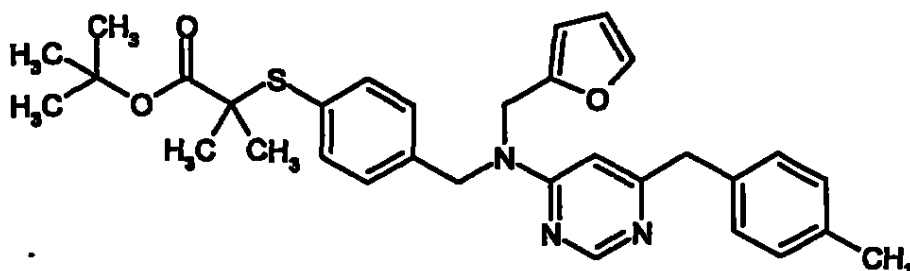
Unter einer dynamischen Schutzgasatmosphäre werden 200 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.42 mmol) und 24 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.021 mmol) in 5 ml abs. THF gelöst. Anschließend werden 1.69 ml der oben beschriebenen 3-Methylbenzylzinkbromid-Lösung (0.84 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 2 h bei 60°C umgesetzt. Es wird auf RT abgekühlt, auf 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (dreimal je 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 96 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.67$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.77 (br. s, 4H), 6.28 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.68 (br. s, 1H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.42 (s, 1H).

Beispiel 11A

tert.-Butyl-2-[[4-({(2-furylmethyl)[6-(4-methylbenzyl)pyrimidin-4-yl]amino}methyl)phenyl]thio]-2-methylpropanoat



a) Darstellung des 4-Methylbenzylzinkbromids:

In einem ausgeheiztem Kolben und unter Argon-Schutzgas werden 1.634 g Zinkstaub (25 mmol) und 190 mg 1,2-Dibromethan in 5 ml abs. DMF 10 min lang bei 70°C gerührt. Es wird auf RT abgekühlt, 0.1 ml Chlortrimethylsilan (0.80 mmol) hinzugefügt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 4.07 g 4-Methylbenzylbromid (22 mmol) als Lösung in 20 ml DMF über einen Zeitraum von 2 h zutropft. Falls nötig, wird durch Erwärmen auf ca. 60°C die Zinkinsertion initiiert. Anschließend wird 2 h bei RT gerührt. Es wird so eine ca. 0.5 molare Lösung erhalten, die direkt weiter umgesetzt wird.

b) Durchführung der Kupplungsreaktion:

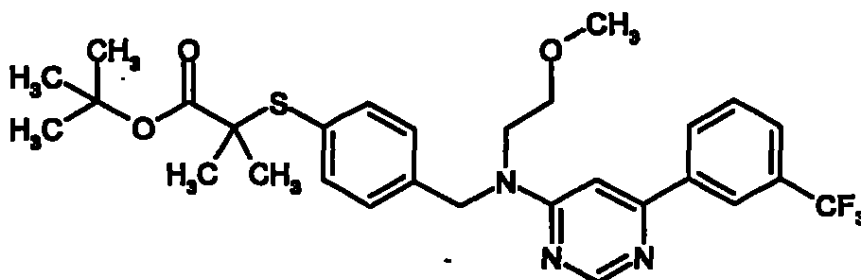
Unter einer dynamischen Schutzgasatmosphäre werden 200 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.42 mmol) und 24 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.021 mmol) in 5 ml abs. THF gelöst. Anschließend werden 1.69 ml der oben beschriebenen 4-Methylbenzylzinkbromid-Lösung (0.84 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 2 h bei 60°C umgesetzt. Es wird auf RT abgekühlt, auf 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (dreimal je 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 164 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t \approx 2.82$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.77 (br. s, 4H), 6.28 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.64 (br. s, 1H), 7.12-7.19 (m, 6H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 12A

tert.-Butyl-2-({4-[[[(2-methoxyethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]amino)methyl]-phenyl}thio)-2-methylpropanoat



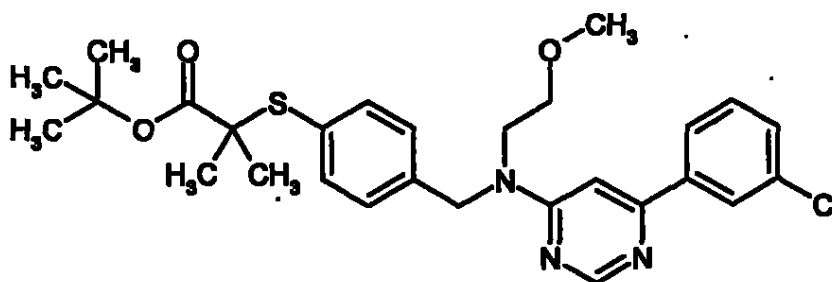
150 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.33 mmol), 88 mg 3-Trifluormethylphenylboronsäure (0.46 mmol), 92 mg Kaliumcarbonat (0.66 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.01 mmol) werden in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 1.7 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 30 min lang in einer Mikrowelle auf 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 101 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.35$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.27 (br. s, 9H), 1.34 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.84 (br. s*, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.12-7.43 (br. s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.39 (br. s, 2H), 8.61 (s, 1H).

15 Beispiel 13A

tert.-Butyl-2-[(4-{[[6-(3-chlorphenyl)pyrimidin-4-yl](2-methoxyethyl)amino]methyl}phenyl)thio]-2-methylpropanoat



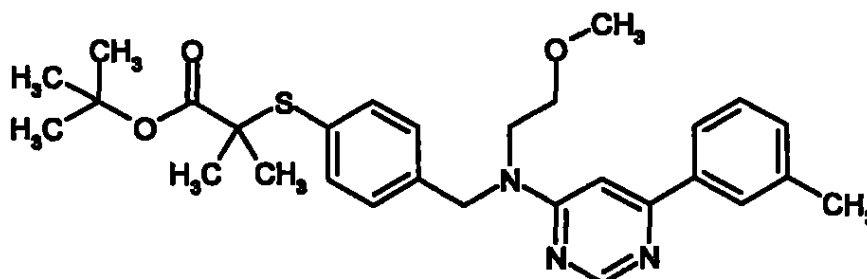
150 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.33 mmol), 73 mg 3-Chlorphenylboronsäure (0.46 mmol), 92 mg Kaliumcarbonat (0.66 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.01 mmol) werden in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 1.7 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 30 min lang in einer Mikrowelle auf

- 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 110 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.29$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

Beispiel 14A

tert.-Butyl-2-[(4-{[[6-(3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl](2-methoxyethyl)amino]methyl}phenyl)-thio]-2-methylpropanoat



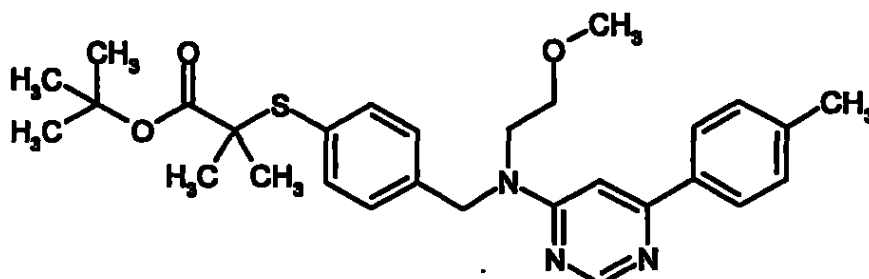
10

- 261 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.58 mmol), 110 mg 3-Methylphenylboronsäure (0.81 mmol), 160 mg Kaliumcarbonat (1.16 mmol) und 27 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.02 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 30 min lang in einer Mikrowelle auf 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 129 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 20 LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.86$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$.

Beispiel 15A

tert.-Butyl-2-[(4-{[[6-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-yl](2-methoxyethyl)amino]methyl}phenyl)-thio]-2-methylpropanoat



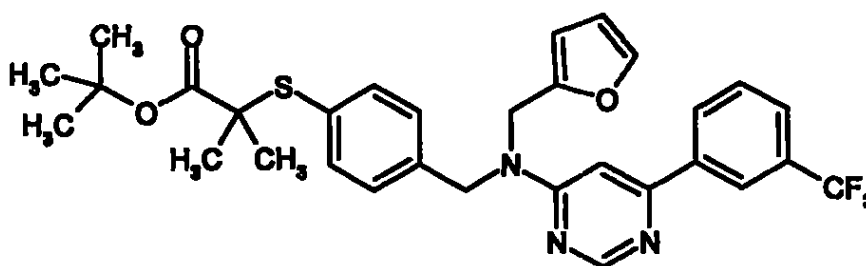
250 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.58 mmol), 110 mg 4-Methylphenylboronsäure (0.81 mmol), 160 mg Kaliumcarbonat (1.16 mmol) und 27 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.02 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 30 min lang in einer Mikrowelle auf 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 154 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.80$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.81 (br. s*, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.09 (br. s, 1H), 7.26 (t*, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.94 (br. s, 2H), 8.55 (s, 1H).

15 Beispiel 16A

tert.-Butyl-2-({4-[(2-furylmethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]-phenyl}thio)-2-methylpropanoat



150 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.32 mmol), 84 mg 3-Trifluormethylphenylboronsäure (0.44 mmol), 87 mg Kaliumcarbonat (0.63 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.01 mmol) werden in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 1.7 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 30 min lang in einer Mikro-

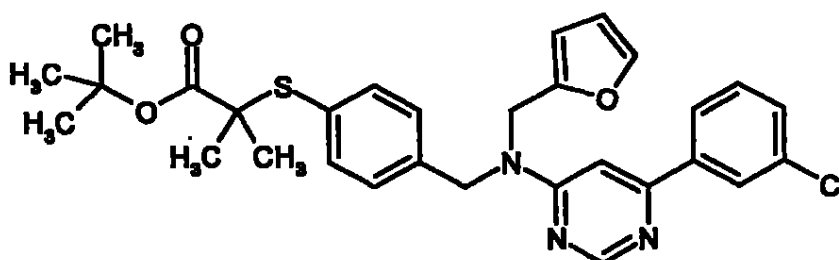
welle auf 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 107 mg
5 (58% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.25$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 584$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.29 (br. s, 9H), 1.34 (s, 6H), 4.93 (s, 4H), 6.39 (s*, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.18-7.76 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.40 (br. s, 2H), 8.66 (s, 1H).

10 Beispiel 17A

tert.-Butyl-2-({4-[(2-furylmethyl){6-[3-chlorphenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



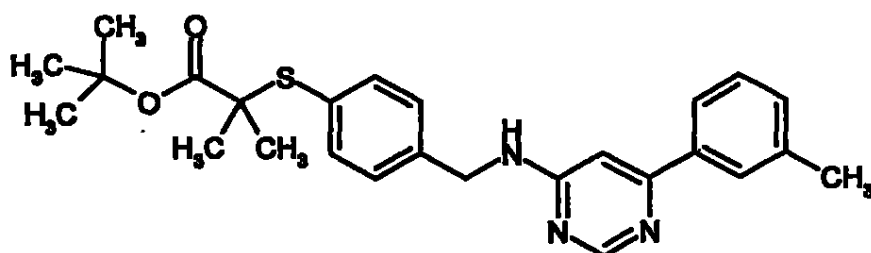
200 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.42 mmol), 92 mg 3-Chlorphenylboronsäure (0.59
15 mmol), 117 mg Kaliumcarbonat (0.84 mmol) und 20 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.02 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluß gerührt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient
20 20:80 → 95:5). Es werden 160 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.41$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 550$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.29 (br. s, 9H), 1.34 (s, 6H), 4.85-4.96 (m, 4H), 6.38 (s*, 2H), 7.20-7.54 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.49-7.60 (m, 3H), 8.05 (br. s, 1H), 8.14
25 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H).

Beispiel 18A

tert.-Butyl-2-methyl-2-[[4-([6-(3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-propanoat



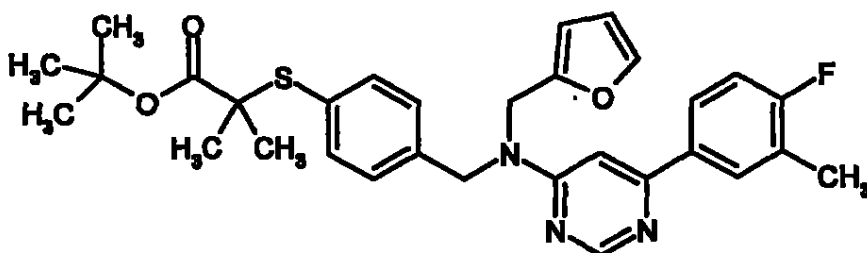
- 5 200 mg der Verbindung aus Beispiel 7A (0.51 mmol), 97 mg 3-Methylphenylboronsäure (0.71 mmol), 140 mg Kaliumcarbonat (1.02 mmol) und 23 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.02 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluß geführt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat
- 10 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 154 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.60$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.23 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 4.61 (d, 2H),
- 15 6.98 (br. s, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 19A

tert.-Butyl-2-[[4-([6-(4-fluor-3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl](2-furylmethyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



- 20 200 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.42 mmol), 91 mg 4-Fluor-3-methylphenylboronsäure (0.59 mmol), 117 mg Kaliumcarbonat (0.84 mmol) und 20 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-

palladium(0) (0.02 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluß geführt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die
5 Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 67 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

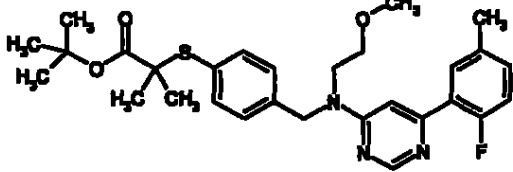
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.14$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 548$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.30 (br. s, 9H), 1.34 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.82-4.95 (m, 4H), 6.38 (s*, 2H), 7.18-7.34 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 8.03 (br. s,
10 1H), 8.60 (s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen 20A–23A werden ebenso wie die für die Synthese benötigten Intermediate in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten:

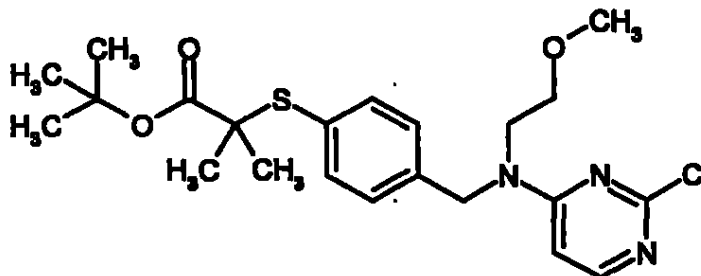
Tabelle 1

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z $[M+H]^+$	R_t [min] (LC/MS-Methode)
20A		43	530	3.02 (1)
21A		72	530	3.02 (2)
22A		71	530	2.99 (1)

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
23A		40	526	2.98 (1)

Beispiel 24A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(2-chlorpyrimidin-4-yl)(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



5

1.0 g der Verbindung aus Beispiel 8A (2.95 mmol), 482 mg 2,4-Dichlorpyrimidin (3.24 mmol), 0.51 ml DIEA (2.95 mmol) und 0.82 ml Triethylamin (5.89 mmol) werden in 20 ml Isopropanol vorgelegt und über Nacht bei 60°C umgesetzt. Es wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 450 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): R_t = 2.89 min.; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]⁺.

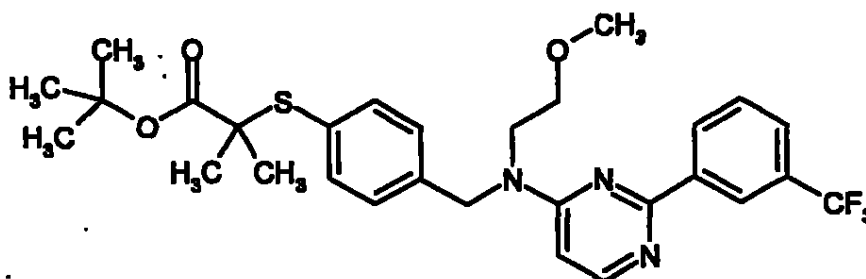
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.31 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.52-3.87 (m, 2H), 4.82 (br. s, 2H), 6.44-6.93 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.04 (br. s, 1H).

15

71

Beispiel 25A

tert.-Butyl-2-({4-(((2-methoxyethyl){2-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl)-phenyl}thio)-2-methylpropanoat



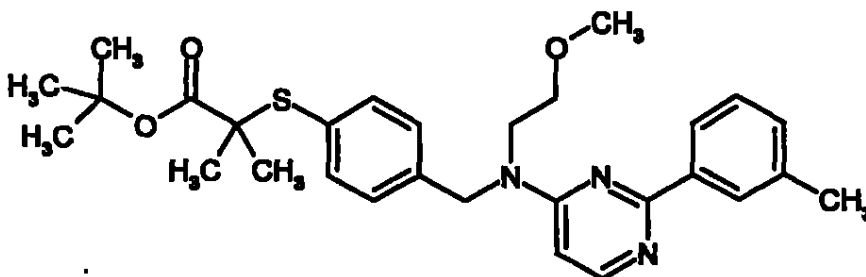
- 5 150 mg der Verbindung aus Beispiel 24A (0.33 mmol), 88 mg 3-Trifluormethylphenylboronsäure (0.46 mmol), 92 mg Kaliumcarbonat (0.66 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.01 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 1 h lang in einer Mikrowelle auf 140°C erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert.
- 10 Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 112 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.35$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.27 (s, 9H), 1.33 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.68–4.08 (m, 2H), 4.71–5.32 (br. s, 2H), 6.44–6.93 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.70 (br. s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.51 (m, 2H).

Beispiel 26A

tert.-Butyl-2-({4-(((2-methoxyethyl){2-[3-methylphenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl)-phenyl}thio)-2-methylpropanoat

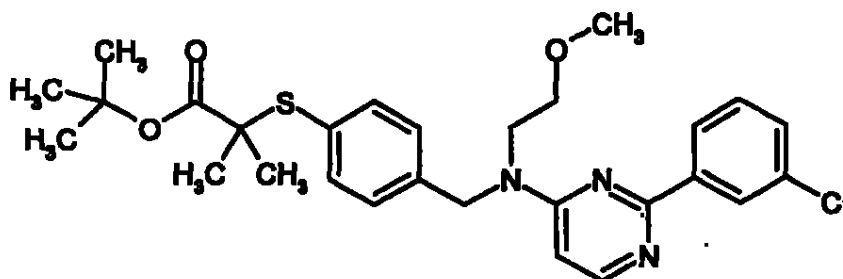


150 mg der Verbindung aus Beispiel 24A (0.33 mmol), 63 mg 3-Methylphenylboronsäure (0.46 mmol), 92 mg Kaliumcarbonat (0.66 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.01 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 1 h lang in einer Mikrowelle auf 140°C
5 erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminder-
tem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/
Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 94 mg (56% d. Th.) der Titel-
verbindung erhalten.

10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.52$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$.

Beispiel 27A

tert.-Butyl-2-({4-[(2-methoxyethyl){2-[3-chlorophenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}-
thio)-2-methylpropanoat

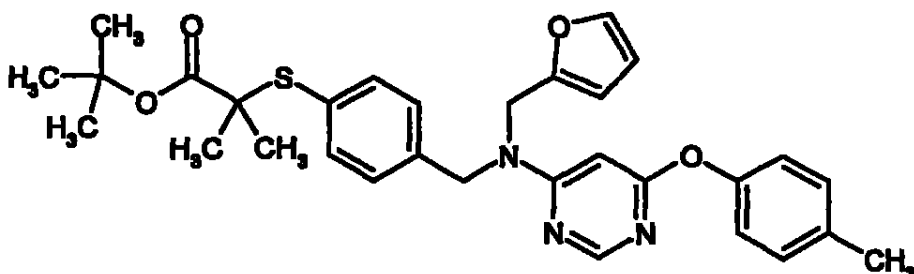


15 150 mg der Verbindung aus Beispiel 24A (0.33 mmol), 73 mg 3-Chlorphenylboronsäure (0.46 mmol), 92 mg Kaliumcarbonat (0.66 mmol) und 15 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.01 mmol) werden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan/Ethanol (4:1) gelöst und mit 2 ml Wasser ver-
setzt. Anschließend wird in einem druckbeständigen Gefäß 1 h lang in einer Mikrowelle auf 140°C
20 erhitzt. Dann wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten
organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminder-
tem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/
Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 78 mg (45% d. Th.) der Titel-
verbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.12$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

Beispiel 28A

tert.-Butyl-2-[[4-((2-furylmethyl)[6-(4-methylphenoxy)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



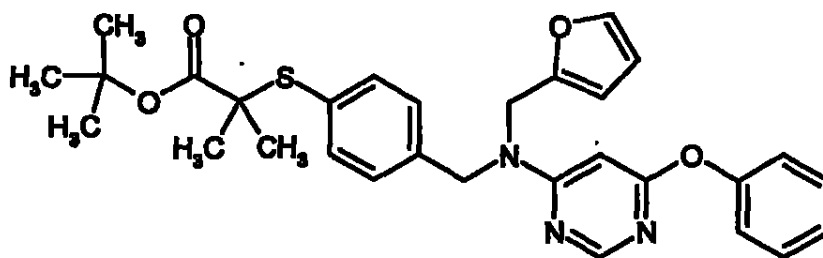
- 5 100 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.21 mmol) werden in 5 ml abs. DMF vorgelegt und bei 0°C 5.1 mg Natriumhydrid (0.21 mmol) hinzugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei RT werden 25.1 mg 4-Methylphenol (0.23 mmol) als Lösung in 1 ml abs. DMF hinzugefügt und die Reaktionsmischung 12 d bei RT und 3 d bei Rückflußtemperatur geführt. Anschließend wird auf Wasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Rohprodukt wird mittels präpara-
- 10 tiver HPLC aufgereinigt (Eluant: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 55 mg (48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.20 \text{ min.}$; MS (ESIpos): $m/z = 546 [M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.79 (br. s, 4H), 6.11 (br. s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.39 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.21 (s, 1H).
- 15

Beispiel 29A

tert.-Butyl-2-[[4-((2-furylmethyl)[6-phenoxy]pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



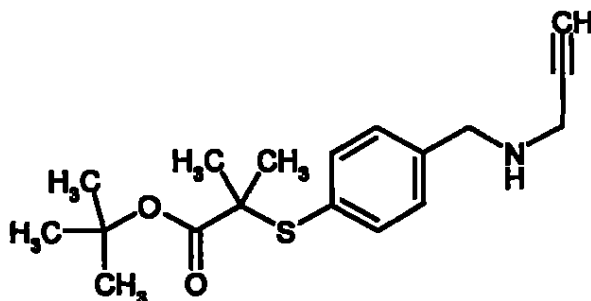
- 20 175 mg *tert.*-Butyl-2-[[4-((2-furylmethyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (25.13 mmol) [hergestellt aus WO 02/28821, Beispiel II-3] werden in 10 ml abs. Ethanol

vorgelegt. Anschließend werden 0.08 ml DIEA (0.48 mmol) und 0.13 ml Triethylamin (0.97 mmol) hinzugegeben. Dann werden 100 mg 4-Chlor-6-phenoxyypyrimidin (0.48 mmol) [Herstellung siehe Vainilavichyus et al., *Pharm. Chem. J.* **23**, 500-503 (1989)] zugefügt und die Reaktionsmischung 2 d lang bei Rückflußtemperatur geführt. Anschließend wird eingoengt, in 5 ml abs. DMF aufgenommen und nochmals 2 d lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 31 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.33$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$.

10 Beispiel 30A

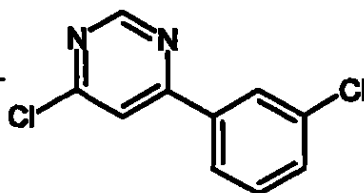
tert.-Butyl-2-methyl-2-({4-[(prop-2-in-1-ylamino)methyl]phenyl}thio)propanoat



5.00 g *tert.*-Butyl-2-({4-(aminomethyl)phenyl}thio)-2-methylpropanoat-Hydrochlorid (Beispiel 34A, 15.73 mmol) werden in 50 ml DMF vorgelegt und bei RT mit 1.87 g 3-Brom-1-propin (15.73 mmol), 5.48 ml Triethylamin (39.32 mmol) und 0.58 g TBAI (1.57 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT geführt und anschließend mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel *in vacuo* abgetrennt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 6:4). Es werden 1.70 g (34% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.84$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.35 (s^{*}, 15H), 2.56 (br. s, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.26 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.40 (d, 2H).

Beispiel 31A**4-Chlor-6-(3-chlorphenyl)pyrimidin**

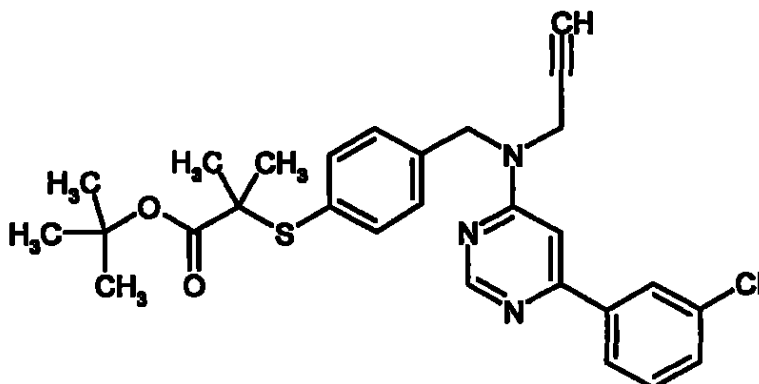
663 mg 4,6-Dichlorpyrimidin (4.45 mmol), 696 mg 3-Chlorphenylboronsäure (4.45 mmol), 1.23 g
 5 Kaliumcarbonat (8.90 mmol) und 36 mg [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium-
 (II)-Dichlormethan-Komplex (0.01 mmol) werden in 33 ml 1,2-Dimethoxyethan/Wasser (10:1)
 vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit Wasser
 und Ethylacetat aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert,
 die organischen Phasen vereinigt und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungs-
 10 mittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC
 aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es
 werden 420 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.67$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 225$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.61 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (m, 1H),
 15 8.42 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Beispiel 32A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[6-(3-chlorphenyl)pyrimidin-4-yl](prop-2-in-1-yl)amino]methyl]phenyl)thio]-2-methylpropanoat



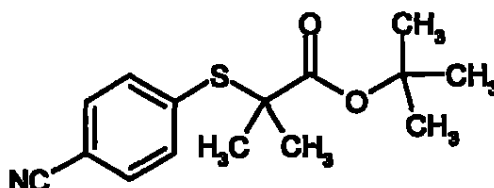
142 mg der Verbindung aus Beispiel 30A (0.44 mmol), 100 mg der Verbindung aus Beispiel 31A (0.44 mmol) und 0.12 ml DIEA (0.67 mmol) werden in 2 ml Dioxan über Nacht bei 120°C in einem druckbeständigen Gefäß umgesetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: 5 Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 62 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.33$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.29 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.22 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

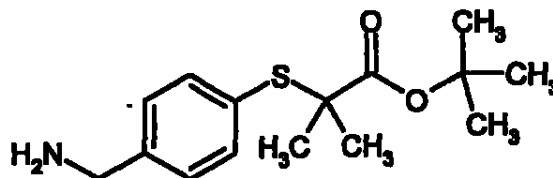
Beispiel 33A

2-(4-Cyanophenylsulfanyl)-2-methyl-propionsäure-*tert.*-butylester



In einem 26 Liter-Kessel werden 2473 g (19.01 mol) Natriumsulfid (wasserhaltig) in 14.4 Liter 15 NMP suspendiert. Anschließend werden 5.1 Liter des Lösungsmittels bei 125-130°C und 110 mbar wieder abdestilliert. Bei einer Innentemperatur von 130-140°C wird dann innerhalb einer Stunde eine Lösung von 2110 g (15.33 mol) 4-Chlorbenzonitril in 3.84 Liter NMP zugetröpfelt. Die Temperatur wird auf 155-160°C erhöht und es wird 6 h lang nachgerührt. Bei 40-45°C werden 3761 g (16.86 mol) Bromisobuttersäure-*tert.*-butylester innerhalb von 45 min zudosiert. Danach 20 werden bei 97°C und 24 mbar 13.0 Liter des Lösungsmittels abdestilliert, der Ansatz wird auf 90°C abgekühlt, und es werden 5.8 Liter Methylcyclohexan zugegeben. Man kühlt auf 15-20°C ab, versetzt mit 7.70 Liter Wasser und 288 g Kieselgur und rührt 15 min bei 20°C nach. Anschließend wird über eine Porzellannutsche mit einer Seitz-Filterplatte (K800) filtriert, das Filtrat in eine 40 Liter-Scheidebirne überführt und die Phasen getrennt. Die organische Phase (9.1 Liter) wird zwei- 25 mal mit je 5.8 Liter Wasser verrührt und die organische Phase am Rotationsverdampfer bei 55-60°C / 1 mbar eingeengt. Als Rückstand erhält man 3788 g (89% d. Th.) eines Öls, das bei Lagerung bei Raumtemperatur erstarrt (Reinheit 93% laut GC). Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.37$ (s, 9H), 1.45 (s, 6H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 34A**2-[4-(Aminomethyl)phenylsulfanyl]-2-methyl-propionsäure-*tert.*-butylester-Hydrochlorid**

x HCl

In einem 26 Liter-Kessel wird zu einer Lösung von 3000 g (10.74 mol) 2-(4-Cyanophenylsulfanyl)-2-methyl-propionsäure-*tert.*-butylester (Beispiel 33A) in 5.5 Liter THF bei 72°C eine Lösung von 2627 g (16.11 mol) Boran-*N,N*-Diethylanilin-Komplex innerhalb von 2 h tropfenweise zudosiert. Es wird 1 h bei 72°C nachgerührt, dann auf RT abgekühlt und innerhalb von 1 h 2.33 Liter Methanol zudosiert. Anschließend wird mit 5.81 Liter 6 M Salzsäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird in eine 40 Liter-Trennbirne überführt und der Kessel mit 3.88 Liter Wasser und 7.75 Liter Methylcyclohexan nachgespült. Die organische Phase wird zweimal mit je 3.8 Liter Wasser verrührt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 3.88 Liter Methylcyclohexan ausgerührt und anschließend mit konzentrierter Natronlauge auf pH 10.5 gestellt (Verbrauch: 2.5 Liter). Die wässrig-ölige Phase wird zweimal mit je 3.88 Liter Methylcyclohexan verrührt und die vereinigten organischen Phasen werden mit 5.81 Liter Wasser gewaschen. Die organische Phase (14.5 Liter) wird am Rotationsverdampfer bei 75°C / 45 mbar aufkonzentriert. Man erhält 4.45 kg einer Rohlösung, die das gewünschte Produkt im Gemisch mit Diethylanilin enthält.

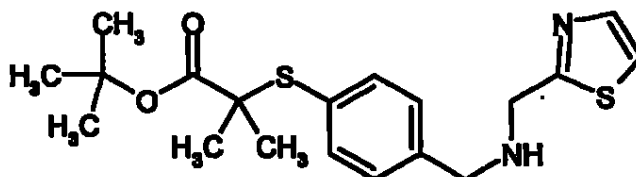
Diese Rohlösung wird mit einem vorherigen Ansatz gleicher Größe vereinigt und das Diethylanilin wird in zwei Schritten über einen Dünnschichtverdampfer weitgehend abdestilliert (1. Destillation: Produkteinspeisung 458 g/h, Einspeisungstemperatur 80-85°C, Druck 2.7 mbar, Kopf-temperatur 67°C, Sumpftemperatur 37°C; 2. Destillation: identische Bedingungen bei 1.0 mbar). Der Destillationsrückstand (3664 g) wird in einem Emailekessel in 7.8 Liter MTBE aufgenommen und tropfenweise innerhalb von 20 min mit einer 5-6 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Die Innentemperatur steigt dabei auf 47°C. Die Suspension wird auf RT abgekühlt und 2 h lang nachgerührt. Es wird über eine Seitz-Filterplatte abgesaugt und viermal mit je 2.6 Liter MTBE nachgewaschen. Das Feuchtprodukt (5.33 kg) wird im Vakuum bei 40°C und Stickstoff-Überlagerung bis zur Massenkonstanz getrocknet. Man erhält für die beiden vereinigten Ansätze 2780 g (41% d. Th.) der Titelverbindung als weißes Kristallinat.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.39 (m, 15H), 4.04 (s, 2H), 7.49 (m, 4H), 8.48 (br. s, 3H).

MS (DCI / NH₃): m/z = 282 [M+H]⁺, 299 [M+NH₄]⁺.

Beispiel 35A

tert.-Butyl-2-methyl-2-[(4-[[[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]propanoat



5

1.74 g der Verbindung aus Beispiel 34A (6.19 mmol) werden zur Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid in 30 ml 1 N Natronlauge aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Die resultierende freie Base wird in 10 ml Methanol aufgenommen, mit 700 mg 1,3-Thiazol-2-carbaldehyd (6.19 mmol) versetzt und zur Bildung des Imins ca. 2 h bei RT gerührt (DC-Analyse). Anschließend wird mit 234 mg Natriumborhydrid (6.19 mmol) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3). Es werden 1.26 g der Titelverbindung (52% d. Th.) erhalten.

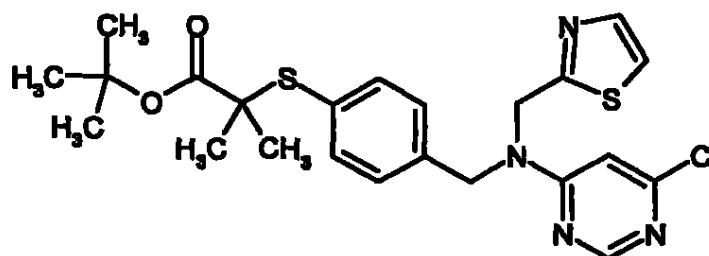
15

LC/MS (Methode 2): R_t = 1.71 min.; MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 3.78 (s*, 2H), 3.95 (s*, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

20 Beispiel 36A

tert.-Butyl-2-[(4-[[[(6-chlorpyrimidin-4-yl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



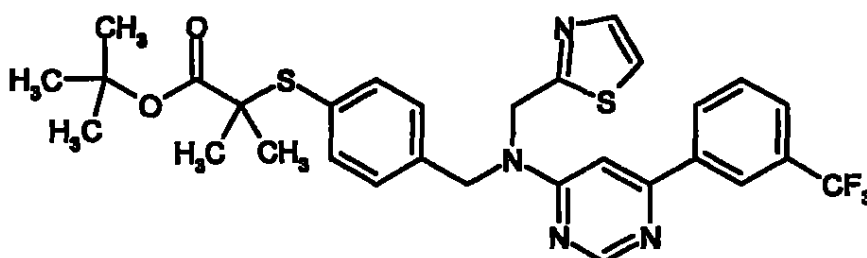
1.00 g der Verbindung aus Beispiel 35A (2.64 mmol) werden in 10 ml 2-Propanol vorgelegt und mit 0.69 ml DIBA (3.96 mmol) versetzt. Anschließend werden 413 mg 4,6-Dichlorpyrimidin (2.77 mmol) hinzugefügt. Es wird über Nacht bei Rückflusstemperatur geführt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 772 mg der Titelverbindung erhalten (60% d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.08$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 4.92 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 37A

tert.-Butyl-2-methyl-2-({4-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}-amino)methyl]phenyl}thio)propanoat



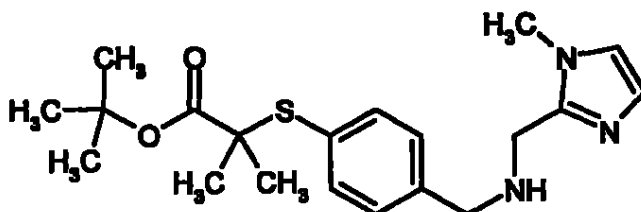
142 mg der Verbindung aus Beispiel 36A (0.289 mmol) und 76.8 mg 3-Trifluormethylphenylboronsäure (0.405 mmol) werden in 5 ml DME/Ethanol (4:1) vorgelegt. Es werden 13.4 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.012 mmol), 79.9 mg Kaliumcarbonat (0.578 mmol) und 1.7 ml Wasser hinzugefügt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei 80°C geführt. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 130 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.23$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 601$ $[M+H]^+$.

5 Beispiel 38A

tert.-Butyl-2-methyl-2-[[4-(((1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl)amino)methyl]phenyl]thio]-propanoat



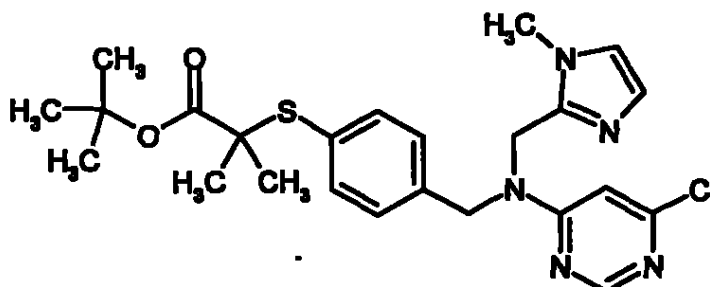
7.67 g der Verbindung aus Beispiel 34A (27.24 mmol) werden zur Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid in 30 ml 1 N Natronlauge aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Die resultierende freie Base wird in 10 ml Methanol aufgenommen, mit 3.00 g 1-Methyl-1*H*-imidazol-2-carbaldehyd (27.24 mmol) versetzt und zur Bildung des Imins ca. 2 h bei RT gerührt (DC-Analyse). Anschließend wird mit 1.031 g Natriumborhydrid (27.24 mmol) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3). Es werden 10.01 g der Titelverbindung (96% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.55$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.36 (s*, 15H), 2.57 (br. s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.67 (s*, 2H), 3.69 (s*, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41 (d, 2H).

Beispiel 39A

tert.-Butyl-2-[[4-(((6-chlorpyrimidin-4-yl)[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



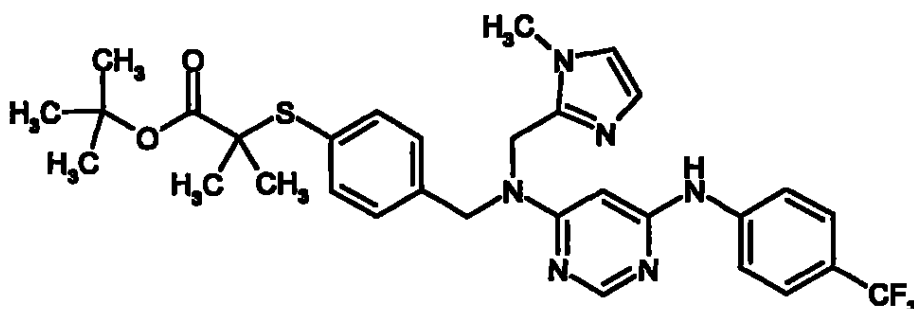
4.00 g der Verbindung aus Beispiel 38A (10.6 mmol) werden in 50 ml 2-Propanol vorgelegt und mit 2.78 ml DIEA (2.07 mmol) versetzt. Anschließend werden 1.67 g 4,6-Dichlorpyrimidin (11.18 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50°C geführt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat → Ethylacetat/Ethanol 5:1). Es werden 3.90 g der Titelverbindung erhalten (74% d. Th.).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.73$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 4.85 (br. s*, 4H), 6.78 (s*, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.07 (s*, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.39 (s, 1H).

Beispiel 40A

tert.-Butyl-2-methyl-2-[(4-[[[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl](6-[[4-(trifluormethyl)phenyl]-amino]pyrimidin-4-yl)amino]methyl]phenyl)thio]propanoat



150 mg der Verbindung aus Beispiel 39A (0.307 mmol), 99.0 mg 4-Trifluormethylanilin (0.615 mmol), 12.4 mg Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0.022 mmol), 18.3 mg 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (0.043 mmol) und 103.5 mg Kalium-*tert.*-butylat (0.922 mmol) werden in 3 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 120°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend in Wasser aufgenommen, mit Eisessig angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extra-

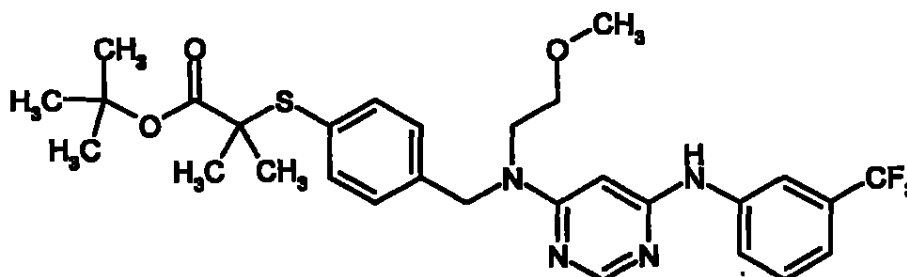
hiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 50 mg (25% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.31$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 613$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.78 (s*, 1H), 7.07 (s*, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

Beispiel 41A

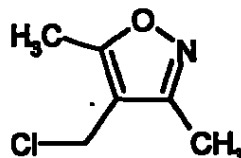
- 10 *tert.*-Butyl-2-[(4-{[(2-methoxyethyl)(6-{[3-(trifluormethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-methyl}phenyl)thio]-2-methylpropanoat



- 15 150 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.332 mmol), 53.5 mg 3-Trifluormethylanilin (0.332 mmol), 3.0 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0.003 mmol), 7.9 mg Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0.017 mmol) und 114.7 mg Kaliumcarbonat (0.830 mmol) werden in 2 ml *tert.*-Butanol gelöst und 2 h bei 200°C in einer Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird danach filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rück-
- 20 stand wird anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 63 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.05$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 577$ $[M+H]^+$.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.67 (br. s, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

Beispiel 42A**4-(Chlormethyl)-3,5-dimethylisoxazol**

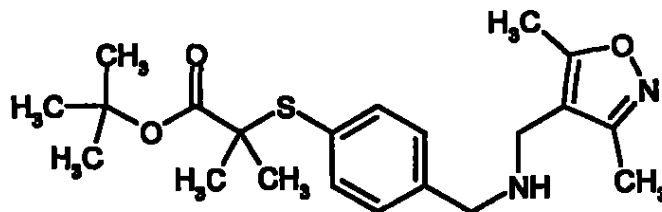
10.0 g 3,5-Dimethylisoxazol (103.0 mmol) werden in 30 ml konzentrierter Salzsäure vorgelegt und
5 mit 18.5 g Paraformaldehyd (615.8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei
70°C geführt. Nach dem Erkalten wird mit 100 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit Ethyl-
acetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulen-
chromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 3.95 g der
10 Titelverbindung erhalten (24% d. Th.).

LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.00$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 128$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.23 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.68 (s, 2H).

Beispiel 43A

tert.-Butyl-2-[[4-({[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]amino}methyl)phenyl]thio]-2-methyl-
15 propanoat



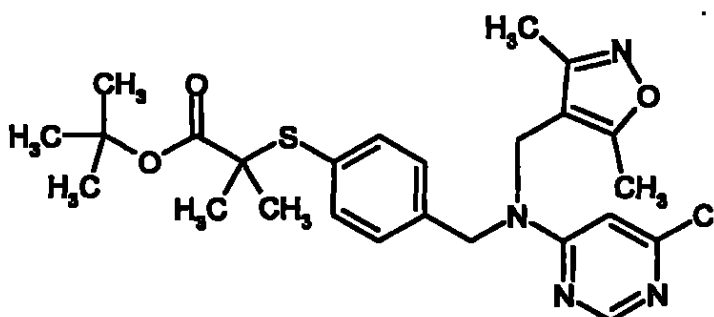
3.07 g der Verbindung aus Beispiel 34A (9.65 mmol) werden in 15 ml DMF vorgelegt und mit
3.70 g Triethylamin (26.54 mmol) versetzt. Nach Zugabe von 0.36 g TBAI (0.97 mmol) und 1.70 g
der Verbindung aus Beispiel 42A (11.7 mmol) wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT
20 geführt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert und der
Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die
vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotations-
verdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kiesel-

gel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 1.29 g der Titelverbindung erhalten (33% d. Th.).

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.68$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

Beispiel 44A

- 5 *tert*-Butyl-2-{[4-({(6-chlorpyrimidin-4-yl)[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]amino)methyl]phenyl]thio}-2-methylpropanoat



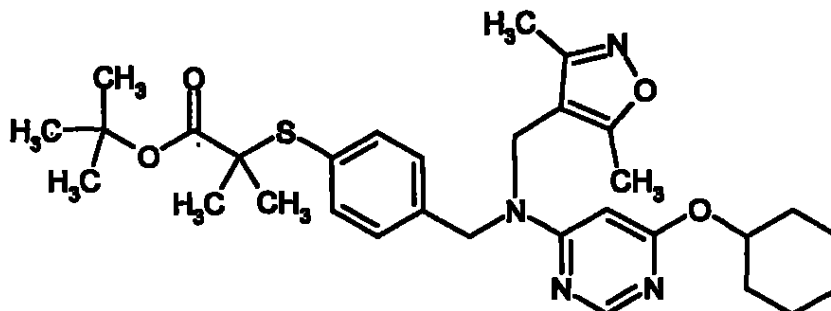
- 1.90 g der Verbindung aus Beispiel 43A (4.87 mmol) werden in 15 ml 2-Propanol vorgelegt und mit 1.27 ml DIEA (7.30 mmol) versetzt. Anschließend werden 1.09 g 4,6-Dichlorpyrimidin (7.30 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Rückflusstemperatur geführt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan). Es werden 2.07 g der Titelverbindung erhalten (85% d. Th.).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.90$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 45A

- 20 *tert*-Butyl-2-{[4-({[6-(cyclohexyloxy)pyrimidin-4-yl][(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]amino)methyl]phenyl]thio}-2-methylpropanoat

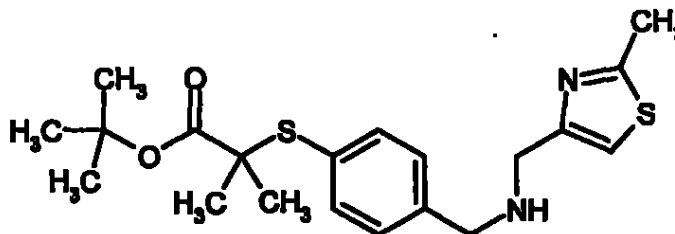


90.0 mg Cyclohexanol (0.895 mmol) werden in 3 ml DMSO vorgelegt und mit 100 mg Kalium-*tert.*-butylat (0.895 mmol) versetzt. Nach 15 min Rühren werden 300 mg der Verbindung aus Beispiel 44A (0.596 mmol) hinzugefügt und die Mischung dann über Nacht bei RT geführt. Es wird
 5 mit Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 64 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.48$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$.

Beispiel 46A

tert.-Butyl-2-methyl-2-[[4-((2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)amino]phenyl]thio]-propanoat



15 13.43 g der Verbindung aus Beispiel 34A (42.5 mmol) werden in 60 ml DMF vorgelegt und mit 22.1 ml Triethylamin (158.4 mmol) versetzt. Nach Zugabe von 1.56 g TBAI (4.23 mmol) und 7.00 g 4-Chlormethyl-2-methylthiazoliumchlorid (38.02 mmol) wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und dann mit 1 N Natronlauge leicht basisch gestellt. Nach zweimaliger Ex-
 20 traktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt

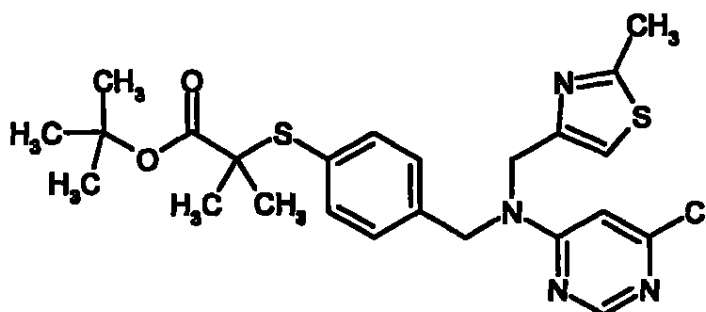
säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → 5:1). Es werden 7.10 g der Titelverbindung erhalten (39% d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.78$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 15H), 2.62 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.74 (s, 2H),
 5 7.21 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.40 (d, 2H).

Beispiel 47A

tert.-Butyl-2-[[4-(((6-chlorpyrimidin-4-yl)(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



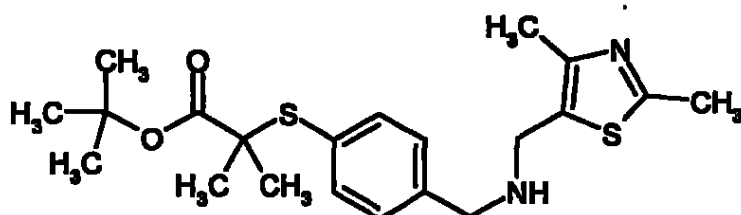
10 7.10 g der Verbindung aus Beispiel 46A (16.28 mmol) werden in 100 ml 2-Propanol vorgelegt und mit 4.25 ml DIEA (24.42 mmol) versetzt. Anschließend werden 2.55 g 4,6-Dichlorpyrimidin (17.09 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die
 15 vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 9.0 g der Titelverbindung erhalten (96% d. Th.).

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.15$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 4.54-5.04 (m, 4H), 6.62-7.10 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.37 (s, 1H).

Beispiel 48A

tert.-Butyl-2-[[4-(((2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat

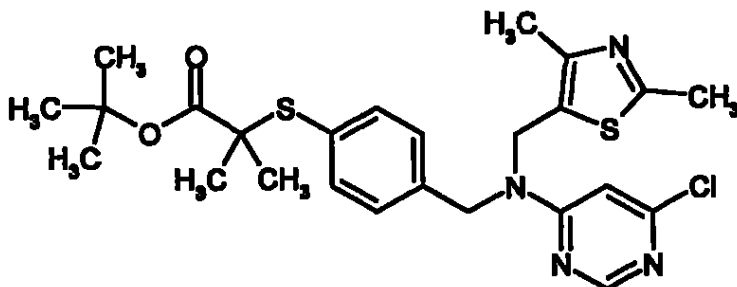


2.20 g der Verbindung aus Beispiel 34A (7.82 mmol) werden zur Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid in 30 ml 1 N Natronlauge aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Die resultierende freie Base wird in 15 ml Methanol aufgenommen, mit 1.10 g 2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-carbaldehyd (7.82 mmol) versetzt und zur Bildung des Imins ca. 2 h bei RT geführt (DC-Analyse). Anschließend wird mit 296 mg Natriumborhydrid (7.82 mmol) versetzt und 5 min bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 2.80 g der Titelverbindung (86% d. Th.) in 90%-iger Reinheit (LC/MS) erhalten, die ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe umgesetzt werden.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.50$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

Beispiel 49A

15 *tert.*-Butyl-2-[[4-(((6-chlorpyrimidin-4-yl)(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



2.80 g der Verbindung aus Beispiel 48A (6.89 mmol) und 1.08 g 4,6-Dichlorpyrimidin (7.23 mmol) werden in 50 ml 2-Propanol vorgelegt und mit 1.80 ml DIEA (10.33 mmol) versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei 50°C über Nacht geführt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rückstands

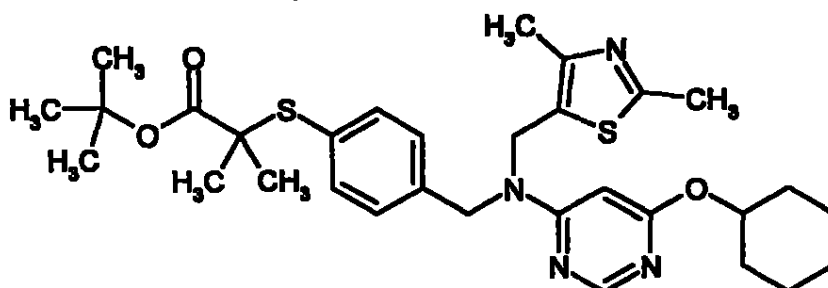
erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3). Es werden 2.39 g der Titelverbindung erhalten (65% d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.11$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H),
5 4.77 (br. s, 2H), 4.89 (br. s, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 50A

tert.-Butyl-2-[[4-({[6-(cyclohexyloxy)pyrimidin-4-yl][(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoat



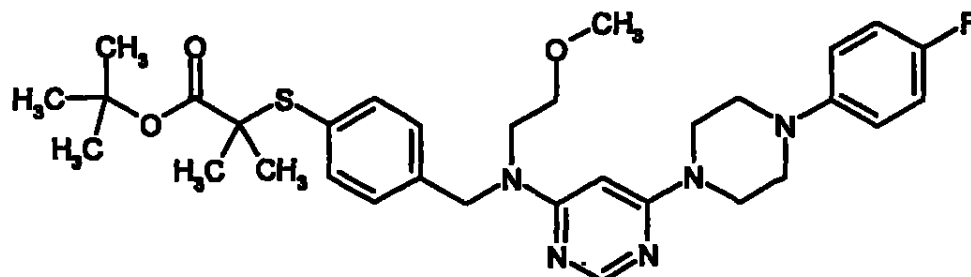
- 10 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 45A werden ausgehend von 150 mg der Verbindung aus Beispiel 49A (0.29 mmol), 43.4 mg Cyclohexanol (0.43 mmol) und 48.9 mg Kalium-*tert.*-butylat (0.44 mmol) 48 mg der Titelverbindung erhalten (29% d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.55$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 583$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.35 (s,
15 6H), 1.51 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 4.67 (br. s, 2H), 4.85 (br. s, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.81 (br. s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 51A

tert.-Butyl-2-[(4-{{[6-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]}(2-methoxyethyl)amino}-methyl)phenyl]thio]-2-methylpropanoat



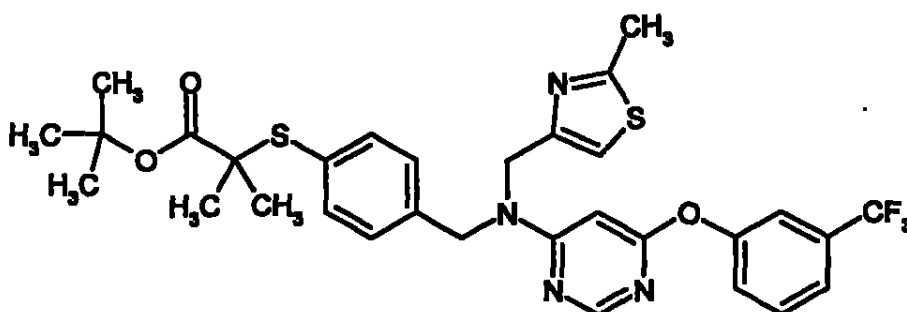
150 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.332 mmol), 119.6 mg 1-(4-Fluorphenyl)piperazin (0.664 mmol), 13.4 mg Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0.023 mmol), 19.7 mg 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (0.046 mmol) und 111.7 mg Kalium-*tert.*-butylat (0.996 mmol) werden in 3 ml Dioxan gelöst und über Nacht bei 100°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 84 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.88$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 596$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 3.10 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.66 (br. s, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.09 (s, 1H).

15 Beispiel 52A

tert.-Butyl-2-methyl-2-({4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]{6-[3-(trifluormethyl)phenoxy]pyrimidin-4-yl}amino)methyl}phenyl)thio)propanoat



500 mg der Verbindung aus Beispiel 47A (0.990 mmol), 160 mg 3-Trifluormethylphenol (0.990 mmol), 273 mg Kaliumcarbonat (1.980 mmol) und 118 mg Kupfer(II)oxid (1.485 mmol) werden in 4 ml Pyridin über Nacht bei 150°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rück-

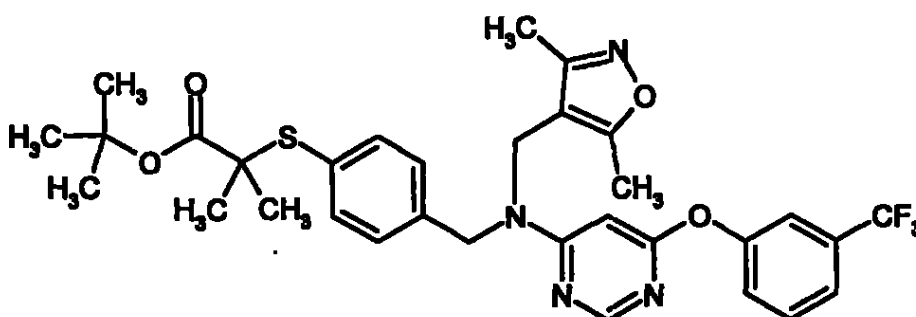
stand in Ethylacetat aufgenommen und dann über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Nach Einengen des Filtrats wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 400 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.40$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 631$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 4.45-5.15 (m, 4H), 6.31 (br. s, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.57-7.68 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

Beispiel 53A

- 10 *tert.*-Butyl-2-({4-([[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl] [6-[3-(trifluormethyl)phenoxy]pyrimidin-4-yl)amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



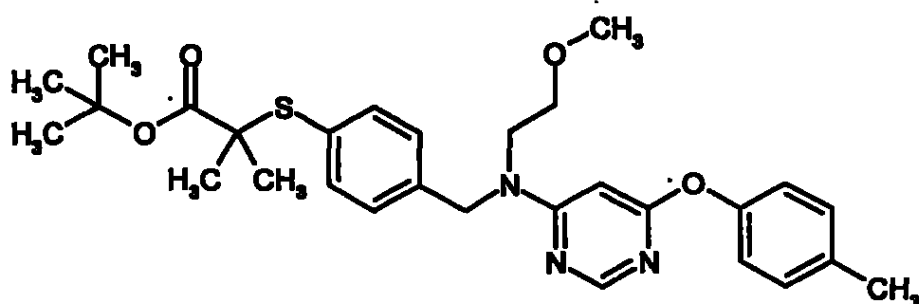
- 15 150 mg der Verbindung aus Beispiel 44A (0.250 mmol), 41 mg 3-Trifluormethylphenol (0.250 mmol), 69 mg Kaliumcarbonat (0.501 mmol) und 30 mg Kupfer(II)oxid (0.376 mmol) werden in 3 ml Pyridin über Nacht bei 150°C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dann über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Nach Einengen des Filtrats wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 80 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.39$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 629$ $[M+H]^+$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.38-7.55 (m, 6H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 54A

tert.-Butyl-2-({4-({(2-methoxyethyl)[6-(4-methylphenoxy)pyrimidin-4-yl]amino)methyl}phenyl}thio)-2-methylpropanoat



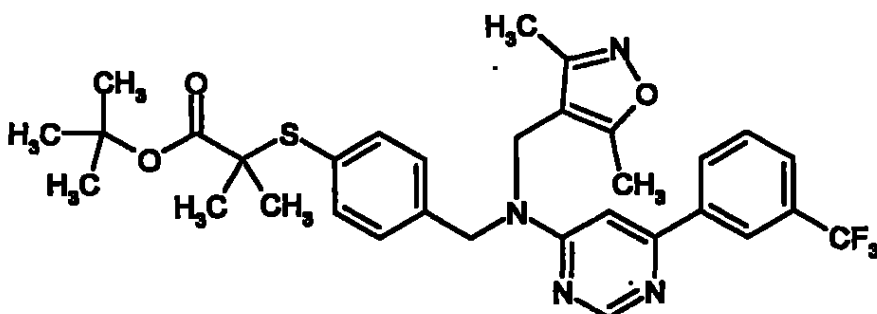
- 1500 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (3.31 mmol), 359 mg 4-Methylphenol (3.31 mmol), 917 mg Kaliumcarbonat (6.64 mmol) und 396 mg Kupfer(II)oxid (4.98 mmol) werden in 10 ml Pyridin über Nacht bei 150°C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedunstet, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dann über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel filtriert. Nach Einengen des Filtrats wird der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 950 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.16$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.32 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 4.80 (br. s, 2H), 6.02 (br. s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.19 (t*, 4H), 7.41 (d, 2H), 8.18 (s, 1H).

Beispiel 55A

- tert.-Butyl-2-({4-([[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]{6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



- 150 mg der Verbindung aus Beispiel 44A (0.250 mmol) und 66.6 mg 3-Trifluormethylphenylboronsäure (0.351 mmol) werden in 5 ml DME/Ethanol (4:1) vorgelegt. Nach Zugabe von 11.6 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.010 mmol) und 69.2 mg Kaliumcarbonat (0.501 mmol) werden 1.7 ml Wasser hinzugefügt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit 10 ml Wasser verdünnt und zweimal mit Ethyl-

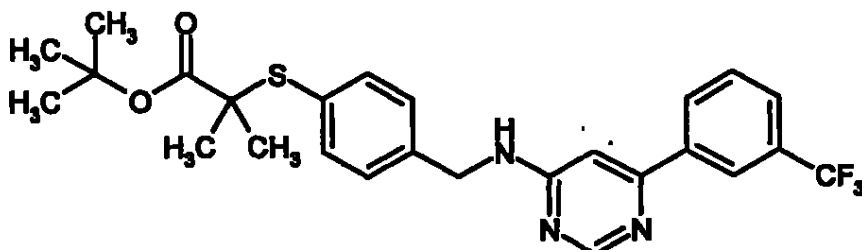
acetat extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 44 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.39$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 613$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.27 (s, 9H), 1.33 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.41 (d*, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.35-8.45 (m, 2H), 8.70 (s, 1H).

Beispiel 56A

- 10 *tert.*-Butyl-2-methyl-2-({4-[(6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl)amino)methyl]phenyl}-thio)propanoat

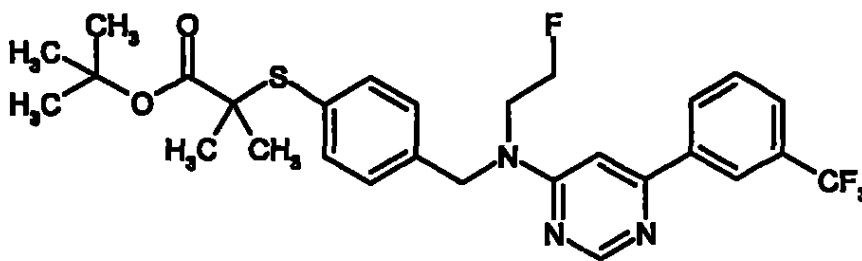


- 3.25 g der Verbindung aus Beispiel 7A (8.25 mmol), 2.19 g 3-Trifluormethylphenylboronsäure (11.55 mmol), 2.28 g Kaliumcarbonat (16.5 mmol) und 381 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.330 mmol) werden in 75 ml DME/Ethanol (4:1) gelöst und mit 25 ml Wasser versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss gerührt. Danach wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 3.50 g (78% d. Th.) der Titelverbindung in 92%-iger Reinheit (LC/MS) erhalten.

- 20 LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.80$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 504$ $[M+H]^+$.

Beispiel 57A

tert.-Butyl-2-({4-[(2-fluorethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoat



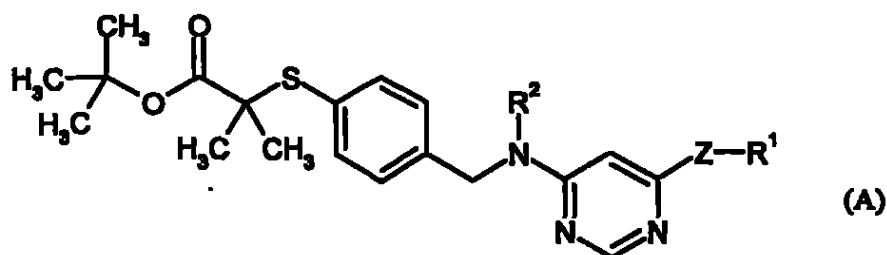
150 mg der Verbindung aus Beispiel 56A (0.274 mmol) werden in 3 ml abs. DMF vorgelegt, mit 11.0 mg Natriumhydrid (0.274 mmol, 60%-ige Dispersion in Mineralöl) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 52.2 mg 1-Brom-2-fluorethan (0.411 mmol) hinzugefügt und die
5 Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgt direkt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 87 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.32$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 550$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.27 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 4.01 (d, 2H), 4.68 (dt, 2H),
10 5.00 (s, 2H), 7.22-7.48 (br. s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.40 (br. s, 2H), 8.64 (s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen 58A–87A der allgemeinen Formel (A) werden ebenso wie die für die Synthese benötigten Intermediate in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten:

Tabelle 2



Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
58A	45A (9A)	2-Methoxyethyl	4-Trifluormethyl-cyclohexyloxy	49	584	3.43 (2)
59A	45A (44A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methoxy-cyclohexyloxy	24	597	3.11 (1)
60A	45A (44A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methyl-cyclohexyloxy	21	581	3.58 (3)
61A	45A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methyl-cyclohexyloxy	27	597	3.63 (2)
62A	45A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methoxy-cyclohexyloxy	24	613	3.26 (2)
63A	52A (9A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	25	578	3.25 (1)
64A	52A (47A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	22	631	3.27 (1)

94
95

Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
65A	45A (36A)	(1,3-Thiazol-2-yl)methyl	4-Methylphenoxy	18	563	3.28 (2)
66A	52A (39A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	55	614	2.28 (3)
67A	52A (39A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	34	614	2.29 (3)
68A	52A (9A)	2-Methoxyethyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	43	578	3.39 (2)
69A	52A (39A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	4-Methylphenoxy	24	575	3.33 (3)
70A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	32	645	3.39 (2)
71A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	31	645	3.40 (3)
72A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3,4-Difluor-phenoxy	53	613	3.14 (1)
73A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3,5-Difluor-phenoxy	66	613	3.18 (1)

95
96

Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
74A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-Chlorphenoxy	53	611	3.22 (1)
75A	52A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-Methylphenoxy	95	591	3.33 (3)
76A	55A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluoromethyl)phenyl	69	562	3.28 (2)
77A	55A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluoromethoxy)phenyl	77	578	3.16 (1)
78A	55A* (9A)	2-Methoxyethyl	3-(Trifluoromethoxy)phenyl	58	578	3.20 (1)
79A	55A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-Fluor-3-methylphenyl	76	526	2.94 (1)
80A	55A (47A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	3-(Trifluoromethyl)phenyl	63	615	3.42 (3)
81A	55A (47A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	4-(Trifluoromethyl)phenyl	38	615	3.27 (1)
82A	55A (39A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	3-(Trifluoromethyl)phenyl	65	598	2.04 (1)
83A	55A (39A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	4-(Trifluoromethyl)phenyl	58	598	2.22 (2)

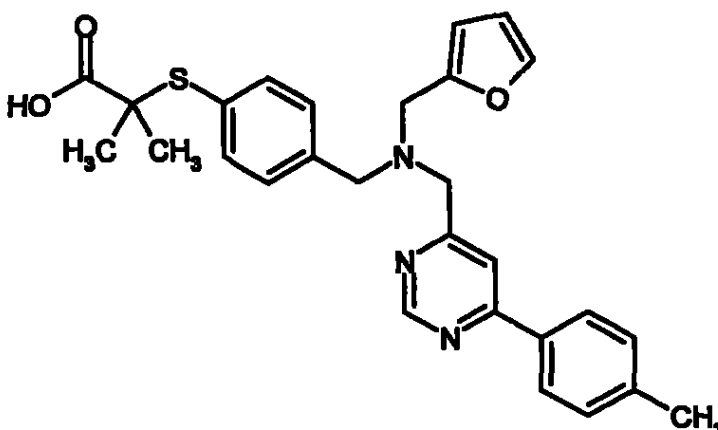
Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
84A	55A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenyl	52	629	3.40 (2)
85A	55A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	50	629	3.40 (2)
86A	55A (49A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-Methylphenyl	66	575	3.00 (2)
87A	57A (56A)	Cyclopropyl-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	20	558	3.43 (3)

* Single-Mode-Mikrowelle, 140°C, 1h.

97
98

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

2-({4-(((2-Furylmethyl){[6-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]methyl}amino)methyl}phenyl)thio)-2-methylpropansäure



5

66 mg der Verbindung aus Beispiel 3A (0.12 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 20 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

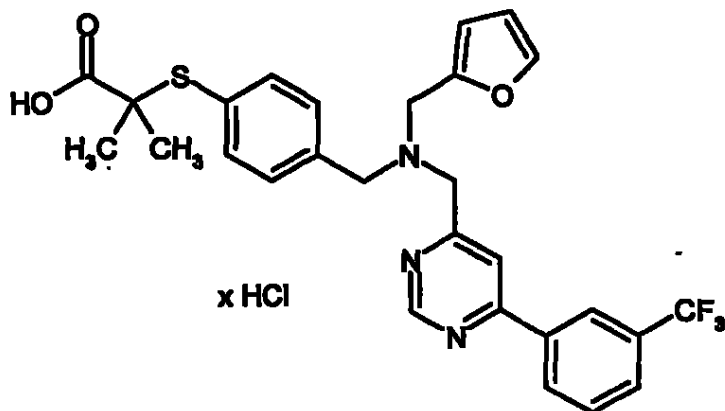
10

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.52$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 7.36-7.42 (m, 6H), 7.60 (d, 1H), 8.01-8.07 (m, 3H), 9.08 (d, 1H), 12.56 (br. s, 1H).

15 **Beispiel 2**

2-({4-(((2-Furylmethyl){[6-(3-trifluormethylphenyl)pyrimidin-4-yl]methyl}amino)methyl}phenyl)thio)-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



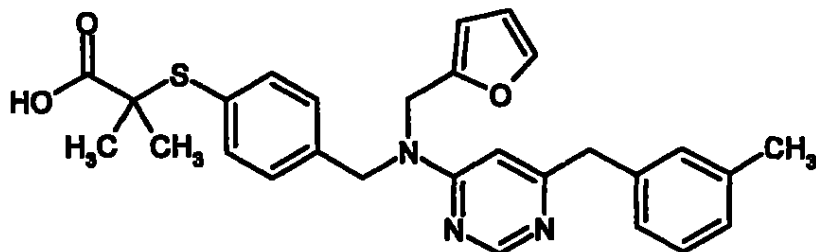
60 mg der Verbindung aus Beispiel 5A (0.12 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert. Es werden 53 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.89$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 3.77 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 6.35-6.40 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.57 (br. s, 1H).

Beispiel 3

- 10 2-[[4-((2-Furylmethyl)[6-(3-methylbenzyl)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropanoic acid



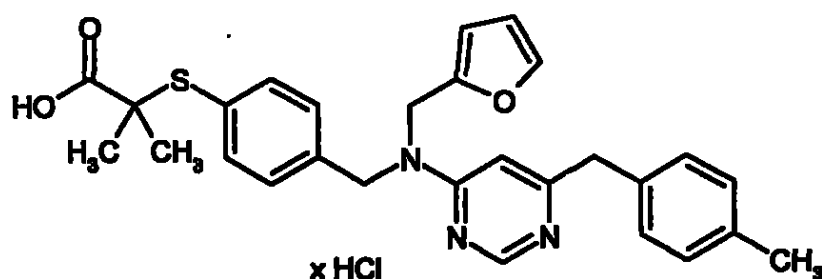
- 96 mg der Verbindung aus Beispiel 10A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 $\rightarrow$ 95:5). Es werden 51 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.15$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.78 (br. s, 4H), 6.28 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.69 (br. s, 1H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.59 (br. s, 1H).

Beispiel 4

- 5 2-[[4-((2-Furylmethyl)[6-(4-methylbenzyl)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio)-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



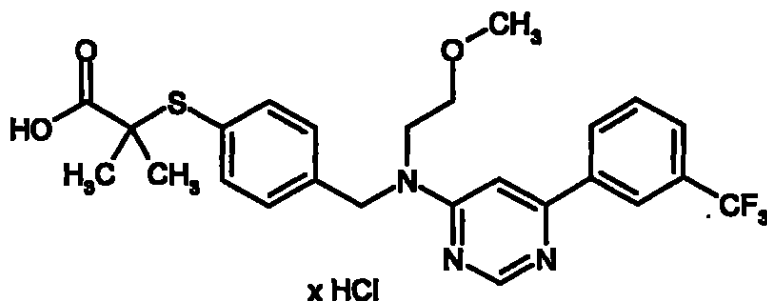
- 10 106 mg der Verbindung aus Beispiel 11A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 96 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.21 min.; MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (br. s, 2H), 4.97 (br. s, 4H), 6.40 (s*, 2H), 6.87-7.34 (m, 7H), 7.36 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.61 (br. s, 1H).

15 Beispiel 5

- 2-((4-(((2-Methoxyethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl)thio)-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



- 20 100 mg der Verbindung aus Beispiel 12A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* ab-

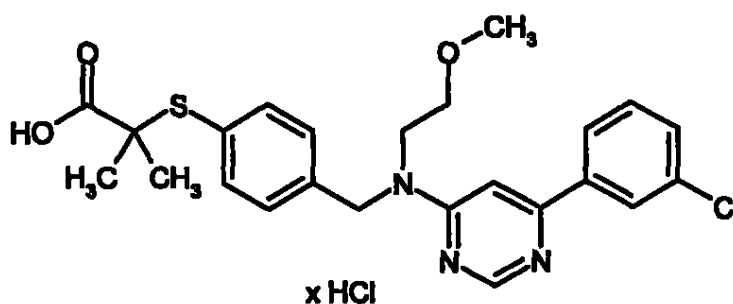
destilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 94 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t \approx 2.61$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 2H), 3.83 (br. s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.21-7.45 (br. s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.40 (br. s, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.58 (br. s, 1H).

Beispiel 6

2-[(4-[[[6-(3-Chlorphenyl)pyrimidin-4-yl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl)thio]-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



10

100 mg der Verbindung aus Beispiel 13A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 96 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

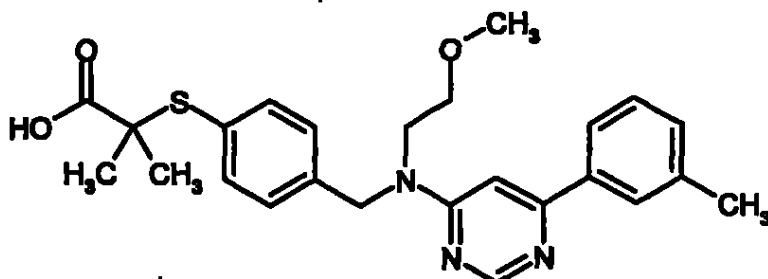
15 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.34$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 472$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.24-3.84 (m, 2H), 3.92 (br. s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.85-8.20 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 7

20 2-[(4-[[[6-(3-Methylphenyl)pyrimidin-4-yl](2-methoxyethyl)amino]methyl]phenyl)thio]-2-methylpropansäure

102



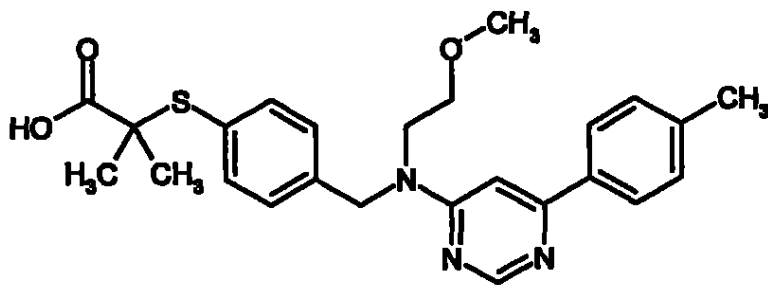
129 mg der Verbindung aus Beispiel 14A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 100 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.09$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.13 (br. s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 12.56 (br. s, 1H).

Beispiel 8

2-([4-((2-Methoxyethyl)[6-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenylthio)-2-methylpropanoic acid



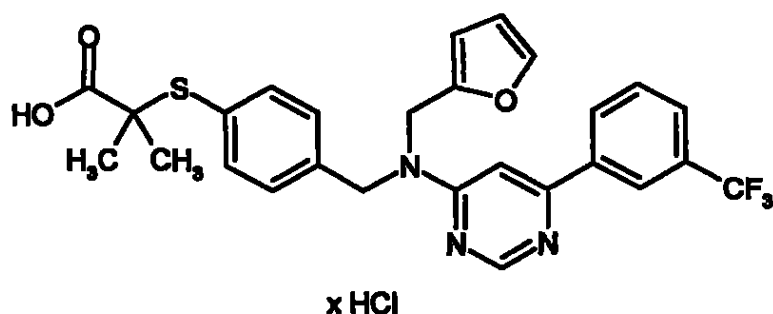
154 mg der Verbindung aus Beispiel 15A (0.30 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 60 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.87$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.79 (br. s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.11 (br. s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 12.57 (br. s, 1H).

Beispiel 9

- 5 2-({4-[[[(2-Furylmethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanensäure-Hydrochlorid



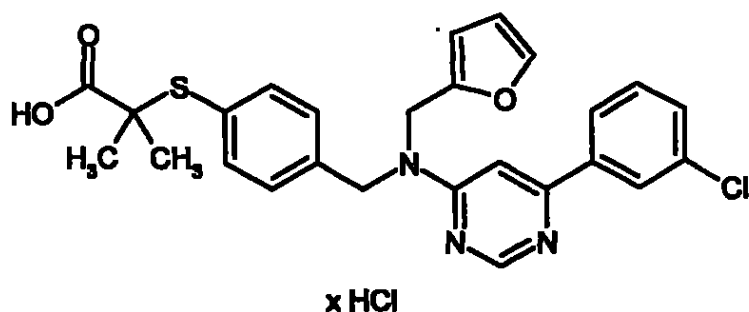
- 10 106 mg der Verbindung aus Beispiel 16A (0.18 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan 3 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 86 mg (84% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.88 min.; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 4.88-5.01 (m, 4H), 6.37-6.42 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.27-7.87 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (br. s, 2H), 8.73 (s, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

Beispiel 10

2-({4-[[[(2-Furylmethyl){6-[3-(chloromethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanensäure-Hydrochlorid



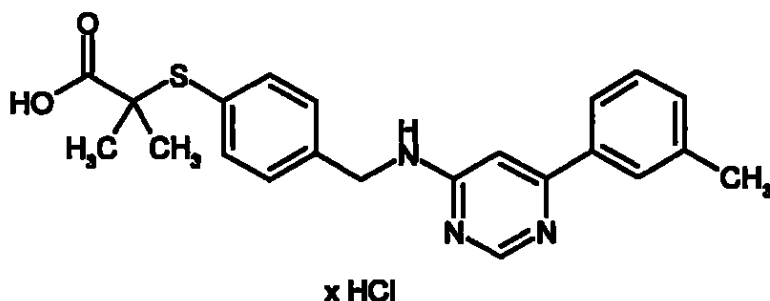
80 mg der Verbindung aus Beispiel 17A (0.15 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 64 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.57$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 4.89 (br. s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.38 (s*, 2H), 7.11-7.56 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.49-7.60 (m, 3H), 8.05 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.58 (br. s, 1H).

Beispiel 11

- 10 2-Methyl-2-[[4-({[6-(3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)methyl}phenyl]thio]propansäure-Hydrochlorid



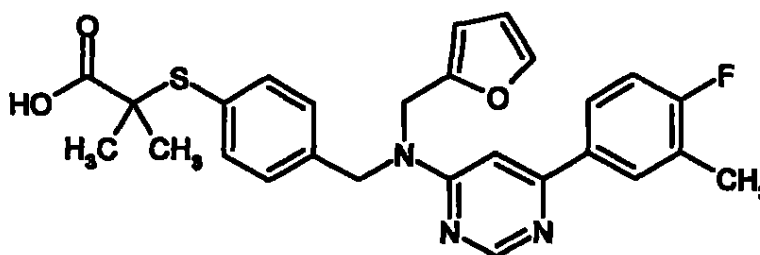
- 15 150 mg der Verbindung aus Beispiel 18A (0.33 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 140 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.89$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 4.76 (d, 2H), 7.08 (br. s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.64-7.65 (m, 2H), 8.77 (br. s, 1H), 9.48 (br. s, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

Beispiel 12

2-[(4-[[[6-(4-Fluor-3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl](2-furylmethyl)amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropansäure

104
105

67 mg der Verbindung aus Beispiel 19A (0.12 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und das Rohmaterial mittels präparativer HPLC aufgereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Es werden 18 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.39$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.88 (br. s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.38 (s⁺, 2H), 7.19-7.45 (m, 4H), 7.39 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 8.03 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.58 (br. s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Ausführungsbeispiele 13–16 werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen (Beispiele 20A–23A) in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten:

Tabelle 3

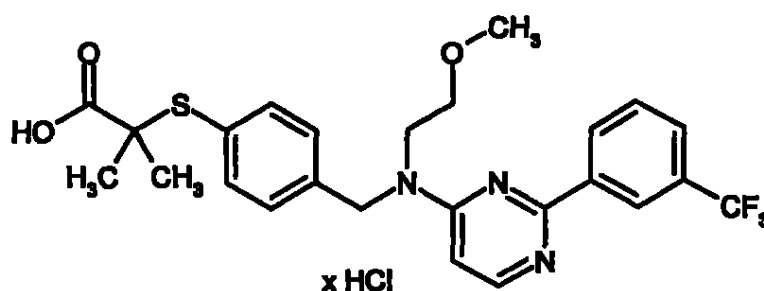
Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z $[M+H]^+$	R_t [min] (LC/MS-Methode)
13		96	474	2.40 (2)
14		71	474	2.24 (3)

105
106

Beispiel-Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
15		87	474	2.37 (2)
16		89	470	2.11 (1)

Beispiel 17

2-({4-[(2-Methoxyethyl){2-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropanoate-Hydrochlorid



5

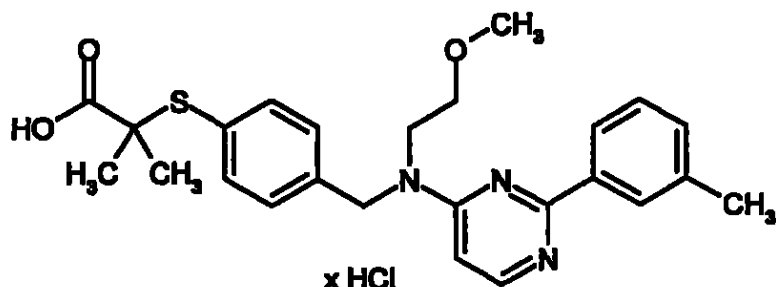
110 mg der Verbindung aus Beispiel 25A (0.20 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 100 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC/MS (Methode 1): R_t = 2.43 min.; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.84 und 4.07 (2 br. s, 2H), 4.95 und 5.10 (2 br. s, 2H), 6.82 und 7.10 (2 br. s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.79 (br. s, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 8.24-8.68 (m, 3H).

106
107**Beispiel 18**

2-({4-(((2-Methoxyethyl){2-[3-methylphenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



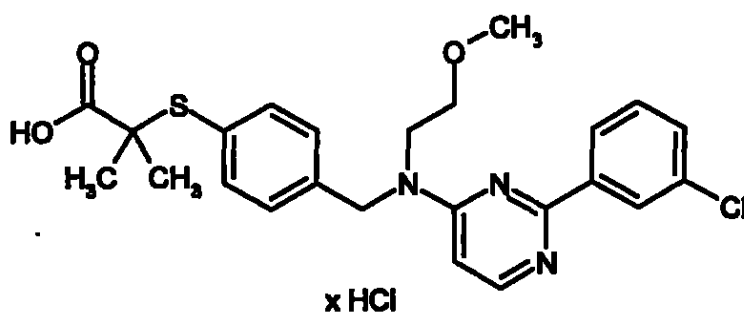
- 5 81 mg der Verbindung aus Beispiel 26A (0.19 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 81 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.04$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (br. s, 6H), 2.38 (br. s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.85 und 4.10 (2 br. s, 2H), 5.00 und 5.14 (2 br. s, 2H), 6.89 und 7.15 (2 br. s, 1H), 7.32 (br. s, 2H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.92 (br. s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Beispiel 19

- 15 2-({4-(((2-Methoxyethyl){2-[3-chlorphenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



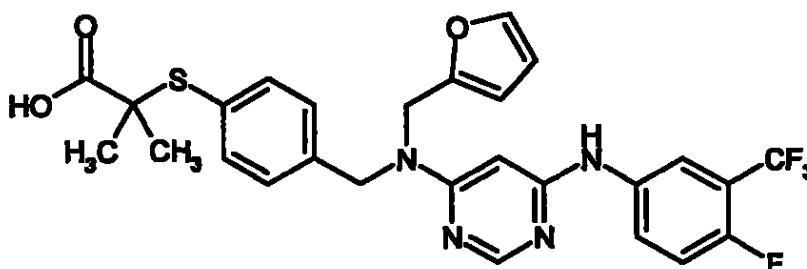
- 20 78 mg der Verbindung aus Beispiel 27A (0.19 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 64 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.25$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 472$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (br. s, 2H), 3.75 und 4.00 (2 br. s, 2H), 4.78-5.10 (m, 2H), 6.68 und 6.94 (2 br. s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.04-8.42 (m, 3H), 12.58 (br. s, 1H).

5 Beispiel 20

2-[(4-[[[6-[[4-Fluor-3-(trifluormethyl)phenyl]amino]pyrimidin-4-yl](2-furylmethyl)amino]-methyl]phenyl)thio]-2-methylpropansäure



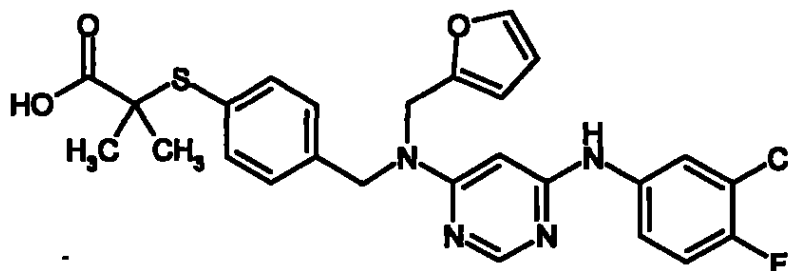
Die Verbindung aus Beispiel 6A (47 mg, 0.1 mmol) wird in DMF (800 μl) mit Triethylamin (40 μl) und 4-Fluor-3-(trifluormethyl)anilin (36 mg, 0.2 mmol) versetzt. Es wird 16 h auf 100°C erhitzt, dann die Lösung filtriert und zur Trockene eingedampft. Es wird Trifluoressigsäure (200 μl) zugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit DMF versetzt und direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 2.3 mg (4% d. Th) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.13$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 6H), 4.6 (br. m, 4H), 5.9 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 12.6 (br. s, 1H).

Beispiel 21

2-[(4-[[[6-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]pyrimidin-4-yl](2-furylmethyl)amino]methyl]phenyl)-thio]-2-methylpropansäure



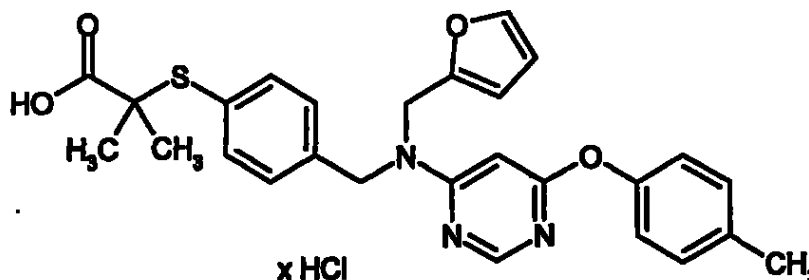
Die Verbindung aus Beispiel 6A (47 mg, 0.1 mmol) wird in DMF (800 μ l) mit Triethylamin (40 μ l) und 4-Fluor-3-chloranilin (36 mg, 0.2 mmol) versetzt. Es wird 16 h auf 100°C erhitzt, dann die Lösung filtriert und zur Trockene eingedampft. Es wird Trifluoressigsäure (200 μ l) zugegeben und
 5 5 h bei Raumtemperatur geführt. Es wird mit DMF versetzt und direkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 3.1 mg (5% d. Th) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 4): R_t = 2.27 min.; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.32 (s, 6H), 4.6 (br. m, 4H), 5.9 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H).

10 Beispiel 22

2-[[4-((2-Furylmethyl)[6-(4-methylphenoxy)pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropansäure-Hydrochlorid



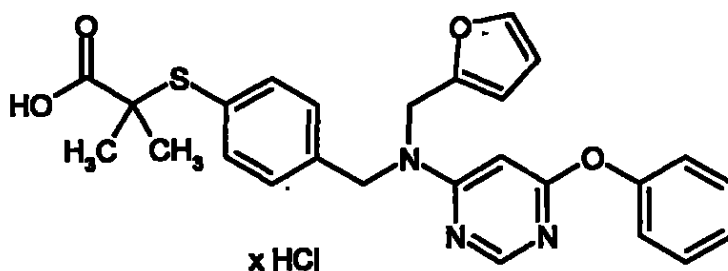
50 mg der Verbindung aus Beispiel 28A (0.1 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von
 15 Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 48 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.84 min.; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.80 (br. s, 4H), 6.14 (br. s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.23
 20 (s, 1H).

109
110**Beispiel 23**

2-[[4-((2-Furylmethyl)[6-phenoxy-pyrimidin-4-yl]amino)methyl]phenyl]thio]-2-methylpropan-
säure-Hydrochlorid



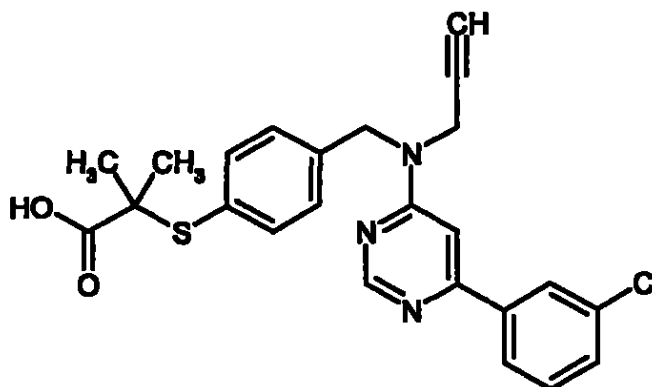
- 5 30 mg der Verbindung aus Beispiel 29A (0.1 mmol) werden in 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan über Nacht bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 35 mg der Titelverbindung in 80%-iger Reinheit (85% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.73$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 476$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 4.65-4.90 (br. m, 4H), 6.18 (br. m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.14-7.28 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Beispiel 24

- 15 2-[[4-[[[6-(3-Chlorphenyl)pyrimidin-4-yl](prop-2-yn-1-yl)amino]methyl]phenyl]thio]-2-methyl-
propansäure



62 mg der Verbindung aus Beispiel 32A (0.12 mmol) werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und anschließend 3 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach einstündigem Rühren wird das Lösungsmittel *in vacuo* abdestilliert, der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogen-

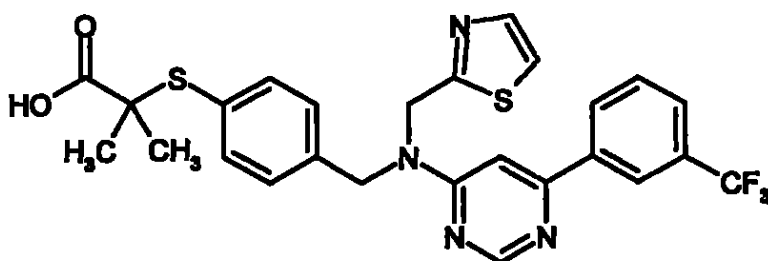
carbonat-Lösung aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 50 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.67$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.22 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.59 (br. s, 1H).

Beispiel 25

- 10 2-Methyl-2-({4-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino]-methyl}phenyl)thio)propansäure



- 130 mg der Verbindung aus Beispiel 37A (0.216 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer
 15 eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erst mit 20%-iger Natriumacetat-Lösung, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es werden 101.4 mg der Titelverbindung (86% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.59$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

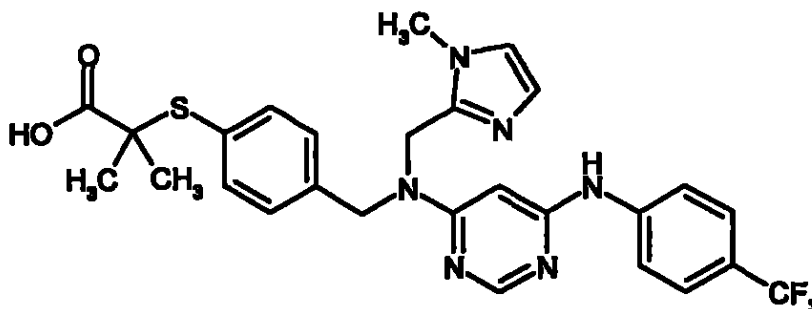
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 5.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.52 (br. s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

Beispiel 26

- 25 2-Methyl-2-[(4-[[[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl](6-{[4-(trifluormethyl)phenyl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]methyl}phenyl)thio]propansäure

112

- 99 -



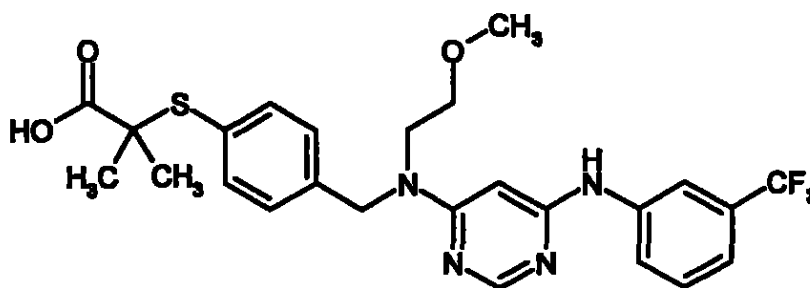
50 mg der Verbindung aus Beispiel 40A (0.082 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erst mit 20%-iger Natriumacetat-Lösung, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es werden 40 mg der Titelverbindung (88% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.77$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 557$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.95 (s*, 1H), 7.07-7.30 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

Beispiel 27

2-[(4-[[[(2-Methoxyethyl)(6-{[3-(trifluormethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]methyl]-phenyl]thio]-2-methylpropanoic acid



15

68 mg der Verbindung aus Beispiel 41A (0.118 mmol) werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 3 ml TFA versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es werden 50 mg der Titelverbindung (81% d. Th.) erhalten.

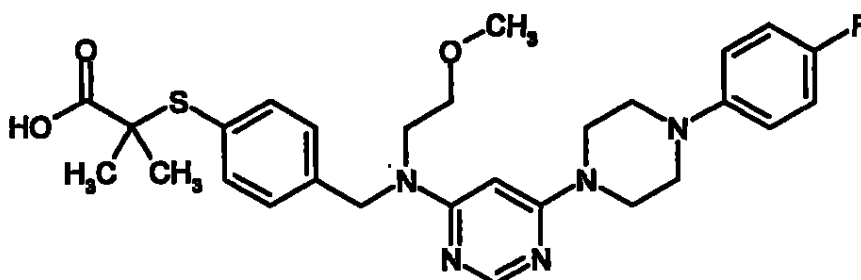
20

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.30$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.66 (br. s, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.59 (br. s, 1H).

5 Beispiel 28

2-[(4-[[{6-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}(2-methoxyethyl)amino)methyl]-phenyl)thio]-2-methylpropansäure



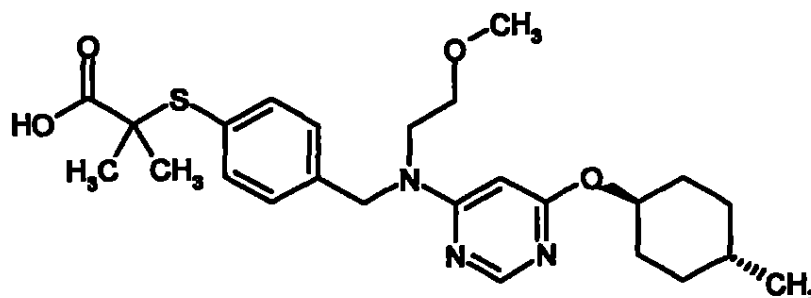
84 mg der Verbindung aus Beispiel 51A (0.141 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 1 ml TFA versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erst mit 20%-iger Natriumacetat-Lösung, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es werden 70 mg der Titelverbindung (90% d. Th.) erhalten.

15 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.20$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 3.09 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.56-3.72 (m, 6H), 4.81 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.94-7.11 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.09 (s, 1H).

Beispiel 29

20 2-[(4-[[{(2-Methoxyethyl){6-[(*trans*-4-methylcyclohexyl)oxy]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]-phenyl)thio]-2-methylpropansäure



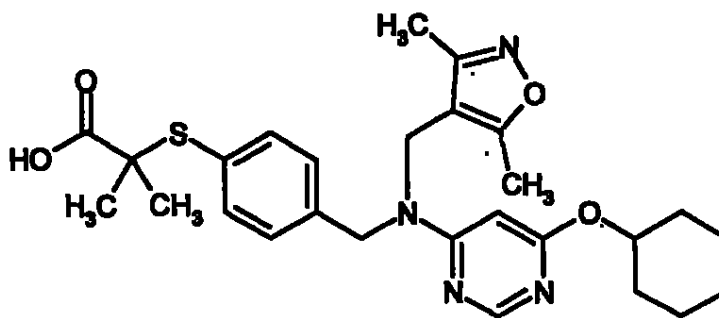
15 150 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (0.332 mmol) und 45.5 mg *trans*-4-Methylcyclohexanol (0.398 mmol) werden in 2 ml DMSO gelöst. Anschließend wird mit 74.5 mg Kalium-*tert*.-butylat (0.664 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit 1 N Salzsäure neutralisiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Neben dem korrespondierenden *tert*.-Butylester (19.2 mg, 11% d. Th.) werden 32 mg der Titelverbindung (20% d. Th.) isoliert.

10 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.96$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.87 (d, 3H), 1.08 (dq, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.69 (d, 2H), 1.98 (d, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.66 (br. s, 2H), 4.78 (br. s, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.80 (br. s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.21 (s, 1H).

Beispiel 30

15 2-([4-({[6-(Cyclohexyloxy)pyrimidin-4-yl]([3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]amino)methyl]-phenyl]thio)-2-methylpropansäure



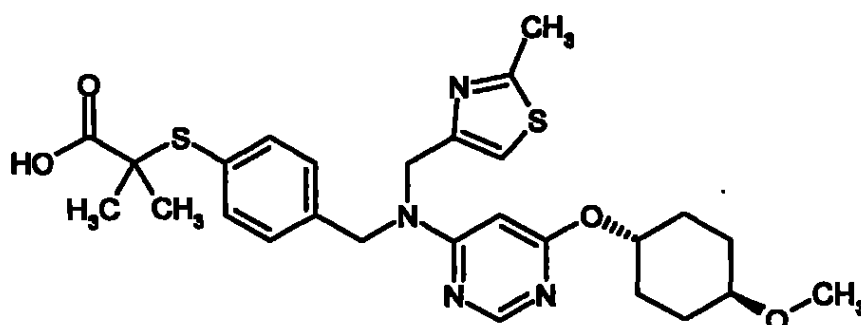
In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 63.0 mg der Verbindung aus Beispiel 45A (0.111 mmol) 56 mg der Titelverbindung (99% d. Th.) erhalten.

20 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.67$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.15-1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 31

- 5 2-{[4-({6-[(*trans*-4-Methoxycyclohexyl)oxy]pyrimidin-4-yl}[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-amino)methyl]phenyl]thio}-2-methylpropansäure



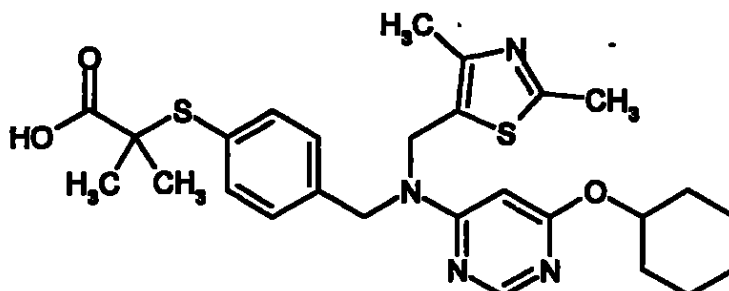
- 270 mg *trans*-4-Methoxycyclohexanol (2.08 mmol; gewonnen aus dem *cis/trans*-Gemisch über das Monophthalat: D.S. Noyce, G.L. Woo, B.R. Thomas, *J. Org. Chem.* **25** (1960), 260-262) werden mit 233 mg Kalium-*tert*.-butylat (2.08 mmol) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Anschließend werden 700 mg der Verbindung aus Beispiel 47A (1.39 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch danach über Nacht bei RT gerührt. Es wird in Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure neutralisiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung direkt in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 5 ml TFA versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Es wird mit 20%-iger Natriumacetat-Lösung und mit konzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5). Neben dem korrespondierenden *tert*.-Butylester werden 160 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.53 min.; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22-1.46 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 4.72 (br. s, 2H), 4.79-5.01 (m, 3H), 5.91 (br. s, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

115
116**Beispiel 32**

2-({4-([6-(Cyclohexyloxy)pyrimidin-4-yl][(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino)methyl}phenylthio)-2-methylpropansäure



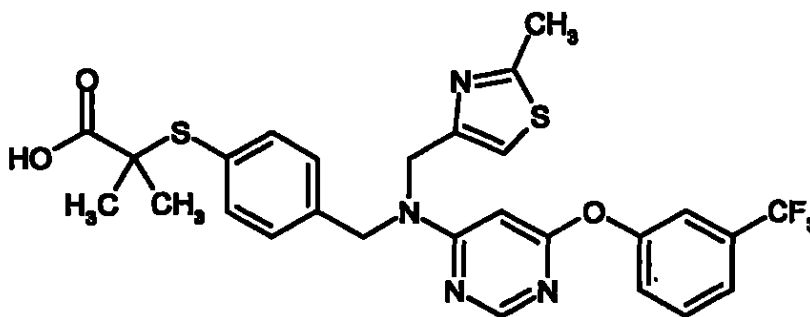
- 5 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 48.0 mg der Verbindung aus Beispiel 50A (0.111 mmol) 34 mg der Titelverbindung (74% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.85$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 527$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.19-1.43 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 4.68 (br. s, 2H), 4.84 (br. s, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 12.59 (br. s, 1H).

Beispiel 33

2-Methyl-2-({4-([[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]{6-[3-(trifluormethyl)phenoxy]-pyrimidin-4-yl]amino)methyl}phenylthio)propansäure



- 15 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 400 mg der Verbindung aus Beispiel 52A (0.634 mmol) 277 mg der Titelverbindung (76% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.89$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 575$ $[M+H]^+$.

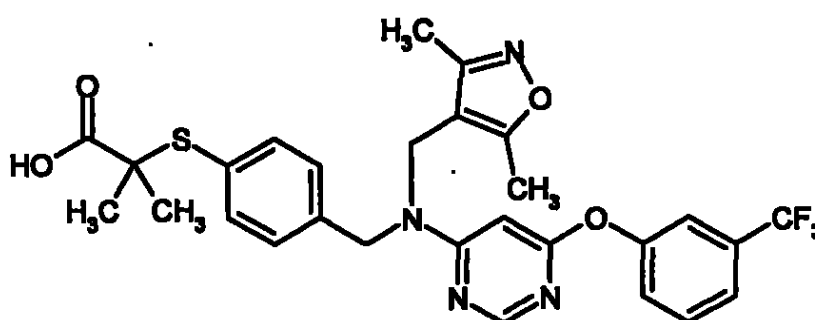
Hb
117

- 104 -

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 4.74 (br. s, 2H), 4.94 (br. s, 2H), 6.32 (br. s, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

Beispiel 34

- 5 2-({4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl]{6-[3-(trifluormethyl)phenoxy]pyrimidin-4-yl}amino)-methyl}phenyl)thio)-2-methylpropanensäure



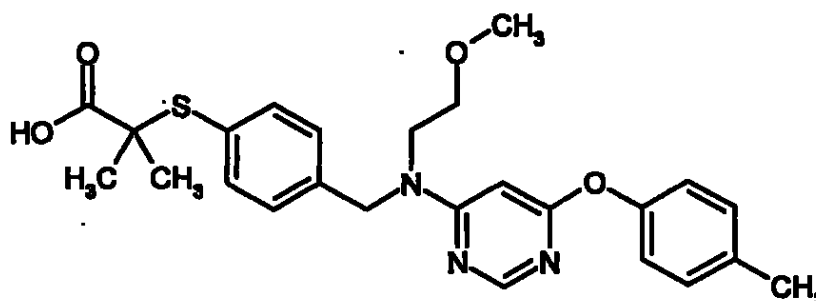
In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 80 mg der Verbindung aus Beispiel 53A (0.127 mmol) 59 mg der Titelverbindung (77% d. Th.) erhalten.

- 10 LC/MS (Methode 1): R_t = 2.64 min.; MS (ESIpos): m/z = 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 12.61 (br. s, 1H).

Beispiel 35

- 15 2-([4-((2-Methoxyethyl){6-(4-methylphenoxy)pyrimidin-4-yl}amino)methyl}phenyl)thio)-2-methylpropanensäure



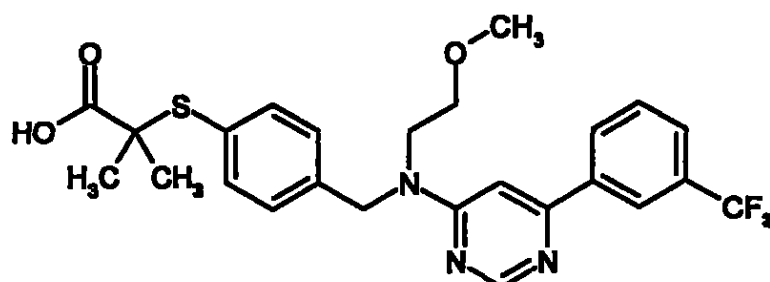
In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 950 mg der Verbindung aus Beispiel 54A (1.81 mmol) 590 mg der Titelverbindung (70% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.66$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.69 (br. s, 2H), 4.80 (br. s, 2H), 6.02 (br. s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.18 (d*, 4H), 7.40 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 12.60 (br. s, 1H).

5 Beispiel 36

2-({4-[(2-Methoxyethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropansäure



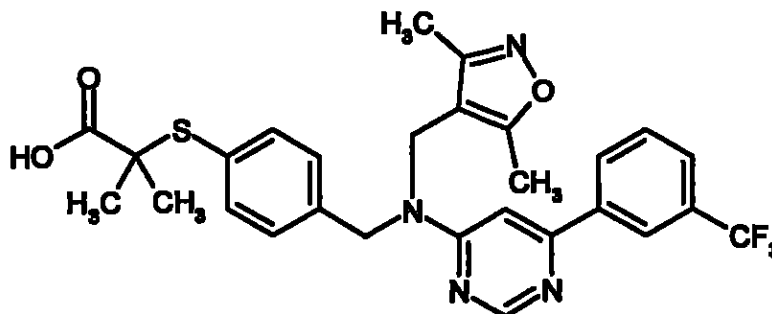
7.12 g der Verbindung aus Beispiel 12A (12.677 mmol) werden in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, im Eisbad gekühlt und mit 30 ml TFA versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden die leichtflüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, 20%-iger Natriumacetat-Lösung und konzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 5.80 g (91% d. Th.) der Titelverbindung in 97%-iger Reinheit (LC/MS) erhalten. Das Produkt kann durch Umkristallisation aus Ethanol (bei einer Konzentration von ca. 30 mg/ml) auf eine Reinheit von >99% aufgereinigt werden. Dabei werden 4.10 g der Titelverbindung wiedergewonnen (47% d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.64$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.82 (br. s*, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.15-7.47 (br. s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.41 (br. s, 2H), 8.62 (s, 1H), 12.58 (br. s, 1H).

Beispiel 37

2-({4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)methyl]{6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropansäure



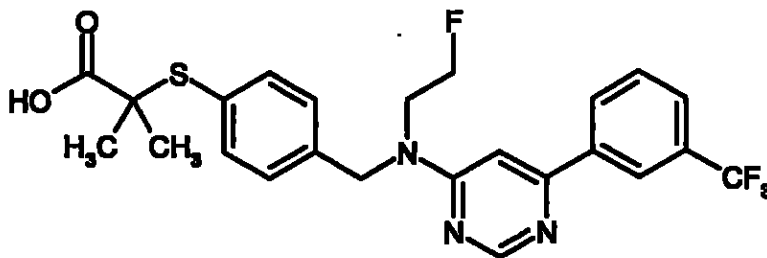
- 5 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 44 mg der Verbindung aus Beispiel 55A (0.072 mmol) 33 mg der Titelverbindung (77% d. Th.) erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.58$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 557$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.35-8.46 (m, 2H),
10 8.72 (s, 1H), 12.58 (br. s, 1H).

Beispiel 38

2-({4-[(2-Fluorethyl){6-[3-(trifluormethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)methyl]phenyl}thio)-2-methylpropansäure



- 15 In Analogie zur Darstellung von Beispiel 25 werden ausgehend von 87 mg der Verbindung aus Beispiel 57A (0.158 mmol) 65 mg der Titelverbindung (82% d. Th.) erhalten.

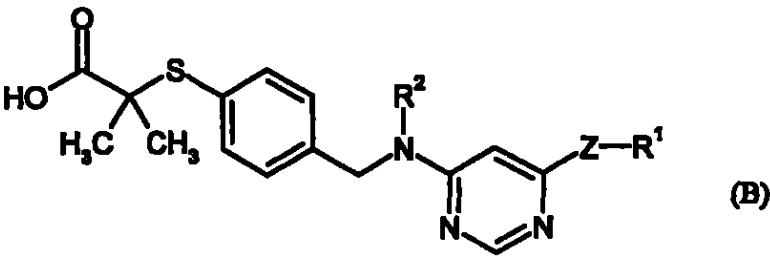
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.49$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

49
120

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.91-4.07 (m, 2H), 4.68 (dt, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (br. s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.41 (br. s, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.33 (br. s, 1H).

Die in der folgenden Tabelle 4 aufgeführten Ausführungsbeispiele 39-73 der allgemeinen Formel
5 (B) werden in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten:

Tabelle 4



Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
39	45A, dann 25 (9A)	2-Methoxyethyl	<i>trans</i> -4-Methoxy-cyclohexyloxy	34	490	2.23 (1)
40	45A* (9A)	2-Methoxyethyl	Cyclohexyloxy	14	460	2.70 (2)
41	45A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-Trifluormethyl-cyclohexyloxy	9	528	2.68 (1)
42	25 (59A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methoxy-cyclohexyloxy	87	541	2.35 (1)
43	45A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-Ethyl-cyclohexyloxy	17	488	2.93 (1)
44	45A* (9A)	2-Methoxyethyl	4-Propyl-cyclohexyloxy	15	502	3.09 (1)

Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
45	27 (60A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methyl-cyclohexyloxy	23	525	3.07 (3)
46	45A* (47A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	Tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy	11	515	2.38 (3)
47	25 (61A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methyl-cyclohexyloxy	70	541	3.07 (3)
48	25 (62A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	<i>trans</i> -4-Methoxy-cyclohexyloxy	96	557	2.33 (1)
49	27 (63A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	85	522	2.79 (2)
50	27 (64A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	85	575	2.84 (2)
51	25 (65A)	(1,3-Thiazol-2-yl)methyl	4-Methylphenoxy	73	507	1.99 (3)
52	25 (66A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	83	558	1.77 (1)
53	25 (67A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	93	558	1.77 (1)
54	25 (68A)	2-Methoxyethyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	93	522	2.80 (2)

Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
55	25 (69A)	(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-methyl	4-Methylphenoxy	35	519	2.72 (3)
56	25 (70A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenoxy	73	589	2.63 (1)
57	25 (71A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenoxy	90	589	2.64 (1)
58	25 (72A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3,4-Difluor-phenoxy	81	557	2.67 (3)
59	25 (73A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3,5-Difluor-phenoxy	79	557	2.72 (3)
60	25 (74A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-Chlorphenoxy	92	555	2.76 (3)
61	25 (75A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-Methylphenoxy	71	535	2.67 (3)
62	25 (76A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluor-methyl)phenyl	98	506	2.36 (6)
63	25 (77A)	2-Methoxyethyl	4-(Trifluor-methoxy)phenyl	98	522	2.43 (1)
64	25 (78A)	2-Methoxyethyl	3-(Trifluor-methoxy)phenyl	95	522	2.50 (1)

Beispiel-Nr.	Synthese analog zu Beispiel Nr. (aus Beispiel Nr.)	R ² -	R ¹ -Z-	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min] (LC/MS-Methode)
65	27 (79A)	2-Methoxyethyl	4-Fluor-3-methylphenyl	68	470	2.28 (3)
66	25 (80A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	89	559	2.77 (3)
67	25 (81A)	(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenyl	94	559	2.73 (2)
68	25 (82A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	87	542	1.73 (1)
69	25 (83A)	(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenyl	96	542	1.69 (1)
70	25 (84A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-(Trifluor-methyl)phenyl	91	573	2.80 (3)
71	25 (85A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	95	573	2.76 (2)
72	25 (86A)	(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-methyl	4-Methylphenyl	80	519	2.12 (1)
73	25 (87A)	Cyclopropyl-methyl	3-(Trifluor-methyl)phenyl	61	502	2.62 (1)

* unter direkter Isolierung der Säure

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Zellulärer Transaktivierungs-Assay:**5 a) Testprinzip:**

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

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensysteem 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.

b) Klonierung:

15 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 hineinkloniert 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 Thymidinkinase-Promoter enthält, führt zur Expression der

20 Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR α .

c) 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

25 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 hinzugegeben. 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 EC₅₀-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Test EC₅₀-Werte von 1 µM bis 1 nM.

2. Fibrinogenbestimmung:

- 5 Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten oder NMRI-Mäuse für einen Zeitraum von 4-9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminalnarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [A. Clauss, *Acta Haematol.* 17, 237-46
10 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt.

3. 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) transfiziert sind, erhöhen bzw. die Serumtriglyzeride (TG) senken:

- 15 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 Zweck
20 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.
- 25 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyzeriden (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
30 durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden TG, Cholesterin, HDL-C und humanes ApoA1 mit einem Cobas Integra 400 plus-Gerät (Cobas Integra, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) unter

Verwendung der jeweiligen Kassetten (TRIGL, CHOL2, HDL-C und APOAT) bestimmt. HDL-C wird durch Gelfiltration und Nachsäulenderivatisierung mit MEGA Cholesterol-Reagens (Fa. Merck KGaA) analog zur Methode von Garber et al. [*J. Lipid Res.* 41, 1020-1026 (2000)] bestimmt.

- 5 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-Konzentrationen 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-, hApoA1- bzw. TG-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der
- 10 Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 20% erhöhen oder die TG statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 25% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

126
127**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Biner Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h geführt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400.
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

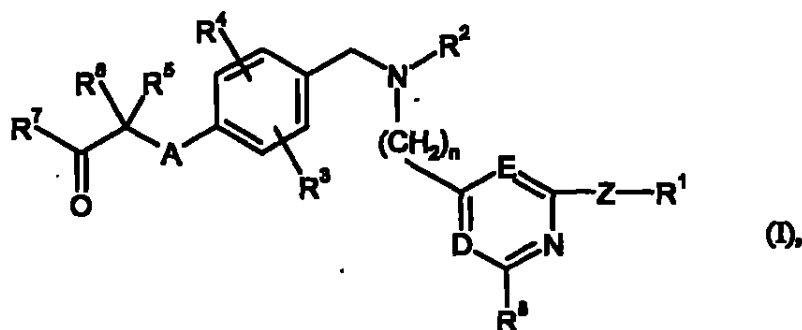
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 A für O oder S steht,

eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

Z für $(CH_2)_m$, O oder $N-R^9$ steht, worin

m die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und

10 R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

15 R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, welche jeweils bis zu vierfach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits mit Hydroxy substituiert sein kann, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylamino, $R^{10}-C(O)-NH$ -, $R^{11}-C(O)$ -, $R^{12}R^{13}N-C(O)-NH$ - und $R^{14}R^{15}N-C(O)$ - substituiert sein können, worin

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeutet,

20 R^{11} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy bedeutet

129
130

und

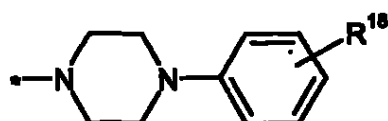
R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

- 5 R^1 für (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

oder

die Gruppierung $-Z-R^1$ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

R^{18} Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy

und

* die Verknüpfungsstelle bedeutet,

- 15 R^2 für Wasserstoff, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl oder (C_2-C_6) -Alkynyl steht, worin Alkyl, Alkenyl und Alkynyl jeweils mit Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Cyano, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein können, wobei alle genannten Aryl- und Heteroaryl-Gruppen ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich
20 oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

25

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Phenoxy stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C_3-C_6) -Cycloalkylring bilden,

R^7 für eine Gruppe der Formel $-NHR^{16}$ oder $-OR^{17}$ steht, worin

5 R^{16} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl bedeutet
und

R^{17} Wasserstoff bedeutet oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt werden kann,

und

10 R^8 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

A für O oder S steht,

eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

15 Z für $(CH_2)_m$, O oder NH steht, worin
m die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

20 R^1 für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht, welche jeweils bis zu vierfach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits mit Hydroxy substituiert sein kann, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylamino, R^{10} -C(O)-NH-, R^{11} -C(O)-, $R^{12}R^{13}$ -N-C(O)-NH- und $R^{14}R^{15}$ -N-C(O)- substituiert sein können, worin

25 R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy bedeutet,

131
132

- 119 -

R^{11} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet

und

R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^1 für Cyclohexyl oder 4-Tetrahydropyran-2-yl steht, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,

R^2 für Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkinyl steht, worin Alkyl, Alkenyl und Alkinyl jeweils mit Trifluormethyl, Fluor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein können, wobei alle genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Halogen stehen,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Phenoxy stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring bilden,

R^7 für eine Gruppe der Formel $-NHR^{16}$ oder $-OR^{17}$ steht, worin

R^{16} Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

und

R^{17} Wasserstoff bedeutet oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt werden kann,

und

132
133

R^0 für Wasserstoff oder Methyl steht,
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

A für S steht,

5 eines der Ringglieder D und E für N und das andere für CH steht,

Z für $(CH_2)_m$, O oder NH steht, worin

m die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

10 R^1 für Phenyl oder Pyridyl steht, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

oder

R^1 für Cyclohexyl steht, welches in 4-Position mit Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

15 R^2 für Wasserstoff, Propargyl oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, welches mit Fluor, Cyano, (C_1-C_4) -Alkoxy, Cyclopropyl, Phenyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl oder Thiadiazolyl substituiert sein kann, wobei Phenyl und alle genannten heteroaromatischen Ringe ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Reihe
20 Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor stehen,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

25 R^7 für -OH, -NH₂ oder -NHCH₃ steht,

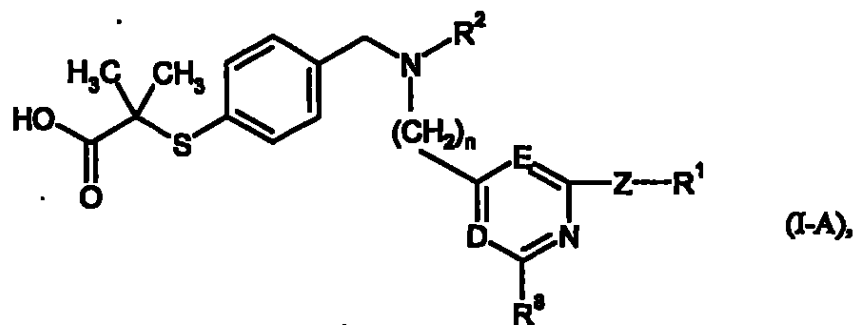
und

~~133~~
134

R^8 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I-A)

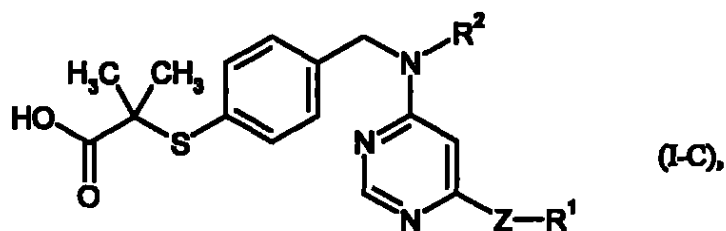


5 in welcher

R^1 , R^2 , R^8 , D, E, Z und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I-C)



10

in welcher

Z für eine Bindung oder für O steht

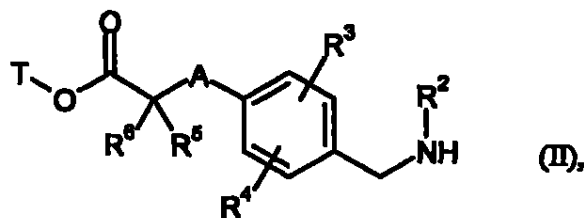
und

R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

15

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), (I-A) bzw. (I-C), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



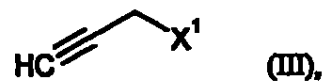
in welcher R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben

und

5 T für (C_1-C_4) -Alkyl, vorzugsweise *tert.*-Butyl, oder für Benzyl steht,

entweder

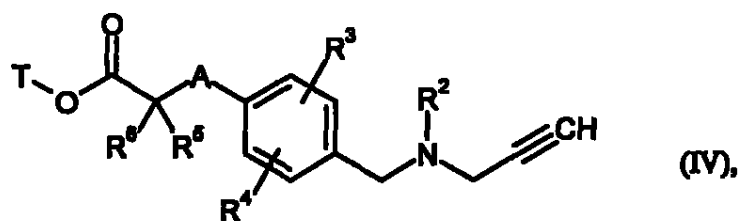
[A] zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



10 in welcher

X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



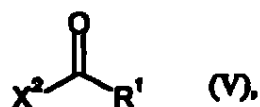
15

in welcher A, T, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid, eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der Formel (V)

135
136

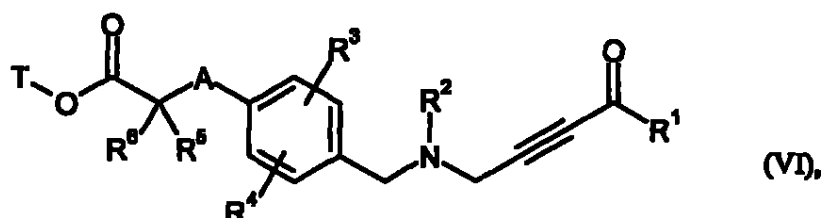
- 123 -



in welcher R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat und

X^2 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

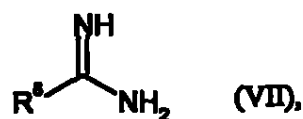
in Verbindungen der Formel (VI)



5

in welcher A, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

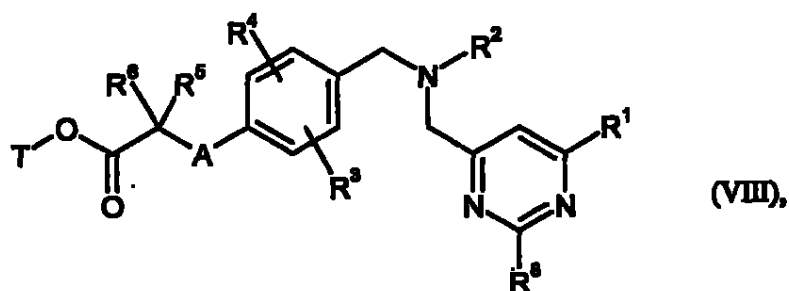
überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VII)



10

in welcher R^8 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (VIII)



15

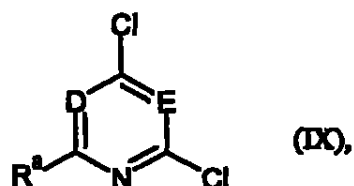
in welcher A, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^8 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

136
137

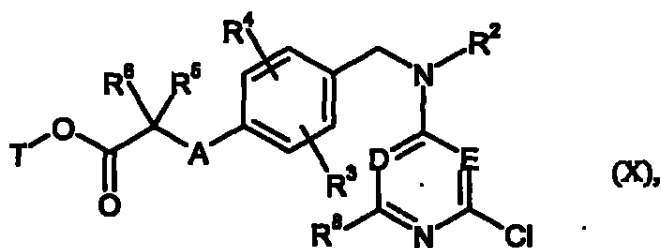
oder

[B] zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)



5 in welcher D, E und R⁸ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

in Verbindungen der Formel (X)



10 in welcher A, D, E, T, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann entweder

[B-1]

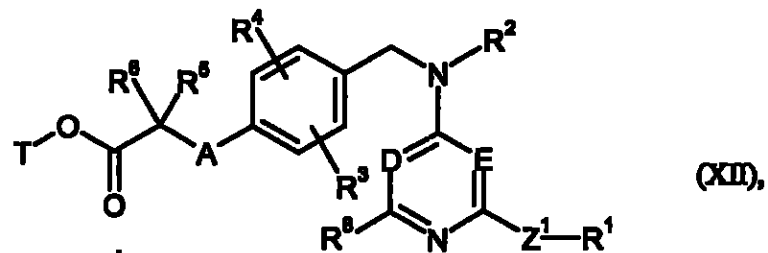
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XI)

15 R^1-Z^1-H (XI),

in welcher R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat und

Z¹ für O oder N-R⁹ steht, worin R⁹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (XII)



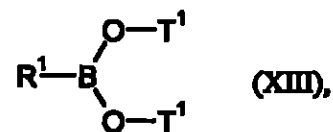
in welcher A, D, E, T, Z¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder

5

[B-2]

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der Formel (XIII)

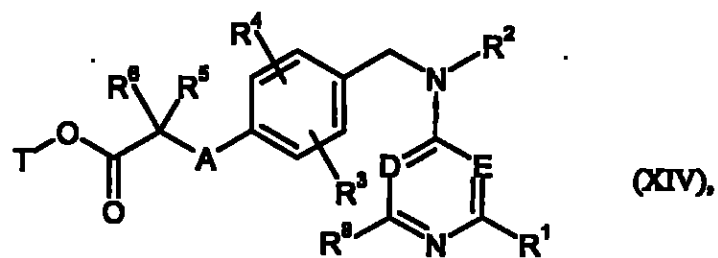


in welcher R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat und

10

T¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

zu Verbindungen der Formel (XIV)



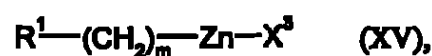
in welcher A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

oder

[B-3]

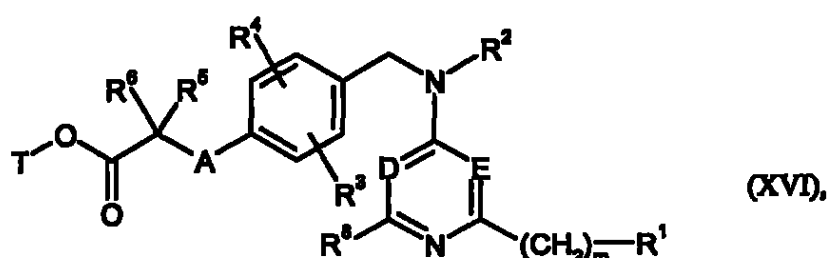
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (XV)



in welcher m und R¹ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und

X³ für Halogen, insbesondere für Brom steht,

zu Verbindungen der Formel (XVI)

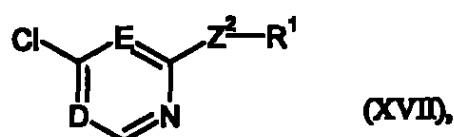


in welcher m, A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

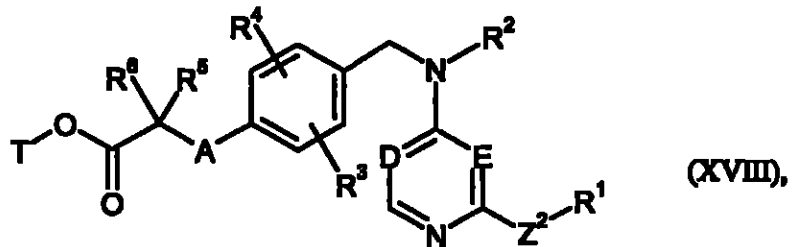
[C] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XVII)



in welcher D, E und R¹ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und

Z² für eine Bindung, O oder N-R⁹ steht, worin R⁹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,

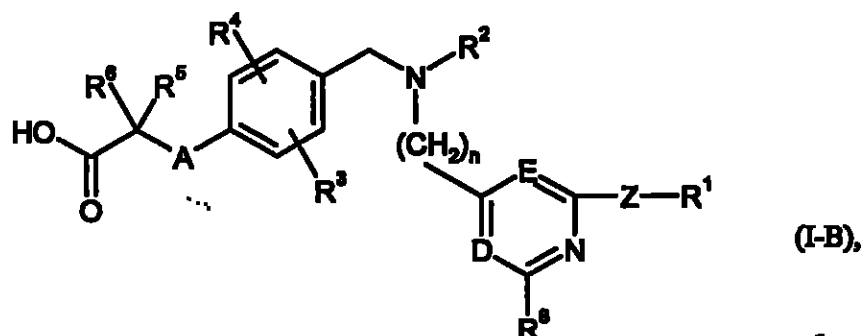
zu Verbindungen der Formel (XVIII)



in welcher A, D, E, T, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

- 5 und die resultierenden Verbindungen der Formeln (VIII), (XII), (XIV), (XVI) bzw. (XVIII) nachfolgend durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch in die jeweiligen Carbonsäuren der Formel (I-B)



- 10 in welcher n, A, D, E, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, gegebenenfalls anschließend nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung zu den Verbindungen der Formel (I) umsetzt

- 15 und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Thrombose und des metabolischen Syndroms.
- 20

- 140
141
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
5 PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, CETP-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, Gallensäure-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Niacin-Rezeptor-Agonisten, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Antidiabetika, Anti-
10 oxidantien, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, profibrinolytische Substanzen, Anorektika sowie Cytostatika.
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Thrombose und des metabolischen Syndroms.
- 15 12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Thrombose und des metabolischen Syndroms in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.

142

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional

30 de marzo de 2006 (30.03.2006)

(51) Clasificación Internacional de patentes⁷:

C07D 239/42

A61K 31/505, 31/506, C07D 239/48, 239/48, 403/12,

405/12, 413/12, 417/12

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/EP2005/008734

(22) Fecha de presentación Internacional:

10 de septiembre de 2005 (10.09.2005)

(23) Idioma de presentación:

Alemán

(28) Idioma de publicación:

Alemán

(30) Indicaciones de prioridad:

10 2004 048 623 8 25 de septiembre de 2004

(25.09.2004) DE

(71) Solicitante (Todos los países designados, salvo los

estados Unidos de América): BAYER HEALTHCARE

AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo para EE.UU.): DITTRICH-

WENGENROTH, Elke [DE/DE]; Vogelsangstr. 105a,

42109 Wuppertal (DE) BÄRFACKER, Lars [DE/DE];

Walter-Flex-Str. 29, 48047 Oberhausen (DE);

KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am Acker 23, 42113

Wuppertal (DE). HIRTH-DIETRICH, Claudia [DE/DE];

Stockmannsmühle 127, 42115 Wuppertal (DE).

ELLINGHAUS, Peter [DE/DE]; Ausblick 100, 42113

Wuppertal (DE) RAABE, Martin [DE/DE];

Nachtgallenweg 73, 42349 Wuppertal (DE). BISCHOFF,

Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE)

PILGER, Christian [DE/DE]; Leuchnerstr 40, 47063

Ludwigshafen (DE) ROSENRETER, Ulrich [DE/DE];

Obers Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). BARTEL,

Stephan [DE/DE]; Zu den Birken 26, 51515 Kürten (DE)

LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Falkenberg 159, 42113

Wuppertal (DE) KERN, Armin [DE/DE]; Am

PCT

(10) Número de publicación Internacional

WO 2006/032384 A1

Brucher Häuschen 105, 42109 Wuppertal (DE).

LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60,

42553 Velbert (DE) BAUSER, Marcus [DE/DE];

Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Agentes: BAYER HEALTHCARE AG; Law and

Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen

(DE).

(81) Estados designados (mientras que no se

indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho

de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,

EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,

IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,

LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,

MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN,

TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,

ZW.

(84) Estados designados (mientras que no se indique lo

contrario, para cualquier tipo de derecho de

protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasíaco (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC,

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,

TD, TG).

Publicado:

- Con Informe de búsqueda de tipo internacional

Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras

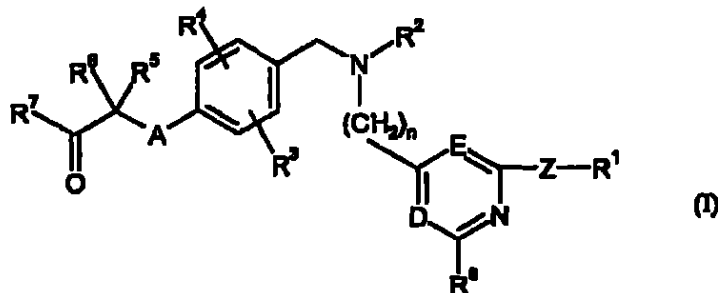
abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance

Notes on Codes and Abbreviations") al comienzo de cada

edición regular de la gaceta PCT.

[Continuación en la siguiente página]

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE PPAR-ALFA



(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de pirimidina de fórmula general (I), a procedimientos para la preparación de los mismos, a su uso para tratar y/o prevenir enfermedades, y a su uso para la fabricación de medicamentos para tratar y/o prevenir enfermedades, preferiblemente para tratar y/o prevenir enfermedades cardiovasculares, concretamente dislipidemia, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, trombosis y síndrome metabólico.

142
143

**NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO MODULADORES
DEL PPAR-ALFA**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina, a
5 procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis
de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para
el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente, para el
tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, en particular, de
dislipidemias, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, trombosis y del síndrome
10 metabólico.

Aunque se hayan logrado muchos éxitos terapéuticos, las enfermedades
cardiovasculares siguen siendo un problema serio en la salud pública. Mientras
que el tratamiento con estatinas, por inhibición de la HMG-CoA-reductasa, reduce
muy eficazmente tanto la concentración plasmática de colesterol LDL (LDL-C),
15 como también la mortalidad de pacientes de riesgo, actualmente faltan estrategias
convincientes para la terapia de pacientes con relación HDL-C/LDL-C desfavorable
o con hipertrigliceridemia.

Los fibratos, además de la niacina, representan la única opción terapéutica
para pacientes de estos grupos de riesgo. Éstos reducen la concentración de
20 triglicéridos en el 20 al 50%, reducen el LDL-C en el 10 al 15%, modifican el
tamaño de partículas del LDL aterogénico de baja densidad para dar LDL de
densidad normal y menos aterogénico, y aumentan la concentración de HDL en el
10 al 15%.

Los fibratos actúan como agonistas débiles del receptor alfa activado por
25 inductores de la proliferación de peroxisomas (PPAR) (*Nature*, 1990, 347, 645-50).
PPAR-alfa es un receptor nuclear que regula la expresión de genes diana por
enlace a secuencias de ADN en el ámbito promotor de estos genes [también
llamados elementos de respuesta de PPAR (PPRE)]. Los PPRE fueron
identificados en una serie de genes que codifican proteínas que regulan el

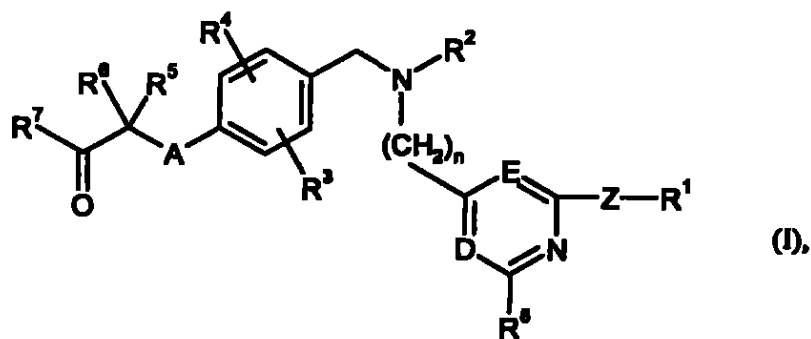
metabolismo de los lípidos. El PPAR-alfa es expresado altamente en el hígado, y su activación, entre otras cosas, conduce a una reducción de la producción/secreción de VLDL, así como a una reducción de la síntesis de apolipoproteína CIII (ApoCIII). En contraste con esto, se aumenta la síntesis de apolipoproteína AI (ApoAI).

La desventaja de los fibratos autorizados hasta ahora es su interacción sólo débil con el receptor (con EC_{50} en el orden de los μM), lo que a su vez conduce a los efectos farmacológicos relativamente bajos, descritos anteriormente.

El objetivo de la presente invención era proporcionar nuevos compuestos que puedan usarse como moduladores del PPAR-alfa, para el tratamiento y/o la prevención, en particular, de enfermedades cardiovasculares.

En los documentos WO 03/074495, WO 2005/040102 y US 2005/0096337-A1 se describen diversos derivados de ácido fenoxitioacético y/o feniltioacético como moduladores del PPAR. En el documento DE 4239440-A1 se describen derivados de 4-aminopirimidina y su uso para el tratamiento de hipertensión arterial y insuficiencia cardiaca. En el documento EP 0539066-A1 se dan a conocer compuestos heterocíclicos similares para iguales fines de uso. En el documento WO 03/063794 se reivindican derivados de 2,4-diaminopirimidina como inhibidores de la cascada de señales del receptor IgE y/o del receptor IgG.

El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general (I)

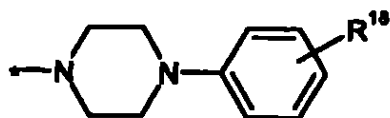


en la que

A representa O o S,

uno de los miembros de anillo D y E representa N y el otro CH,

- Z** representa $(CH_2)_m$, O o $N-R^9$, en los que
m significa el número 0, 1 ó 2
y
R⁹ significa hidrógeno o alquilo-(C₁-C₈),
- 5 n** representa el número 0, 1 ó 2,
R¹ representa arilo-(C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta cuatro veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C₁-C₈), que a su vez puede estar sustituido
- 10** por hidroxí; cicloalquilo-(C₃-C₈), fenilo, hidroxí, alcoxi-(C₁-C₈), trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, mono- y di-alquil-(C₁-C₈)-amino, $R^{10}-C(O)-NH-$, $R^{11}-C(O)-$, $R^{12}R^{13}N-C(O)-NH-$ y $R^{14}R^{15}N-C(O)-$, en los que
R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₈); fenilo o alcoxi-(C₁-C₈),
- 15 R¹¹** significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₈), fenilo, hidroxí o alcoxi-(C₁-C₈)
y
R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₈) o fenilo,
- 20 o**
R¹ representa cicloalquilo-(C₃-C₇) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o diferente, por alquilo-(C₁-C₈), alcoxi-(C₁-C₈), trifluorometilo o trifluorometoxi,
- 25 o**
 la agrupación $-Z-R^1$ representa un grupo de fórmula



en la que

R^{18} significa hidrógeno, halógeno, alquilo-(C_1-C_8), alcoxi-(C_1-C_8), trifluorometilo o trifluorometoxi

y

5 * significa el sitio de enlace,

R^2 representa hidrógeno, arilo-(C_6-C_{10}), alquilo-(C_1-C_8), alquenilo-(C_2-C_8) o alquinilo-(C_2-C_8), pudiendo el alquilo, alquenilo y alquinilo estar respectivamente sustituidos por trifluorometilo, alcoxi-(C_1-C_8), trifluorometoxi, flúor, ciano, cicloalquilo-(C_3-C_8), arilo-(C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo todos los grupos arilo y heteroarilo citados estar a su vez respectivamente sustituidos hasta tres veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C_1-C_8), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_8), trifluorometilo y trifluorometoxi,

15 R^3 y R^4 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_8), alquenilo-(C_2-C_8), alcoxi-(C_1-C_8), trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

R^5 y R^6 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_8), alcoxi-(C_1-C_8) o fenoxi, o juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo-(C_3-C_8),

20

R^7 representa un grupo de fórmula $-NHR^{16}$ ó $-OR^{17}$, en el que

R^{16} significa hidrógeno, alquilo-(C_1-C_8) o alquil-(C_1-C_8)-sulfonilo

y

R^{17} significa hidrógeno o representa un grupo hidrolizable, que puede transformarse en el ácido carboxílico correspondiente,

25

y

R^8 representa hidrógeno o alquilo-(C_1-C_8),

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Dentro del marco de la invención, en la definición de R^{17} , un grupo

hidrolizable significa un grupo que, en particular, en el cuerpo, conduce a una transformación del grupo $-C(O)OR^{17}$ en el ácido carboxílico correspondiente (R^{17} = hidrógeno). Tales grupos, a manera de ejemplo y preferentemente, son bencilo, alquilo-(C_1-C_6) o cicloalquilo-(C_3-C_6), que respectivamente, dado el caso, están

5 sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, por halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi-(C_1-C_6), carboxilo, alcoxi-(C_1-C_6)-carbonilo, alcoxi-(C_1-C_6)-carbonilamino o alcanoiloxi-(C_1-C_6), o, en particular, alquilo-(C_1-C_4) que, dado el caso, está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, por halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi-(C_1-C_4), carboxilo, alcoxi-(C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi-

10 (C_1-C_4)-carbonilamino o alcanoiloxi-(C_1-C_4).

Compuestos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y los solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), de las fórmulas expuestas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos

15 por la fórmula (I) citados más adelante como ejemplos de realización, y sus sales, solvatos y los solvatos de las sales, si los compuestos comprendidos por la fórmula (I), citados más adelante no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención, dependiendo de su estructura, pueden existir en forma de estereoisómeros (enantiómeros,

20 diastereómeros). Por ello, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros unitarios.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas

25 tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales, dentro del marco de la presente invención, se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas sales que no sean apropiadas para usos farmacéuticos pero que, por ejemplo, puedan usarse para el aislamiento o la purificación de los

compuestos de acuerdo con la invención.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales por adición de ácidos, de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido
5 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

10 Las sales fisiológicamente inocuas también comprenden sales de bases usuales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales amónicas, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y
15 preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildilisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos, dentro del marco de la invención se denominan aquellas
20 formas que en estado sólido o líquido forman complejos por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma particular de los solvatos, en los que se produce la coordinación con agua. Como solvatos, dentro del marco de la presente invención, se prefieren los hidratos.

Además, la presente invención también comprende profármacos de los
25 compuestos de acuerdo con la invención. El concepto "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos ellos mismos, pero que durante su tiempo de permanencia dentro del cuerpo son transformados en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, por acción metabólica o hidrolítica).

Dentro del marco de la presente invención, los sustituyentes, si no se especifica de otra manera, tienen el siguiente significado:

Alquilo-(C₁-C₆) y alquilo-(C₁-C₄), dentro del marco de la invención, representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 o 1 a 4
5 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-butilo.

Alquenilo-(C₂-C₆) y alquenilo-(C₂-C₄), dentro del marco de la invención,
10 representan un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada, con 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alqueno de cadena lineal o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: vinilo, alilo, isopropenilo, n-but-2-en-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo.

Alquinilo-(C₂-C₆) y alquinilo-(C₂-C₄), dentro del marco de la presente invención, representan un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada, con 2 a 6 o
15 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: etinilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y
20 n-but-3-in-1-ilo.

Cicloalquilo-(C₃-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquilo-(C₃-C₆), dentro del marco de la invención, representan un grupo cicloalquilo monocíclico o, dado el caso, bicíclico, con 3 a 8, 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y
25 preferentemente, se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Arilo-(C₆-C₁₀), dentro del marco de la invención, representa un resto aromático, preferentemente, con 6 a 10 átomos de carbono. Fenilo y naftilo son restos arilo preferidos.

Alcoxi-(C₁-C₆) y alcoxi-(C₁-C₄), dentro del marco de la invención, representan un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden
5 mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

Alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, dentro del marco de la invención, representan un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado a través de un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 4 átomos
10 de carbono en el grupo alcoxi. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, dentro del marco de la invención, representa un resto alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono.
15 Se prefiere un resto alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

Monoalquil-(C₁-C₆)amino y monoalquil-(C₁-C₄)amino, dentro del marco de la
20 la invención, representan un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada, que presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

Dialquil-(C₁-C₆)amino y dialquil-(C₁-C₄)amino, dentro del marco de la
25 la invención, representan un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o diferentes, de cadena lineal o ramificada, que respectivamente presentan de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal, o ramificada, respectivamente con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo

y preferentemente, se pueden mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino.

Alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilamino y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilamino, dentro del marco de la invención, representan un grupo amino con un sustituyente alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado, que en el resto alcoxi presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono y está enlazado a través del grupo carbonilo con el átomo de nitrógeno. Se prefiere un resto alcóxicarbonilamino con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar:

10 metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *n*-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino y *terc*-butoxycarbonilamino.

Alcanoiloxi-(C₁-C₆) y alcanoiloxi-(C₁-C₄), dentro del marco de la invención, representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono, que en la posición 1 porta un átomo de oxígeno unido por doble enlace y en la posición 1 está enlazado mediante otro átomo de oxígeno. Se prefiere un resto alcanóilo con 1 a 4 átomos de carbono. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: acetoxi, propionoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, pivaloiloxi y hexanoiloxi.

15

Heteroarilo de 5 a 10 miembros, dentro del marco de la invención, representa un heterociclo aromático monocíclico o, dado el caso, bicíclico, con hasta cuatro heteroátomos iguales o diferentes, de la serie de N, O y/o S, que está enlazado a través de un átomo de carbono del anillo o, dado el caso, a través de un átomo de nitrógeno del anillo del compuesto aromático. A manera de ejemplo, y preferentemente, se pueden mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. Se prefieren restos heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 miembros, con

20

25

hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo.

Un heterociclo de 5 ó 6 miembros, dentro del marco de la invención, representa un heterociclo saturado con en total 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de la serie de N, O y/o S en el anillo. A manera de ejemplo, se pueden mencionar: tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirlolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se prefieren tetrahidrofurilo y tetrahidropiranilo.

Halógeno, dentro del marco de la invención, incluye flúor, cloro, bromo e iodo. Se prefieren cloro o flúor.

Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, si no se especifica de otra manera, pueden estar sustituidos una o varias veces. Dentro del marco de la presente invención, vale que para todos los restos que aparecen varias veces, sus significados son independientes entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución por un sustituyente.

Dentro del marco de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

A representa O o S,

uno de los miembros del anillo D y E representa N y el otro representa CH,

Z representa $(CH_2)_m$, O o NH, en los que

m significa el número 0 ó 1,

n representa el número 0 ó 1,

R¹ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta cuatro veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C₁-C₆), que a su vez puede estar sustituido por hidroxí; cicloalquilo-

(C₃-C₈), fenilo, hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, R¹⁰-C(O)-NH, R¹¹-C(O)-, R¹²R¹³N-C(O)-NH y R¹⁴R¹⁵N-C(O)-, en los que

5 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₈), fenilo o alcoxi-(C₁-C₄),

R¹¹ significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₈), fenilo, hidroxilo o alcoxi-(C₁-C₄)

y

10 R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son iguales o diferentes e, independiente entre sí, significan hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₈) o fenilo,

o

R¹ representa ciclohexilo o 4-tetrahidropiraniilo, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o diferente, por alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o trifluorometilo,

15 R² representa hidrógeno, fenilo, alquilo-(C₁-C₄), alqueniilo-(C₂-C₄) o alquiniilo-(C₂-C₄), pudiendo el alquilo, alqueniilo y alquiniilo respectivamente estar sustituidos por trifluorometilo, flúor, ciano, alcoxi-(C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo todos los grupos fenilo y heteroarilo citados estar a su vez sustituidos
20 respectivamente hasta tres veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), trifluorometilo y trifluorometoxi,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi o
25 halógeno,

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o fenoxi, o juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo-(C₃-C₈),

R⁷ representa un grupo de fórmula -NHR¹⁶ u -OR¹⁷, en los que

R^{16} significa hidrógeno o alquilo-(C_1-C_8)

y

R^{17} significa hidrógeno o representa un grupo hidrolizable, que puede ser transformado en el ácido carboxílico correspondiente,

5 y

R^8 representa hidrógeno y metilo,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

Dentro del marco de la presente invención, se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I), en la que

10 A significa S,

uno de los miembros de anillo D y E representa N y el otro representa CH,

Z representa $(CH_2)_m$, O o NH, en los que

m significa el número 0 ó 1,

n representa el número 0 ó 1,

15 R^1 representa fenilo o pirídilo, que respectivamente pueden estar sustituidos una o dos veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de flúor, cloro, nitro, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

o

20 R^1 representa ciclohexilo que en la posición 4 puede estar sustituido por metilo o metoxi,

R^2 representa hidrógeno, propargilo o alquilo-(C_1-C_4), que puede estar sustituido por flúor, ciano, alcoxi-(C_1-C_4), ciclopropilo, fenilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo,

25 pudiendo el fenilo y todos los anillos heteroaromáticos citados a su vez estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

154
155

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, e independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo,

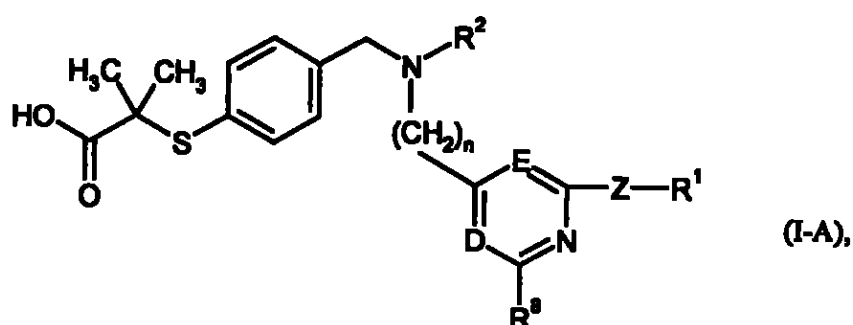
R^7 representa $-OH$, $-NH_2$ o $-NHCH_3$,

5 y

R^8 representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

De especial importancia son los compuestos de fórmula general (I-A)

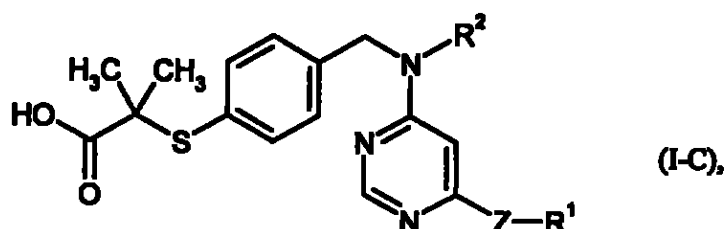


10 en la que

R^1 , R^2 , R^8 , D, E, Z y n respectivamente tienen los significados indicados,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

De muy especial importancia son compuestos de fórmula general (I-C)



15 en la que

Z representa un enlace o representa O

y

R^1 y R^2 , respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

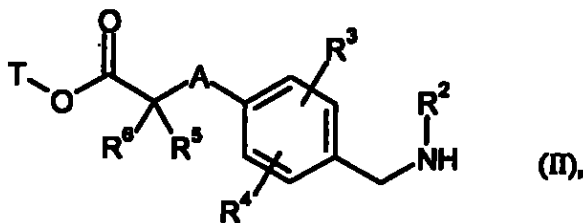
20

Las definiciones de restos indicadas en forma individual en las respectivas combinaciones o en las combinaciones preferidas, independientemente de las

combinaciones respectivas indicadas de restos, también son reemplazadas a discreción por definiciones de restos de otras combinaciones.

Las combinaciones de dos o varios de los ámbitos de preferencia indicados anteriormente son muy especialmente preferidas.

5 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, de fórmulas (I), (I-A) o (I-C), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

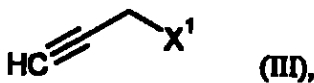


en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A respectivamente tienen los significados indicados anteriormente

y

T representa alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_4$), preferentemente, *tert*-butilo, o bencilo, o bien,

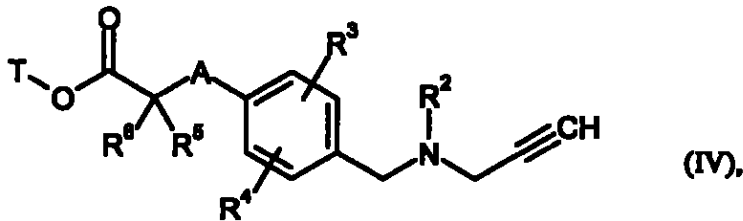
[A] en primer lugar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III)



en la que

X^1 representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno,

20 para obtener compuestos de fórmula (IV)



en la que A , T , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , respectivamente tienen los significados

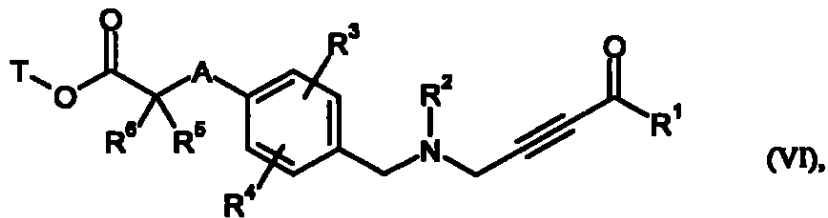
indicados anteriormente,

que a continuación, en un disolvente inerte, en presencia de yoduro de cobre (I), de un catalizador apropiado de paladio y una base, se transforma con un compuesto de fórmula (V)

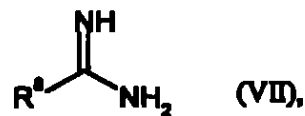


en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

X² representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno, en compuestos de fórmula (VI)

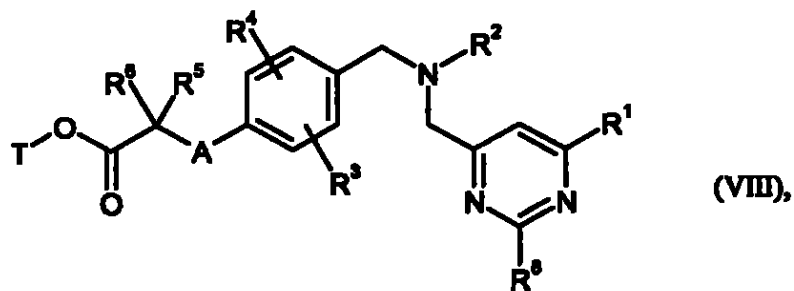


10 en la que A, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, luego se hacen reaccionar éstos en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R⁸ tiene el significado indicado anteriormente,

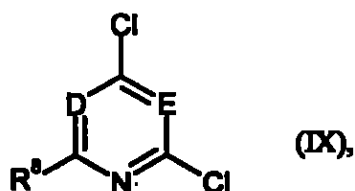
15 para obtener compuestos de fórmula (VIII)



en la que A, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

o

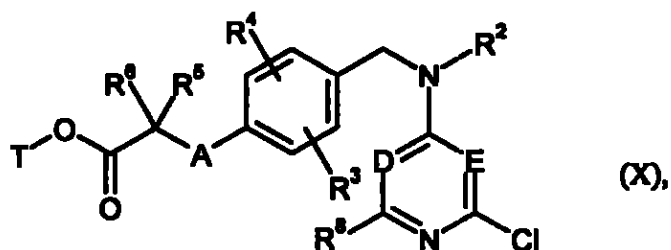
[B] en primer lugar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (IX)



en la que D, E y R⁶ respectivamente tienen el significado indicado anteriormente,

5

se transforman en compuestos de fórmula (X)

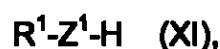


en la que A, D, E, T, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁶ respectivamente tienen el significado indicado anteriormente, y se hacen reaccionar a éstos, o bien

10

[B-1]

en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (XI)

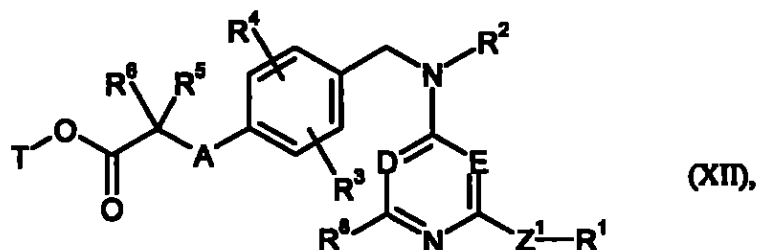


en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

15

Z¹ representa O o N-R⁹, en el que R⁹ tiene el significado indicado anteriormente,

para obtener compuestos de fórmula (XII)



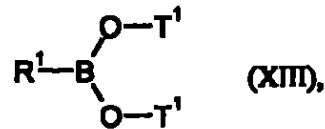
en la que A, D, E, T, Z¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

20

o

[B-2]

en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio y de una base, con un compuesto de fórmula (XIII)

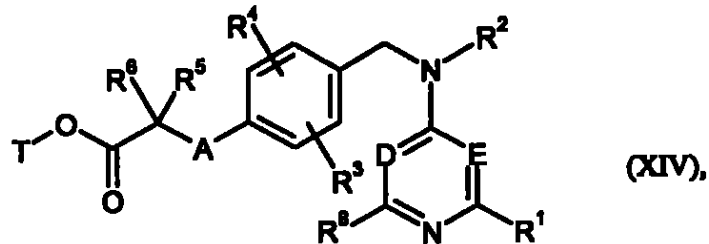


5

en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente y

T^1 representa hidrógeno o alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_4$),

para obtener compuestos de fórmula (XIV)



10

en la que A , D , E , T , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

o

[B-3]

en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio, con un compuesto de fórmula (XV)

15

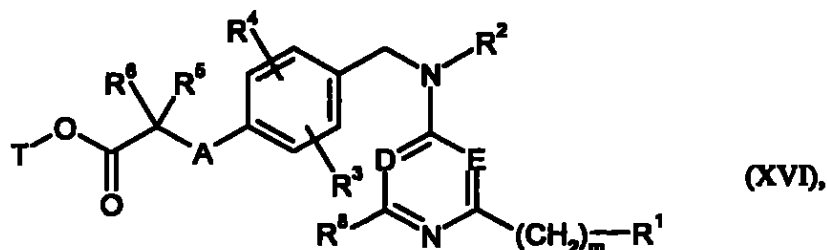


en la que m y R^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente y

X^3 representa halógeno, en particular, bromo,

20

para obtener compuestos de fórmula (XVI)

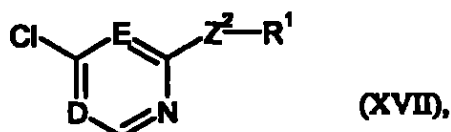


en la que m, A, D, E, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

0

5 [C]

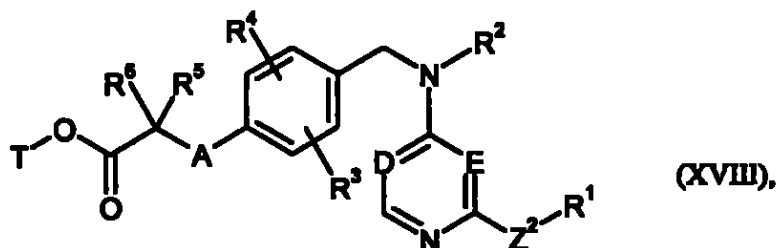
Se hace reaccionar en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (XVII)



en la que D, E y R¹ respectivamente tienen los significados indicados
10 anteriormente y

Z² representa un enlace, O o N-R⁹, en el que R⁹ tiene el significado indicado anteriormente,

para obtener compuestos de fórmula (XVIII)

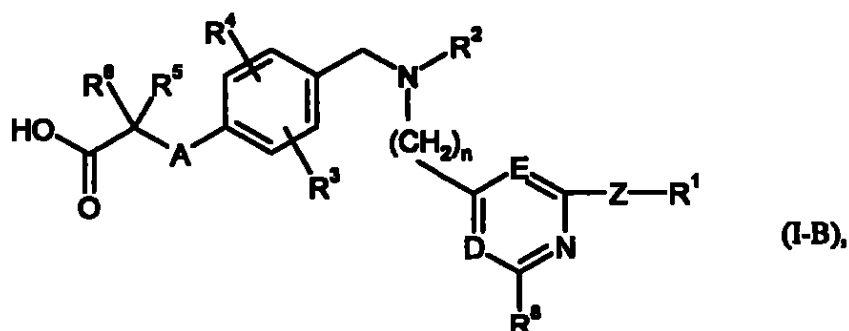


15 en la que A, D, E, T, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los resultados indicados anteriormente.

y, a continuación, se transforman los compuestos resultantes de fórmulas (VIII), (XII), (XVI) o (XVIII) mediante hidrólisis básica o ácida o, en el caso de que T represente bencilo, también en forma hidrogenolítica, en los respectivos ácidos carboxílicos de fórmula (I-B)

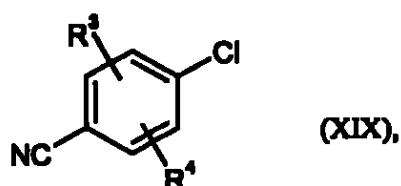
~~160~~
161

19

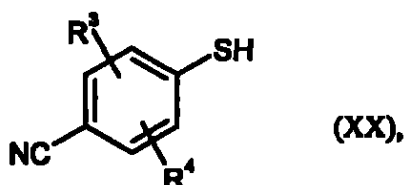


en la que n , A , D , E , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, dado el caso, a continuación, mediante procedimientos conocidos de la bibliografía, para la esterificación o la amidación, se hacen reaccionar para obtener los compuestos de fórmula (I) y se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (I), dado el caso, con los correspondientes i) disolventes y/o ii) bases o ácidos, para obtener sus solvatos, sales y/o solvatos de sales.

Los compuestos de fórmula (II) y su preparación están descritos en el documento WO 02/28821 o pueden prepararse análogamente a los procedimientos allí descritos. Los compuestos de fórmula (II), en la que A representa S , también pueden prepararse transformando compuestos de fórmula (XIX)

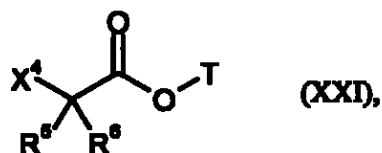


en la que R^3 y R^4 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, en primer lugar, en un disolvente inerte con sulfuro de sodio en compuestos de fórmula (XX)



en la que R^3 y R^4 respectivamente tienen el significado indicado anteriormente, a

continuación, se hacen reaccionar éstos con o sin aislamiento intermedio, con un compuesto de fórmula (XXI)

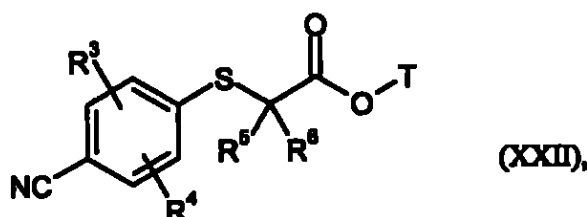


5 en la que T, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente

y

X⁴ representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

para obtener compuestos de fórmula (XXII)

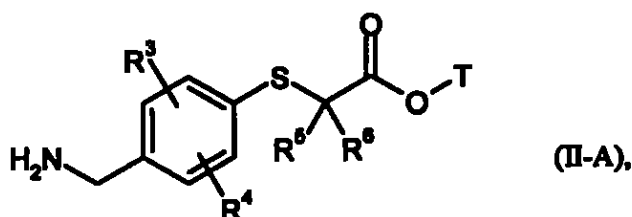


10

en la que T, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

luego se reduce con un agente reductor apropiado como preferentemente borano o complejos de borano (por ejemplo, complejos con dietilanilina, sulfuro de dimetilo

15 o tetrahidrofurano) o también con borohidruro de sodio en combinación con cloruro de aluminio, para obtener compuestos de fórmula (II-A)



en la que T, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

20 y concluyendo, dado el caso, se hacen reaccionar a éstos en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XXIII)

162
163



en la que

R^{2A} tiene el significado indicado de R^2 , pero no representa hidrógeno,

y

- 5 X^5 representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato.

Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI), (VI) + (VII) $\rightarrow$ (VIII), (X) + (XI) $\rightarrow$ (XII), (II) + (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) y (II-A) + (XXIII) $\rightarrow$ (II) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o triclometileno, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éster dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes, como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-
15 dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, trietilamina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes citados. Para las etapas de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (VI) + (VII) $\rightarrow$ (VIII), (X) + (XI) $\rightarrow$ (XII) y (II-A) + (XXIII) $\rightarrow$ (II) respectivamente se prefiere dimetilformamida, para la etapa de procedimiento (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) se prefiere trietilamina y para la etapa de
20 procedimiento (II) + (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) se prefiere dioxano.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (IX) $\rightarrow$ (X) son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o triclometileno, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, trietilamina o acetonitrilo. También es posible usar
25

mezclas de los disolventes citados. Se prefieren dimetilformamida o isopropanol.

Como bases para las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (VI), (VI) + (VII) → (VIII), (II) + (IX) → (X), (X) + (XI) → (XII), (X) + (XIII) → (XIV), (II) + (XVII) → (XVIII) y (II-A) + (XXIII) → (II) son apropiadas las bases inorgánicas u orgánicas usuales. A éstas preferentemente pertenecen hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *tert*-butilato de potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio, amidas como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de potasio o diisopropilamiduro de litio, o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU). Para las etapas de procedimiento (IV) + (V) → (VI), (II) + (IX) → (X), (II) + (XVII) → (XVIII) y (II-A) + (XXIII) → (II) se prefiere trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, para la etapa de procedimiento (X) + (XI) → (XII) se prefiere hidruro de sodio o trietilamina y para las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), (VI) + (VII) → (VIII) y (X) + (XIII) → (XIV) se prefieren carbonato de potasio o de cesio.

La base en estas etapas de procedimiento, respectivamente, se añade en una cantidad de 1 a 5 moles, preferentemente, en una cantidad de 1 a 2,5 moles, respecto a 1 mol del compuesto que se ha de desprotonizar. En la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (VI) la base trietilamina también puede usarse simultáneamente como disolvente.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (X) + (XIII) → (XIV) son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-

metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere una mezcla de éter dimetílico de glicol, etanol y agua.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (X) + (XV) → (XVI) son, por ejemplo, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes, como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea, (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren tetrahidrofurano o dimetilformamida o una mezcla de ambos.

Las reacciones en general se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de 0°C a + 150°C. Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (VI), (VI) + (VII) → (VIII) y (II-A) + (XXIII) → (II) preferentemente se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de +10°C a +50°C, la etapa de procedimiento (II) + (IX) → (X) preferentemente se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de +20°C a +80°C, las etapas de procedimiento (X) + (XI) → (XII), (II) + (XVII) → (XVIII) y (X) + (XIII) → (XIV) preferentemente se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de +80°C a + 150°C y la etapa de procedimiento (X) + (XV) → (XVI) preferentemente se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de +40°C a +80°C.

Las reacciones pueden efectuarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Catalizadores de paladio apropiados para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (VI) ("acoplamiento de Sonogashira") son, por ejemplo, cloruro de paladio (II), cloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio (II) y tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio(0) [véase, por ejemplo, T. E. Nielsen y col., *J. Org. Chem.* **67**, 7309-7313 (2002)]. La reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de yoduro de cobre (I) como cocatalizador [véase, por ejemplo, Chowdhuri y col., *Tetrahedron* **55**, 7011

(1999)].

En la etapa de procedimiento (X) + (XIII) $\rightarrow$ (XIV) ("acoplamiento de Suzuki") como catalizadores de paladio son apropiados, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, acetato de paladio (II), tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio (0),
5 cloruro de bis-(acetonitril)-paladio (II) y el complejo [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II)-diclorometano [véase, por ejemplo, J. Hassan y col., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)].

Catalizadores de paladio apropiados para la etapa de procedimiento (X) + (XV) $\rightarrow$ (XVI) ("acoplamiento de Negishi") son, por ejemplo, cloruro de bis-
10 (trifenilfosfin)-paladio (II), tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio (0), bis-(dibenzilidenacetona)-paladio (0) y el complejo [1,1'-bis(difenilfosfin)-ferrocen]dicloropaladio (II)-diclorometano [véase, por ejemplo, T. Shiota y T. Yamamori, *J. Org. Chem.* 64, 453-457 (1999)].

La hidrólisis de los ésteres de ácidos carboxílicos en las etapas de
15 procedimiento (VIII), (XII), (XIV), (XVI) o (XVIII) $\rightarrow$ (I-B) se efectúa mediante procedimientos usuales, tratándose los ésteres con bases en disolventes inertes, transformándose las sales que se forman en primer lugar, mediante el tratamiento con ácidos, para obtener el ácido carboxílico libre. En el caso de los ésteres *terc*-butilícos, la escisión del éster preferentemente se efectúa con ácidos.

20 Como disolventes inertes, para la hidrólisis de los ésteres de ácido carboxílico son apropiados agua o los disolventes orgánicos usuales para la escisión de ésteres. A éstos preferentemente pertenecen alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetilico de glicol, u otros disolventes,
25 como acetona, acetonitrilo, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible usar mezclas de los disolventes citados. En el caso de una hidrólisis básica de éster, preferentemente se usan mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético, preferentemente se usa diclorometano y en el caso de la reacción

166
167

con cloruro de hidrógeno, preferentemente se usan tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o agua.

Como bases para la hidrólisis de ésteres son apropiadas las bases inorgánicas usuales. A éstas preferentemente pertenecen hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como, por ejemplo, hidróxido de sodio, litio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Muy preferentemente, se usan hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

Como ácidos para la escisión de los ésteres, en general son apropiados ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, dado el caso, con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno, o ácido trifluoroacético, en el caso de los ésteres *terc*-butílicos, y ácido clorhídrico, en el caso de los ésteres metílicos.

La escisión de los ésteres en general se efectúa en un intervalo de temperaturas de -20°C a +100°C, preferentemente, de 0°C a +50°C. Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión normal, presión elevada o presión reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (I-B) → (I) se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos de la bibliografía, para la esterificación o la amidación (formación de amidas), a partir de ácidos carboxílicos.

Disolventes inertes para estas etapas de procedimiento son, por ejemplo, éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes, como acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o acetona. También es posible usar mezclas de los disolventes

citados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Como agentes condensadores para una esterificación o una formación de amida, en la etapa de procedimiento (I-B) $\rightarrow$ (I), son apropiadas, por ejemplo, carbodiimidas como *N,N'*-dietilcarbodiimida, *N,N'*-dipropilcarbodiimida, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), o derivados de fosgeno, como *N,N'*-carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio, como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamina, como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido propanofosfónico, éster dietílico de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*)-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso, en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y como bases, carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o bicarbonato de sodio o carbonato o bicarbonato de potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina. Preferentemente, se usan HATU o TCTU, en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina.

La etapa de procedimiento (I-B) $\rightarrow$ (I) en general se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de -20°C a +60°C, preferentemente, de -10°C a +40°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, presión elevada o presión reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

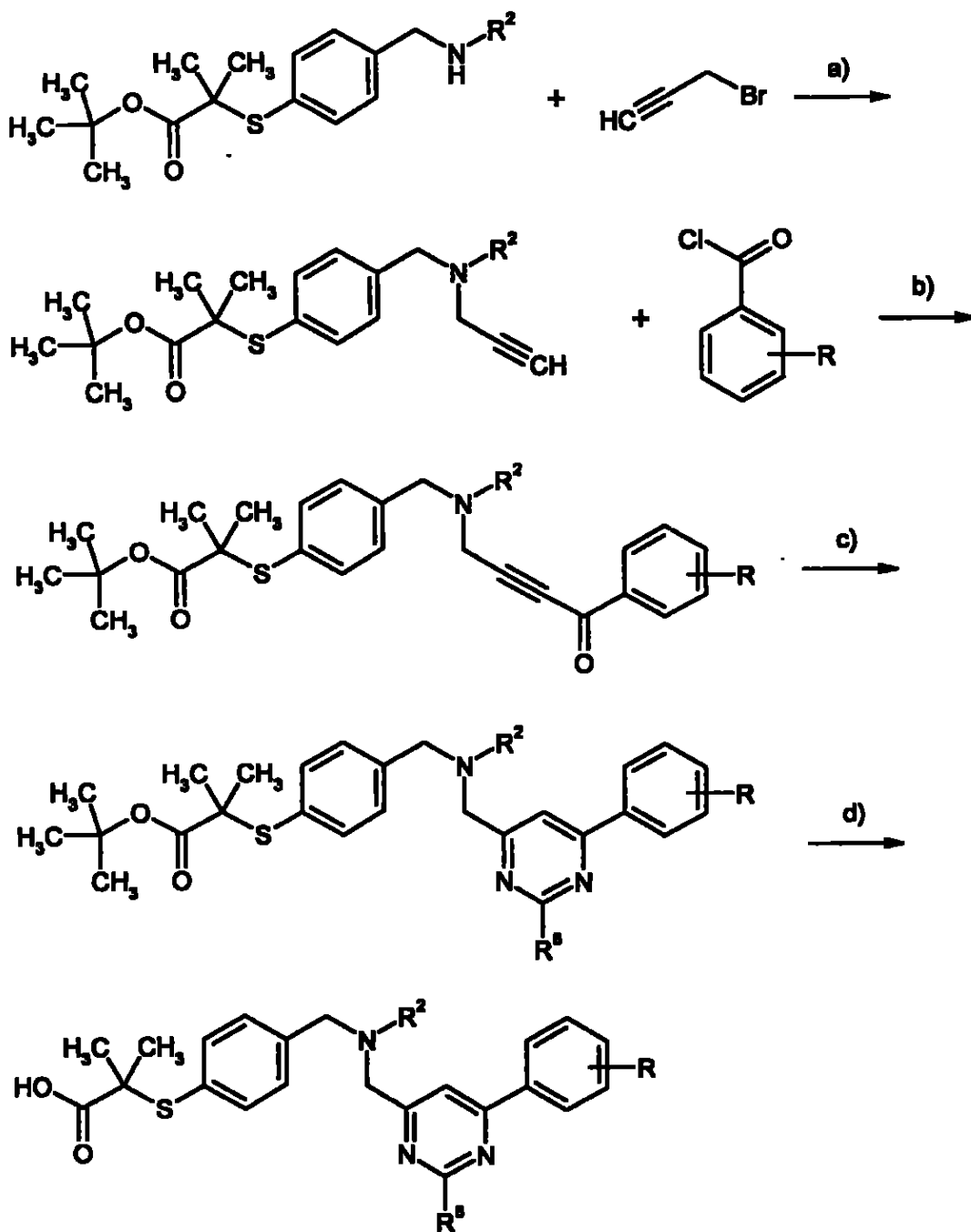
Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VII), (IX), (XI), (XIII), (XV), (XVII),

168
169

(XIX), (XXI) y (XXIII) pueden adquirirse en el mercado, son conocidos de la bibliografía o pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede
5 explicarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1

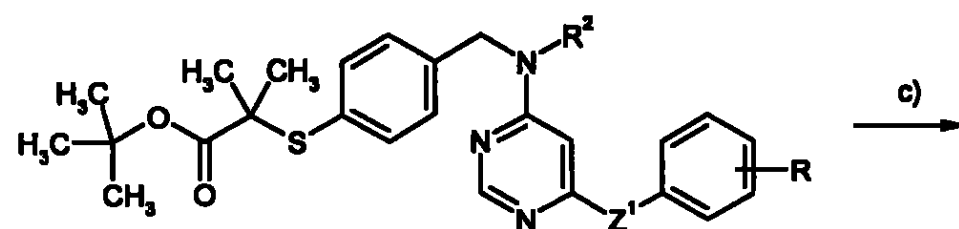
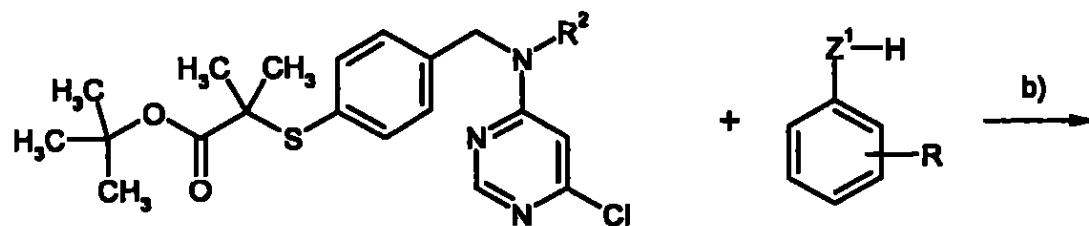
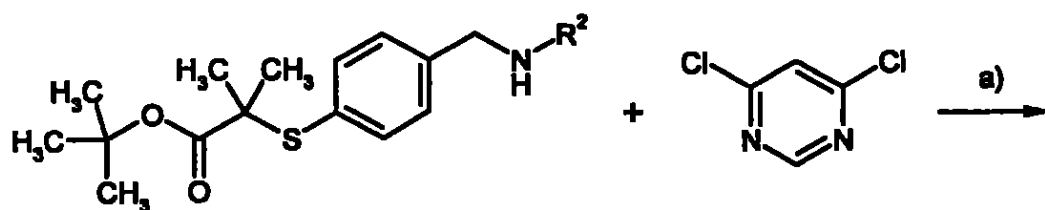


- [a): carbonato de cesio, DMF, temperatura ambiente; b): $(\text{Ph}_3)_2\text{PdCl}_2$, yoduro de cobre (I), trietilamina, temperatura ambiente; c): $\text{R}^8\text{-C(=NH)-NH}_2$, carbonato de potasio, DMF, temperatura ambiente; d): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano].

Esquema 2

~~170~~
171

29

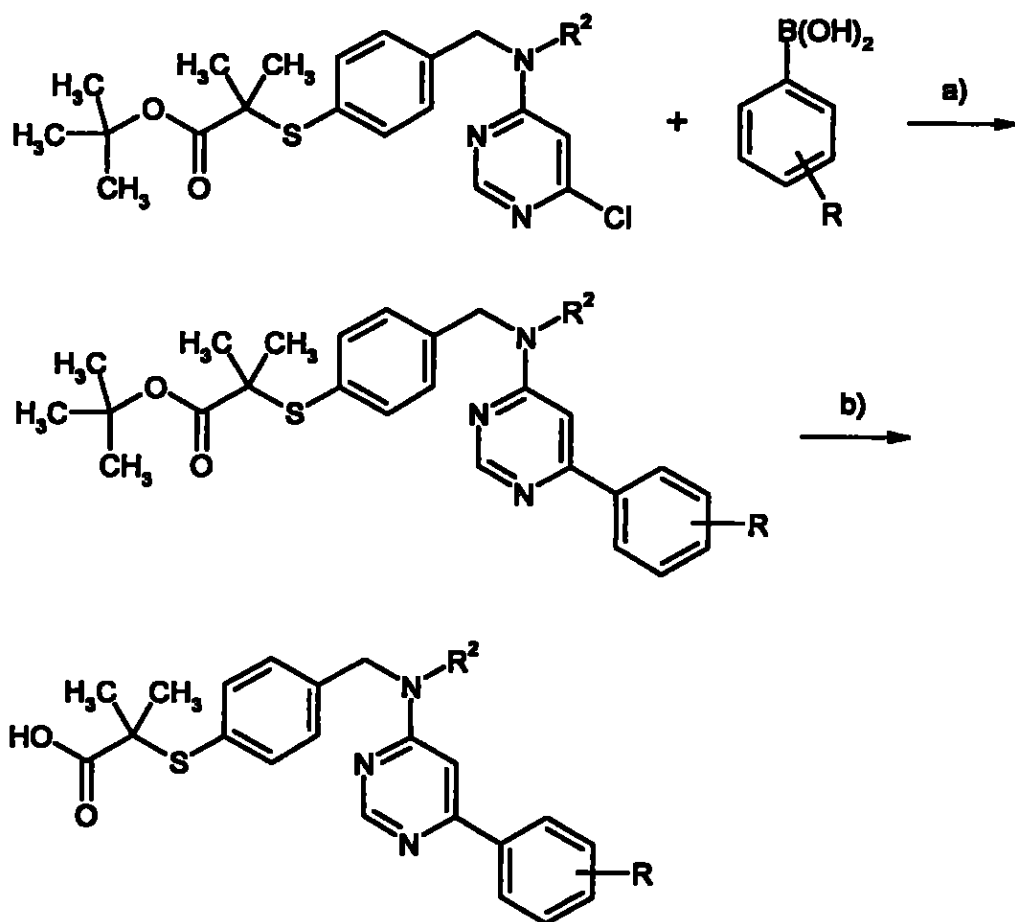


[$Z^1 = O$ o NH ; a): trietilamina, DMF, temperatura ambiente; b): hidruro de sodio (con $Z^1 = O$) o trietilamina (con $Z^1 = NH$), DMF, 100-150°C; c): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano]

171
172

30

Esquema 3

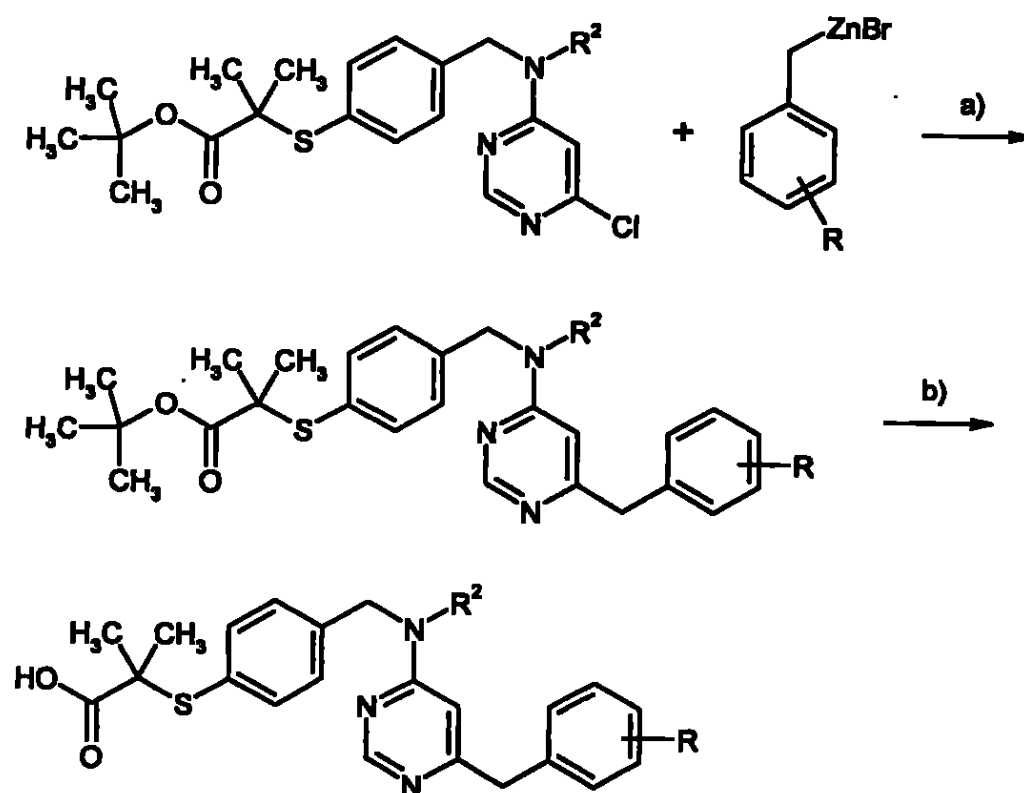


[a): $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, carbonato de potasio, DME/etanol/agua, 140°C ; b): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano]

~~172~~
173

31

Esquema 4:

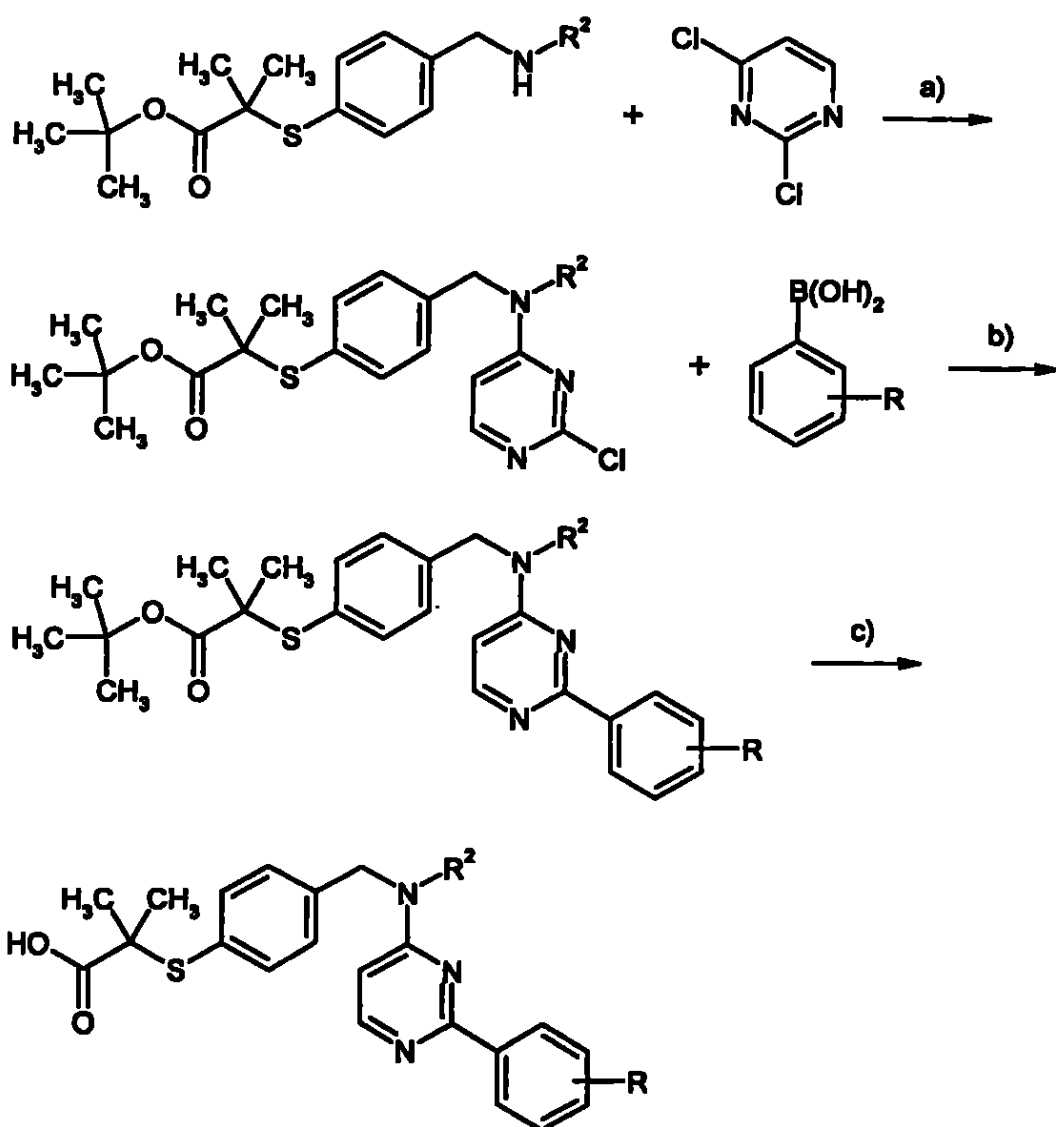


[a): (Ph₃)₄Pd, THF/DMF, 60°C; b): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano].

173

174

32

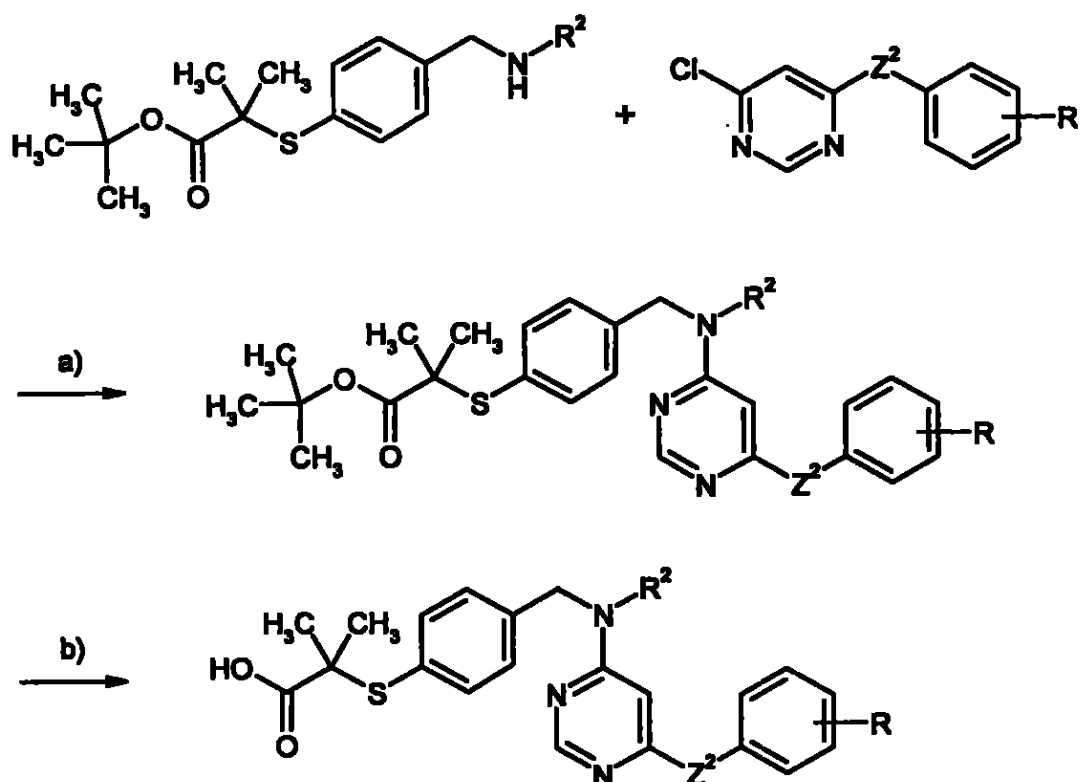
Esquema 5

[a): DIEA, trietilamina, isopropanol, 60°C; b): $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, carbonato de potasio, DME/etanol/agua, 140°C; c): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido

5 trifluoroacético en diclorometano].

174
175

Esquema 6



[Z² = O, NH o un enlace; a): DIEA, dioxano, 120°C; b): cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano].

5 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son moduladores de PPAR-alfa altamente efectivos y son apropiados como tales, en particular, para la prevención primaria y/o secundaria, así como para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente apropiados para el tratamiento y la prevención de la enfermedad coronaria, para la profilaxis del infarto de miocardio, así como para el tratamiento de restenosis después de angioplastia coronaria o colocación de una endoprótesis vascular. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención también son apropiados para el tratamiento de la apoplejía, enfermedades de sistema nervioso

central, de la enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, así como para aumentar niveles bajos patológicos de HDL y para bajar niveles elevados de triglicéridos y de LDL. Además, pueden usarse para el tratamiento de la obesidad, diabetes, el síndrome metabólico (intolerancia
5 a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión arterial) y de la fibrosis hepática.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de concentraciones postprandiales elevadas de triglicéridos plasmáticos, de hiperlipidemias combinadas, diabetes dependiente de insulina,
10 diabetes no dependiente de insulina, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y consecuencias tardías de la diabetes, como retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Otros factores de riesgo independientes para enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse mediante los compuestos de acuerdo con la invención, son hipertensión arterial, isquemia, infarto de miocardio, angina de
15 pecho, insuficiencia cardíaca, niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad, así como concentraciones elevadas de inhibidor del activador de plasminógeno I (PAI-I).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de daños microvasculares y
20 macrovasculares (vasculitis), daños de reperfusión, trombosis arteriales, así como venosas, edemas, enfermedades cancerosas (cáncer de piel, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del páncreas, del pulmón, del riñón, uréter, próstata y del tracto genital), de trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple),
25 de enfermedades inflamatorias, enfermedades de inmunidad, (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, Lupus eritematoso, artritis reumatoide, asma), enfermedades renales (glomerulonefritis), enfermedades de la glándula tiroides, enfermedades del páncreas (pancreatitis), enfermedades de la piel (psoriasis, acné, eccemas, neurodermitis, dermatitis, queratitis, formación de cicatrices,

formación de verrugas, sabañones), enfermedades virales (VHP, CMVH, VIH, VHA, VHB, VHC); caquexia, gota, incontinencia, para la cicatrización de heridas y la angiogénesis, así como para la mejora del rendimiento de resistencia.

La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención puede examinarse, por ejemplo, *in vitro* mediante el ensayo de transactivación, descrito en la parte de los ejemplos.

La eficacia *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención puede examinarse, por ejemplo, mediante los ensayos descritos en la parte de los ejemplos.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, de las enfermedades citadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, de las enfermedades antes citadas.

15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular, de las enfermedades antes citadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, si es necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios otros principios activos, en particular, para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades antes citadas.

25 Como principios activos para la combinación, se pueden mencionar a manera de ejemplo y preferentemente: sustancias que modifican el metabolismo de las grasas, como agonistas de PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de CETP, hormonas tiroideas y/o tiroidomiméticos, inhibidores de la HMG-CoA-

reductasa, inhibidores de la expresión de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de la aldolasa-reductasa, así como
5 inhibidores de lipasa; antidiabéticos; antioxidantes; agentes que bajan la presión arterial, como antagonistas del calcio, antagonistas del receptor de angiotensina-II, inhibidores de ECA, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta; agentes promotores de la irrigación sanguínea y/o agentes antitrombóticos, como inhibidores de la agregación de trombocitos,
10 anticoagulantes, sustancias que promueven la fibrinólisis; anorexígenos, así como citostáticos. Otras combinaciones posibles comprenden agentes antiinflamatorios como, por ejemplo, inhibidores de COX-2, así como inhibidores de NEP, inhibidores de ECE, inhibidores de vaso-peptidasa, inhibidores de la reducción de la aldosa y promotores de perfusión.

15 Además, los compuestos de acuerdo con la invención en el caso necesario pueden administrarse en combinación con otros principios activos, preferentemente, del grupo de los antagonistas del receptor de la quimioquina, inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de la orexina, inhibidores de PAF-AH, antagonistas del receptor de CCK-1, agonistas del
20 receptor de la leptina, antagonistas del receptor de LTB₄, analgésicos, antidepresivos y otros psicofármacos.

Son objeto de la presente invención, en particular, combinaciones de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con al menos uno de los principios activos modificadores del metabolismo de las grasas, un compuesto
25 antidiabético, un principio activo que baja la presión arterial y/o un agente de efecto antitrombótico.

Los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente pueden combinarse con uno o varios

- agentes antidiabéticos que están citados en la lista roja 2002/II, capítulo 12,

- agentes de efecto antitrombótico, a manera de ejemplo, y preferentemente, del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas,
- principios activos que reducen la presión arterial, a manera de ejemplo y preferentemente, del grupo de los antagonistas del calcio, los antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ECA, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, así como diuréticos y/o
- principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, a manera de ejemplo, y preferentemente, del grupo de los agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis del colesterol, a manera de ejemplo y preferentemente, inhibidores de la síntesis de la HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

Por agentes antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina, así como principios activos hipoglucemiantes de efecto oral. Aquí la insulina y los derivados de insulina comprenden tanto insulinas de origen animal, humano o biotecnológico, así como mezclas de éstas.

Los principios activos hipoglucemiantes de efecto oral, a manera de ejemplo y preferentemente, comprenden sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del glucagon, agonistas de GLP-1, agonistas del receptor de CCK-1, agonistas del receptor de leptina, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que participan del estímulo de la gluconeogénesis y/o de la glucogenólisis. Moduladores de la absorción de la glucosa, así como agentes de apertura del canal de potasio como, por ejemplo, aquéllos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con insulina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de glucosidasa
5 como, por ejemplo y preferentemente, miglitol o acarbosa.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo y preferentemente, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una biguanida como, por ejemplo y preferentemente, metformina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un derivado de meglitinida
15 como, por ejemplo y preferentemente, repaglinida o nateglinida.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo, de la clase de las tiazolidindionas como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona y rosiglitazona.

20 Por agentes de efecto antitrombótico, preferentemente se entienden compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación
25 de trombocitos como, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferentemente, Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin o

Clexane.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antagonistas de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, como, por ejemplo y preferentemente, BAY 59-7939, DU-176b, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-10 128428.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y preferentemente cumarina.

Por agentes que bajan la presión arterial, preferentemente se entienden compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ECA, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de 20 receptores beta, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimulantes de sGC/activadores de sGC, reforzadores del nivel de cGMP, antagonistas de la aldosterona/antagonistas del receptor de mineralocorticoides, así como diuréticos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio 25 como, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa-I como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, 5 carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antisimpaticotónicos como reserpina, con agonistas del canal de potasio, como minoxidil, diazóxido, 10 dihidralazina o hidralazina, o con sustancias que liberan monóxido de nitrógeno como, por ejemplo y preferentemente, nitrato de glicerina o nitroprusiato de sodio.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, 15 valsartán, telmisartán o embursartán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ECA como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferentemente, furosemida.

Por agentes modificadores del metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferentemente, se entienden compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, 25 agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis del colesterol como la HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-gamma y/o agonistas de PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de la

aldolasa reductasa, inhibidores de la lipasa, antagonistas de lipoproteína (a),
moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, inhibidores de
ATP-citratoliasa, agonistas de los receptores de leptina, antagonistas del receptor
cannabinoide-1, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de
5 niacina, agonistas del receptor de histamina, capturadores de radicales, así como
inductores del receptor de LDL.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, como,
por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP-529414), JJT-705 o vacuna de
10 CETP (Avant).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un agonista de receptor
tiroideo, como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina
(T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-
reductasa de la clase de las estatinas, como, por ejemplo y preferentemente,
lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina,
cerivastatina o pitavastatina.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis del
escualeno, como, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, como,
25 por ejemplo y preferentemente, avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o
SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo
con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como,
por ejemplo y preferentemente, implitapibe, BMS-201038, R- 103757 o JTT-130.

483
184

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazone o rosiglitazone.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta,
5 como, por ejemplo y preferentemente, GW 501516 o BAY 68-5042.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, como, por ejemplo y preferentemente, ezetimibe, tiqueside o
10 pamaqueside.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, como, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
15

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
20

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), como, por ejemplo y preferentemente, gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.
25

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor cannabinoide-I, como, por ejemplo y preferentemente, rimonabant o SR-147778.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de niacina, como, por ejemplo y preferentemente, niacina, acipimox, acifran o radecol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antioxidante/capturador de radicales, como, por ejemplo y preferentemente, probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente, junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, pueden administrarse de manera apropiada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas farmacéuticas apropiadas.

Para la administración oral, son apropiadas las formas farmacéuticas que funcionan según el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o transformada en amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes al jugo gástrico o que se disuelven de forma retardada, o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse omitiendo la etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía endovenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la
5 administración parenteral, como formas de administración son apropiadas, entre otras, preparaciones inyectables o para infusión, en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para otras vías de administración, son apropiadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalar (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores),
10 gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos esparcibles,
15 implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular, la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transferirse a las formas farmacéuticas citadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida,
20 por mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitan), aglutinantes (por
25 ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos orgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

En general, demostró ser ventajoso usar en la administración parenteral

cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para lograr resultados eficaces. Para la administración oral, la dosis asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente, a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de muy especial preferencia, a 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal.

De cualquier manera, puede ser necesario desviarse de las cantidades indicadas, dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparación y del momento o del intervalo en el que se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima indicada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario superar el límite superior indicado. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser recomendable repartir éstas en varias tomas unitarias a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, si no se indica de otra manera, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido, respectivamente se refieren al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

abs.	absoluto
s. a.	singlete ancho (en RMN)
25 d	día(s)
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano

187
188

	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. Th.	del teórico (en el rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
5	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	EtOAc	acetato de etilo
	CG	cromatografía gaseosa
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto
10		rendimiento
	CL/EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopia de masas
15	MTBE	éter metil- <i>terc</i> -butílico
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	RT	temperatura ambiente
20	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopia de luz ultravioleta
25	*	multiplicidad inesperada de señales, por ejemplo, originada por isocronía casual (en RMN)

Procedimientos de CL/EM y HPLC:

Procedimiento 1 (CL/EM):

Tipo de aparato para EM: Micromass ZQ; tipo de aparato para HPLC:

188
189

Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 2,5 min 30% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 2,5 min 30% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección por UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

Tipo de aparato para EM: Micromass ZQ; tipo de aparato para HPLC: HP serie 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 2,5 min 30% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

Instrumento para EM: Micromass TOF (LCT); instrumento para HPLC: conexión en serie de 2 columnas, Waters 2690; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μ m; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de A $\rightarrow$ 0,2 min 95% de A $\rightarrow$ 1,8 min 25% de A $\rightarrow$ 1,9 min 10% de A $\rightarrow$ 2,0 min 5% de A $\rightarrow$ 3,2 min 5% de A; estufa: 40°C; flujo: 3,0 ml/min; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100;

columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A $\rightarrow$ 0,2 min 100% de A $\rightarrow$ 2,9 min 30% de A $\rightarrow$ 3,1 min 10% de A $\rightarrow$ 5,5 min 10% de A; estufa: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL/EM):

Tipo de aparato para EM: Micromass ZQ; tipo de aparato para HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Cromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μ l de ácido fórmico al 50%/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 μ l de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min 10% de B $\rightarrow$ 3,0 min 95% de B $\rightarrow$ 4,0 min 95% de B; estufa: 35°C; flujo: 0,0 min, 1,0 ml/min $\rightarrow$ 3,0 min 3,0 ml/min $\rightarrow$ 4,0 min 3,0 ml/min; detección por UV: 210 nm.

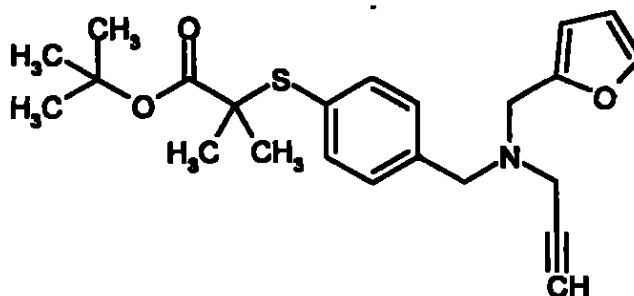
Procedimiento 7 (CL/EM):

Instrumento: Micromass plataforma LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A $\rightarrow$ 0,2 min 100% de A $\rightarrow$ 2,9 min 30% de A $\rightarrow$ 3,1 min 10% de A $\rightarrow$ 5,5 min 10% de A; estufa: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección por UV: 210 nm.

20 Compuestos de partida y compuestos intermedios:

Ejemplo 1A

2-[(4-[(2-Furilmetil)(prop-2-in-1-il)amino]metil}fenil)tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



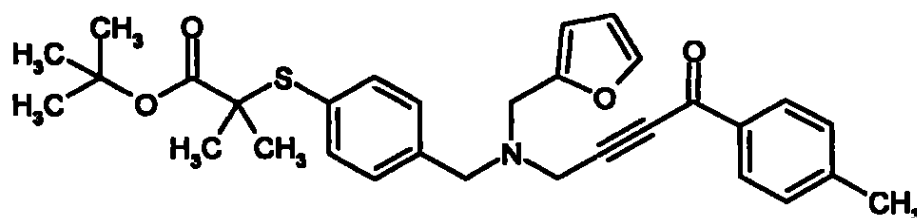
Se suspenden 10,0 g de clorhidrato de 2-[(4-furilmetil)amino]metil}fenil}tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (25,13 mmol) [preparado según el documento WO 02/28821, ejemplo II-3] en 100 ml de DMF. Después de añadir 16,37 g de carbonato de cesio (50,26 mmol) y 2,99 g de 3-bromopropino (25,13 mmol), se
5 agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción (control por TLC), se añaden 250 ml de agua a la preparación y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas, se retira el disolvente por destilación al vacío y, a continuación, se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen
10 4,67 g (43% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,99$ min, EM (ESI pos): $m/z = 400$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,37 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 3,64 (d, 4H), 6,32 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (m, 1H).

15 Ejemplo 2A

2-[[4-(((2-Furilmetil)[4-(4-metilfenil)-4-oxobut-2-in-1-il]amino}metil)fenil]-tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



En un matraz calentado se colocan 1,41 mg de cloruro de *bis*-trifenilfosfinpaladio (0,002 mmol) y 1,91 mg de yoduro de cobre (I) (0,01 mmol) en una corriente de argón, en 5 ml de trietilamina. Después de la adición de 101 mg de cloruro de ácido *p*-toluico (0,65 mmol) y 200 mg del compuesto del ejemplo 1A (0,50 mmol), se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de
20 finalizar la reacción (controlado mediante TLC), se añade agua a la preparación y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas, se retira el disolvente por destilación al vacío y, a continuación, se purifica el residuo
25

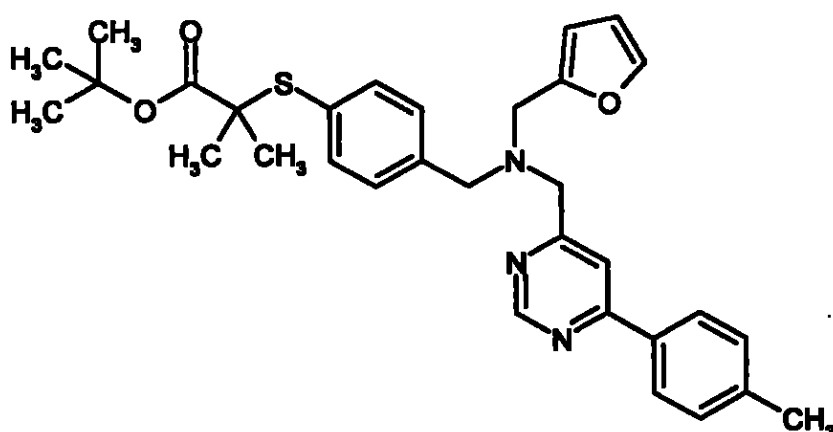
mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 147 mg (57% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,46$ min, EM (ESIpos): $m/z = 518$ $[M + H]^+$,

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,37 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,44 (t, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,99 (d, 2H).

Ejemplo 3A

- 2-({4-(((2-Furilmetil)[6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]metil)amino)metil]fenil}tio)-2-
10 metilpropanoato de *terc*-butilo



- Se vierten 148 mg del compuesto del ejemplo 2A (0,29 mmol) y 28 mg de clorhidrato de formamidina (0,34 mmol) en 5 ml de DMF. Después de la adición de 99 mg de carbonato de potasio (0,71 mmol), se agita durante tres días a
15 temperatura ambiente. A continuación, se añade agua a la preparación y se extrae dos veces con éter dietílico. Se secan las fases orgánicas combinadas, se retira el disolvente por destilación al vacío y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 67 mg (43% del teórico) del
20 compuesto del título.

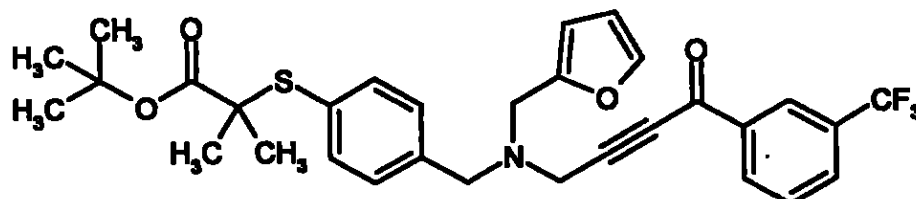
CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 544$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 2,40 (s, 3H),

3,74 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (s, 4H), 7,60 (d, 1H), 8,01-8,07 (m, 3H), 9,07 (d, 1H).

Ejemplo 4A

2-((4-(((2-Furilmetil)(4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]but-2-in-1il)amino)-metil]fenil)tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



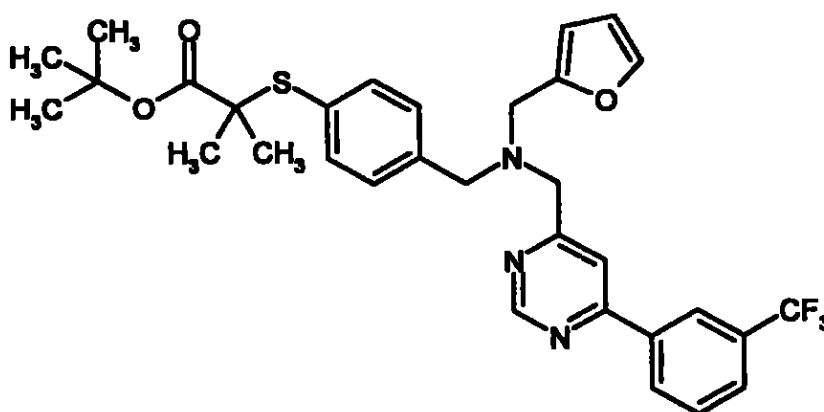
Análogamente a la preparación del ejemplo 2A, se hacen reaccionar 250 mg del compuesto del ejemplo 1A (0,63 mmol) y 170 mg de cloruro de 3-trifluorometilbencol (0,81 mmol). Después de la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5) se obtienen 129 mg (36% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,48$ min; EM (ESIpos): $m/z = 572$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 2H).

Ejemplo 5A

2-((4-(((2-Furilmetil)[[6-(3-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metil)-amino)-metil]-fenil)-tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Se disuelven 129 mg del compuesto del ejemplo 4A (0,23 mmol) en 3 ml de

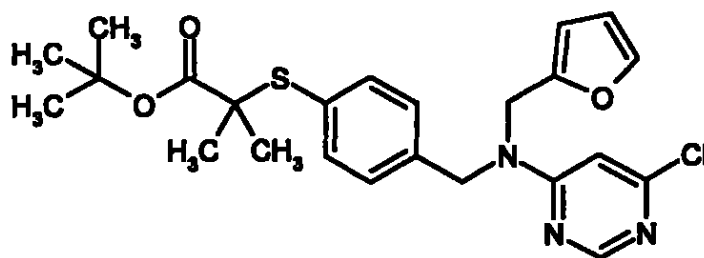
DMF. Después de añadir 28 mg de clorhidrato de formamidina (0,34 mmol) y 0,14 ml de DIEA (0,70 mmol), se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción permanece incompleta (según control por TLC). Después se calienta durante 1 h a 50°C. A continuación, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 65 mg (48% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 598$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (s, 9H), 1,32 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 9,16 (d, 1H).

Ejemplo 6A

2-[(4-[(6-Cloropirimidin-4-il)(2-furilmetil)amino]metil)fenil]tio]-2-metil-propanoato de *terc*-butilo



15

Se suspenden 4,0 g de clorhidrato de 2-[(4-[(2-furilmetil)amino]metil)fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (10,05 mmol) [preparado según el documento WO 02/28821, ejemplo II-3] en 20 ml de DMF. Después de añadir 1,57 g de 4,6-dicloropirimidina (10,55 mmol) y 2,1 ml de trietilamina (15,08 mmol), se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se obtienen 3,41 g (69% del teórico) del compuesto del título.

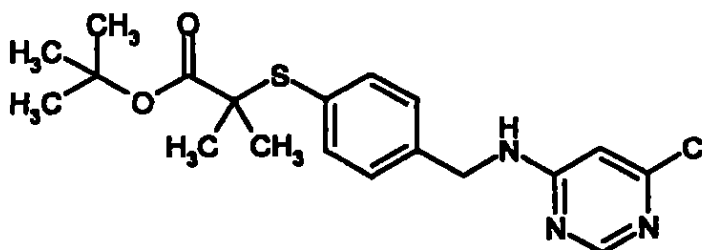
25

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,25$ min; EM (ESIpos): $m/z = 474$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 4,84 (s a, 4H), 6,35-6,40 (m, 2H), 6,76-7,15 (s a, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

5 Ejemplo 7A

2-[(4-[(6-Cloropirimidin-4-il)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



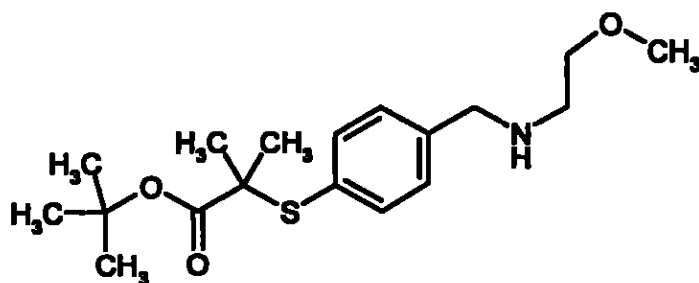
Se colocan 5,0 g de clorhidrato de 2-[4-(aminometil)fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (ejemplo 34A, 15,73 moles), 2,46 g de 4,6-dicloropirimidina (16,52 mmol) y 2,19 ml de trietilamina (15,73 mmol) en 30 ml de DMF, y se hacen reaccionar durante la noche a 50°C. Se añade agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 2,60 g (42% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 394$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s a, 9H), 1,35 (s, 6H), 4,58 (s a, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,26 (s*, 2H).

20 Ejemplo 8A

2-[(4-[(2-Metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



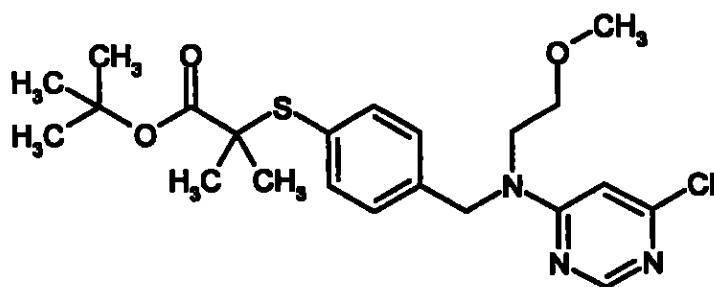
Se colocan 5,0 g de clorhidrato de 2-[[4-(aminometil)fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (ejemplo 34A, 15,73 mmol) en 15 ml de DMF, y a temperatura ambiente se añaden 1,97 g de éter metílico de 2-bromoetilo (14,16 mmol) y 5,48 ml de trietilamina (39,32 mmol). Se agita durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotativo. Se añade agua al residuo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/isopropanol 5:1). Se obtienen 2,56 g (48% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,49$ min; EM (ESIpos): $m/z = 340$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (s*, 15H), 3,09 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,51 (s*, 4H), 8,92 (s a, 1H).

15 Ejemplo 9A

2-[[4-[[[(6-Cloropirimidin-4-il)(2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metil-propanoato de *terc*-butilo



Se colocan 2,10 g del compuesto del ejemplo 8A (6,19 mmol), 0,97 g de 4,6-dicloropirimidina (6,49 mmol) y 1,29 ml de trietilamina (9,28 mmol) en 20 ml de DMF, y se hacen reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Se añade

196
197

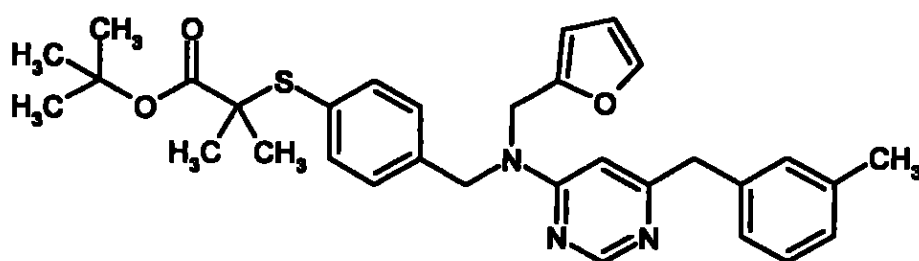
agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan con agua las fases orgánicas combinadas, se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtiene 1,53 g (55% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3.14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (s a, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,68 (s* a, 2H), 4,86 (s a, 2H), 6,83 (s a, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,34 (s, 1H).

10 Ejemplo 10A

2-[[4-((2-Furilmetil)[6-(3-metilbencil)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio}-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



a) Preparación del bromuro de 3-metilbencilo-cinc:

En un matraz calentado y bajo gas protector argón, se agitan 1,634 g de polvo de cinc (25 mmol) y 190 mg de 1,2-dibromometano en 5 ml de DMF absoluta, durante 10 min a 70°C. Se enfría hasta temperatura ambiente, se añade 0,1 ml de clorotrimetilsilano (0,80 mmol) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden gota a gota 4,07 g de bromuro de 3-metilbencilo (22 mmol), en forma de disolución en 20 ml de DMF, en el transcurso de un período de 2 h. Si es necesario, se inicia la inserción del cinc mediante el calentamiento a aproximadamente 60°C. A continuación, se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Así se obtiene una disolución aproximadamente 0,5 molar que se hace reaccionar directamente.

25 b) Realización de la reacción de acoplamiento:

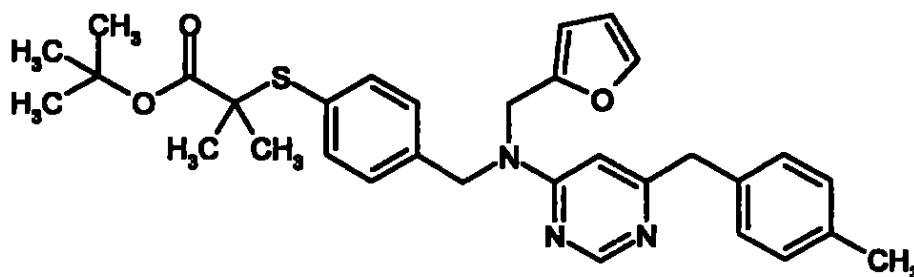
En una atmósfera protectora dinámica se disuelven 200 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,42 mmol) y 24 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,021 mmol) en 5 ml de THF absoluto. A continuación, se añade 1,69 ml de la disolución de bromuro de 3-metilbencilo-cinc, descrita anteriormente (0,84 mmol), y se hace reaccionar la mezcla de reacción durante 2 h a 60°C. Se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte sobre 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo (tres veces, cada vez con 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se retira el disolvente, por destilación a presión reducida y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 96 mg (42% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 544$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 4,77 (s a, 4H), 6,28 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 11A

2-([4-(((2-Furilmetil)[6-(4-metilbencil)pirimidin-4-il]amino)metil)fenil]tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



20 a) Preparación del bromuro de 4-metilbencilo-cinc:

En un matraz calentado y bajo gas protector argón, se agitan 1,634 g de polvo de cinc (25 mmol) y 190 mg de 1,2-dibromometano en 5 ml de DMF absoluta, durante 10 min a 70°C. Se enfría hasta temperatura ambiente, se añade 0,1 ml de clorotrimetilsilano (0,80 mmol) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden gota a gota 4,07 g de bromuro de 4-

metilbencilo (22 mmol), en forma de disolución en 20 ml de DMF, en el transcurso de un período de 2 h. Si es necesario, se inicia la inserción del cinc mediante el calentamiento a aproximadamente 60°C. A continuación, se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Así se obtiene una disolución aproximadamente 0,5 molar que se hace reaccionar directamente.

b) Realización de la reacción de acoplamiento:

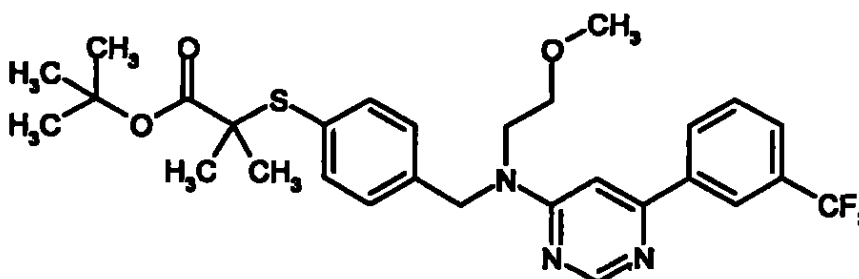
En una atmósfera protectora dinámica se disuelven 200 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,42 mmol) y 24 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,021 mmol) en 5 ml de THF absoluto. A continuación, se añade 1,69 ml de la disolución de bromuro de 4-metilbencilo-cinc, descrita anteriormente (0,84 mmol), y se hace reaccionar la mezcla de reacción durante 2 h a 60°C. Se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte sobre 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo (tres veces, cada vez con 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 164 mg (71% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 544$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,77 (s a, 4H), 6,28 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,64 (s a, 1H), 7,12-7,19 (m, 6H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 12A

2-({4-[[[(2-Metoxietil){6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]-amino)-metil]-fenil]-tio}-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



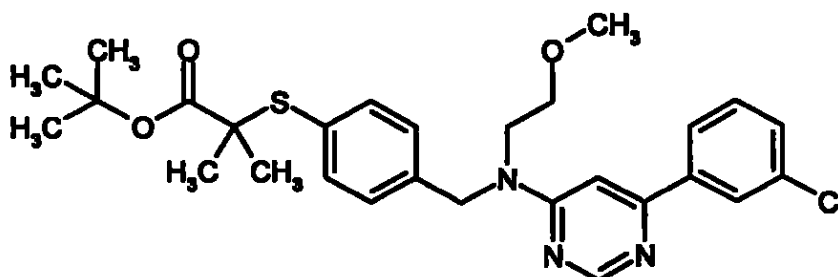
Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,33 mmol), 88 mg de ácido trifluorometilfenilborónico (0,46 mmol), 92 mg de carbonato de potasio (0,66 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 5 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añade 1,7 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 30 min en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente, por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 101 mg (54% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,35$ min; EM (ESIpos): $m/z = 562$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (s a, 9H), 1,34 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,84 (s* a, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,12-7,43 (s a, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,39 (s a, 2H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 13A

2-[[4-[[[6-(3-Clorofenil)pirimidin-4-il](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



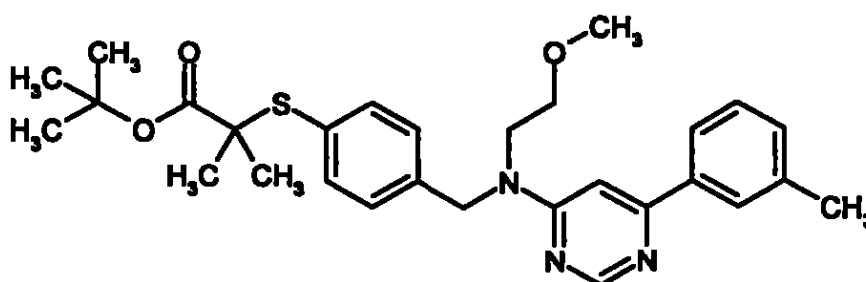
Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,33 mmol), 73 mg de ácido 3-clorofenilborónico (0,46 mmol), 92 mg de carbonato de potasio (0,66 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 5 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añade 1,7 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 30 min en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo.

Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 110 mg (63% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 528$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 14A

2-[(4-[[[6-(3-Metilfenil)pirimidin-4-il](2-metoxietil)amino]metil]fenil)-tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



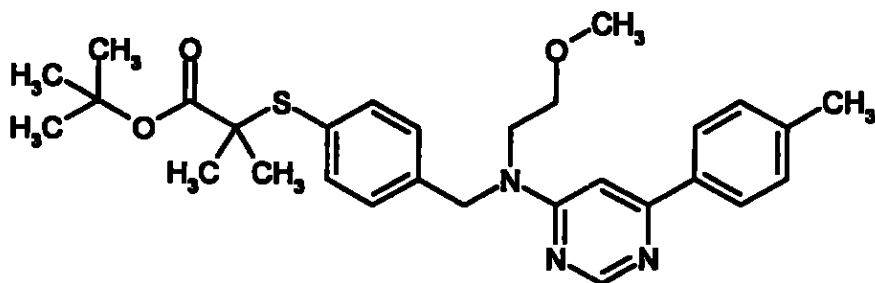
Se disuelven 261 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,58 mmol), 110 mg de ácido 3-metilfenilborónico (0,81 mmol), 160 mg de carbonato de potasio (1,16 mmol) y 27 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,02 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 30 min en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa (Eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 129 mg (44% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 508$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 15A

2-[(4-[[[6-(4-Metilfenil)pirimidin-4-il](2-metoxietil)amino]metil]fenil)-tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

204
202



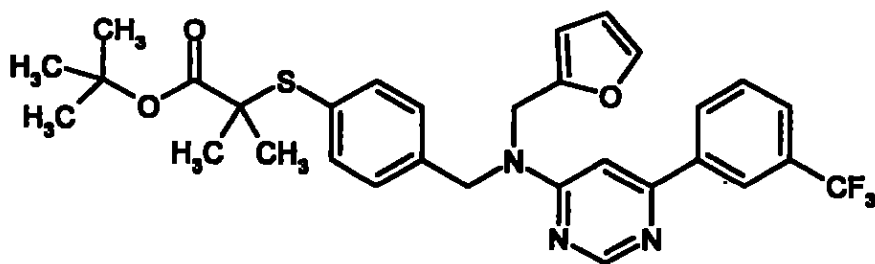
Se disuelven 250 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,58 mmol), 110 mg de ácido 4-metilfenilborónico (0,81 mmol), 160 mg de carbonato de potasio (1,16 mmol) y 27 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,02 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 30 min en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 154 mg (51% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 508$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,81 (s^a a, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,09 (s a, 1H), 7,26 (t^a, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,94 (s a, 2H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 16A

2-((4-(((2-Furilmetil)(6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino)metil)-fenil)tio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



20

Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,32 mmol), 84 mg de

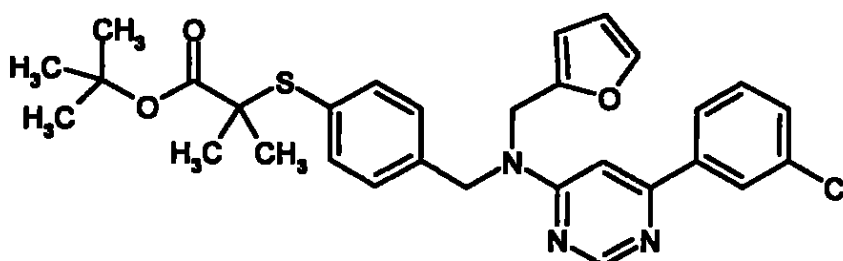
ácido 3-trifluorometilfenilborónico (0,44 mmol), 87 mg de carbonato de potasio (0,63 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 5 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añade 1,7 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 30 min en un recipiente de presión constante, en un
5 horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 107 mg (58% del teórico) del
10 compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,25$ min; EM (ESIpos): $m/z = 584$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,29 (s a, 9H), 1,34 (s, 6H), 4,93 (s, 4H), 6,39 (s*, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18-7,76 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,40 (a s, 2H), 8,66 (s, 1H).

15 Ejemplo 17A

2-({4-[(2-Furilmetil){6-[3-clorofenil]pirimidin-4-il}amino)metil]fenil}tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Se disuelven 200 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,42 mmol), 92 mg de
20 ácido 3-clorofenilborónico (0,59 mmol), 117 mg de carbonato de potasio (0,84 mmol) y 20 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,02 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se agita a reflujo durante la noche. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y
25 se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación

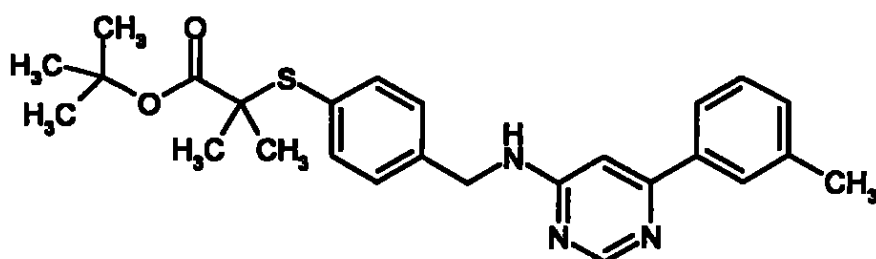
mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 160 mg (68% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,41$ min; EM (ESIpos): $m/z = 550$ $[M + H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,29 (s a, 9H), 1,34 (s, 6H), 4,85–4,96 (m, 4H), 6,38 (s*, 2H), 7,20–7,54 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,49–7,60 (m, 3H), 8,05 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 18A

- 10 2-Metil-2-[[4-[[[6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]amino]metil]fenil]tio]propanoato de *tert*-butilo



- 15 Se disuelven 200 mg del compuesto del ejemplo 7A (0,51 mmol), 97 mg de ácido 3-metilfenilborónico (0,71 mmol), 140 mg de carbonato de potasio (1,02 mmol) y 23 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,02 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se agita durante la noche a reflujo. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al
- 20 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 154 mg (63% del teórico) del compuesto del título.

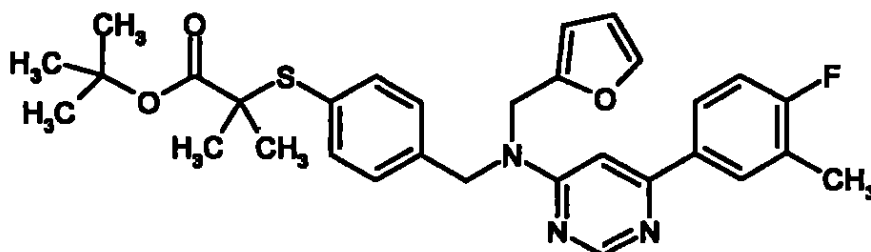
CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,60$ min; EM (ESIpos): $m/z = 450$ $[M + H]^+$.

- 25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 6,98 (s a, 1H), 7,25–7,47 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

204
205

Ejemplo 19A

2-[(4-[[[6-(4-Flúor-3-metilfenil)pirimidin-4-il](2-furilmetil)amino]metil]-fenil)tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



- 5 Se disuelven 200 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,42 mmol), 91 mg de ácido 4-flúor-3-metilfenilborónico (0,59 mmol), 117 mg de carbonato de potasio (0,84 mmol) y 20 mg de tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) (0,02 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se agita durante la noche a reflujo. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 67 mg (26% del teórico) del compuesto del título.
- 10
- 15 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 548$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,30 (s a, 9H), 1,34 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,82-4,95 (m, 4H), 6,38 (s*, 2H), 7,18-7,34 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H).

- Los compuestos 20A-23A, expuestos en la siguiente tabla, se obtienen análogamente a los ejemplos descritos precedentemente del mismo modo que para la síntesis de los compuestos intermedios necesarios:
- 20

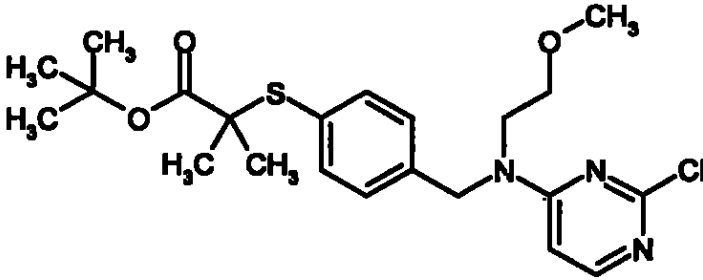
205
206

Tabla 1

Ejemplo Nº	Estructura	Rendimien- to [% del teórico]	EM: m/z [M+ H] ⁺	Rt [min] (Procedi- miento CL/EM)
20A		43	530	3,02 (1)
21A		72	530	3,02 (2)
22A		71	530	2,99 (1)
23A		40	526	2,98 (1)

Ejemplo 24A

2-[(4-[(2-Cloropirimidin-4-il)(2-metoxietil)amino]metil)fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



5

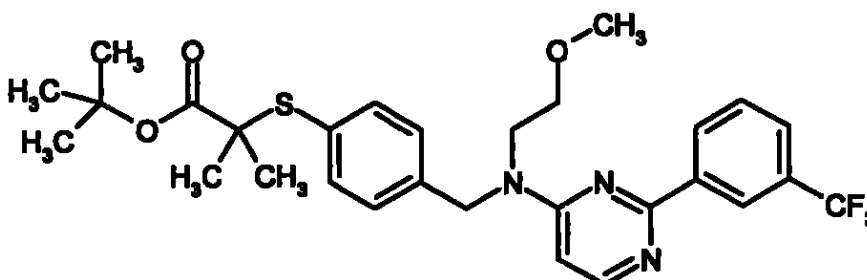
Se colocan 1,0 g del compuesto del ejemplo 8A (2,95 mmol), 482 mg de 2,4-dicloropirimidina (3,24 mmol), 0,51 ml de DIEA (2,95 mmol) y 0,82 ml de trietilamina (5,89 mmol) en 20 ml de isopropanol y se hacen reaccionar durante la noche a 60°C. Se añade agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las

fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 450 mg (34% del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,89$ min; EM(ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,52-3,87 (m, 2H), 4,82 (s a, 2H), 6,44-6,93 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,04 (s a, 1H).

Ejemplo 25A

- 10 2-({4-[[[(2-metoxietil){2-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino]metil]-fenil}tio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



- Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 24A (0,33 mmol), 88 mg de ácido 3-trifluorometilfenilborónico (0,46 mmol), 92 mg de carbonato de potasio (0,66 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 1 h en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 112 mg (60% del teórico) del compuesto del título.

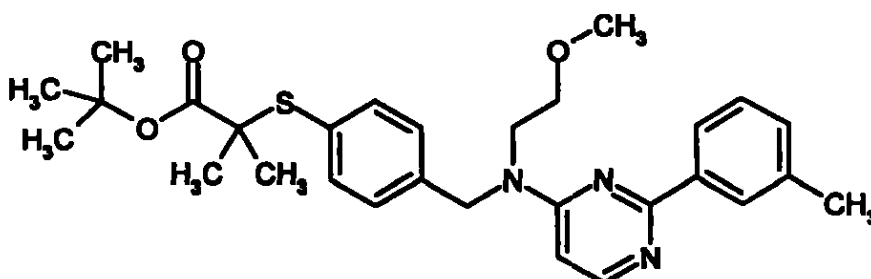
CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,35$ min; EM (ESIpos): $m/z = 562$ $[M + H]^+$.

- 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 3,26 (s, 3H),

3,59 (t, 2H), 3,68-4,08 (m, 2H), 4,71-5,32 (s a, 2H), 6,44-6,93 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 26A

2-({4-(((2-Metoxietil){2-[3-metilfenil]pirimidin-4-il}amino(metil)fenil)-tio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo

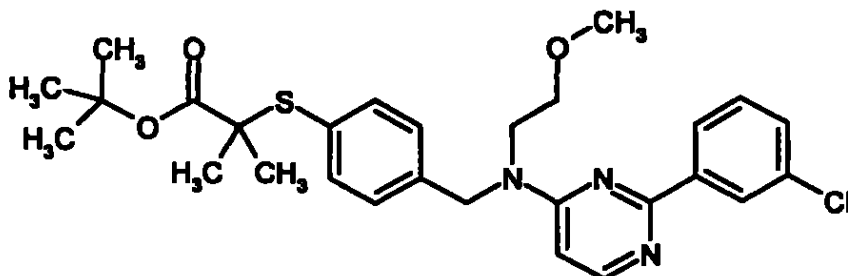


Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 24A (0,33 mmol), 63 mg de ácido 3-metilfenilborónico (0,46 mmol), 92 mg de carbonato de potasio (0,66 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 1 h, en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 94 mg (56% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 508$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 27A

2-({4-(((2-Metoxietil){2-[3-clorofenil]pirimidin-4-il}amino(metil)fenil)-tio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo

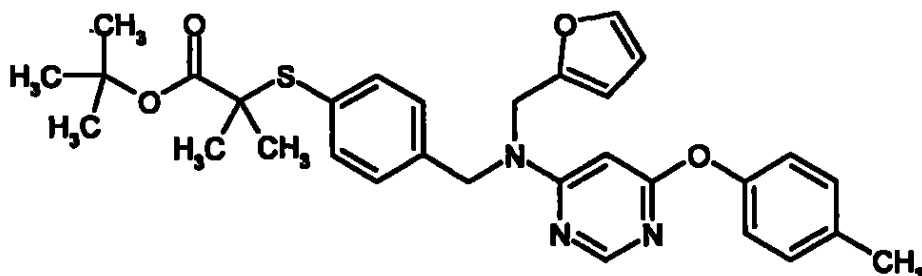


Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 24A (0,33 mmol), 73 mg de ácido 3-clorofenilborónico (0,46 mmol), 92 mg de carbonato de potasio (0,66 mmol) y 15 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,01 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano/etanol (4:1) y se añaden 2 ml de agua. A continuación, se calienta a 140°C durante 1 h, en un recipiente de presión constante, en un horno de microondas. Luego se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se efectúa la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 78 mg (45% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,12$ min; EM (ESIpos): $m/z = 528$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 28A

2-[4-(((2-Furilmetil)[6-(4-metilfenoxi)pirimidin-4-il]amino)metil)fenil]tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Se colocan 100 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,21 mmol) en 5 ml de DMF absoluta, y a 0°C se añaden 5,1 mg de hidruro de sodio (0,21 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden 25,1 mg de 4-metilfenol (0,23 mmol) en forma de disolución en 1 ml de DMF absoluta, y

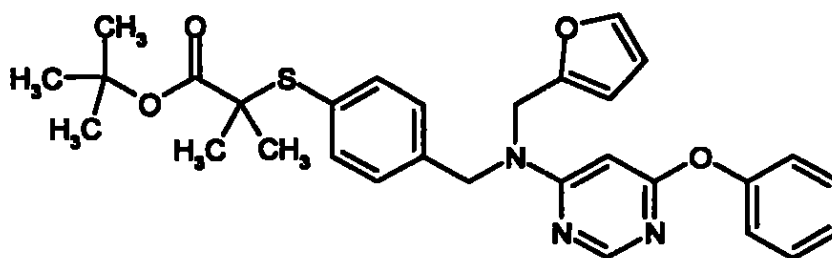
se agita la mezcla de reacción durante 12 d a temperatura ambiente y durante 3 d a temperatura de reflujo. A continuación, se vierte sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 55 mg (48% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,20$ min; EM (ESIpos): $m/z = 546$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,79 (s a, 4H), 6,11 (s a, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

10 **Ejemplo 29A**

2-[[4-((2-Furilmetil)[6-fenoxipirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

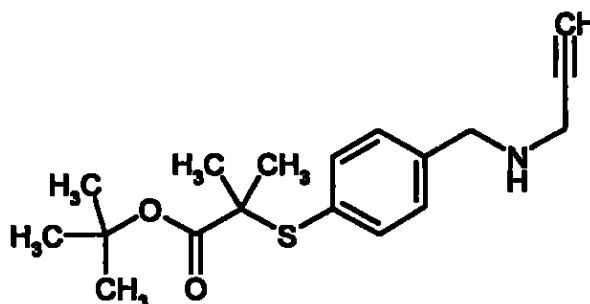


Se colocan 175 mg de clorhidrato de 2-[[4-((2-furilmetil)amino)metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (25,13 mmol) [preparado según el documento WO 02/28821, ejemplo II-3] en 10 ml de etanol absoluto. A continuación, se añaden 0,08 ml de DIEA (0,48 mmol) y 0,13 ml de trietilamina (0,97 mmol). Luego se añaden 100 mg de 4-cloro-6-fenoxipirimidina (0,48 mmol) [para su preparación, véase Vainilavichyus y col., *Pharm. Chem. J.* 23, 500-503 (1989)], y se agita durante 2 d a temperatura de reflujo. A continuación, se concentra, se incorpora a 5 ml de DMF absoluta y se calienta nuevamente a reflujo durante 2 d. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 31 mg (12% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,33$ min; EM (ESIpos): $m/z = 532$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 30A

2-metil-2-({4-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]fenil}tio)propanoato de *terc*-butilo



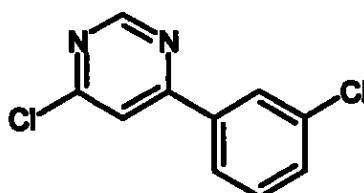
- 5 Se colocan 5,00 g de clorhidrato de 2-[[4-(aminometil)fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (ejemplo 34A, 15,73 mmol) en 50 ml de DMF, y a temperatura ambiente se añaden 1,87 g de 3-bromo-1-propino (15,73 mmol), 5,48 ml de trietilamina (39,32 mmol) y 0,58 g de TBAI (1,57 mmol). Se agita durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se reparte entre agua y acetato
- 10 de etilo. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y, a continuación, se lavan con disolución concentrada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio, se separa el disolvente al vacío. Se efectúa la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 6:4). Se obtiene 1,70 g (34% del
- 15 teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 1,84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 320$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s*, 15H), 2,56 (s a, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,26 (d, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

Ejemplo 31A

- 20 4-Cloro-6-(3-clorofenil)pirimidina



Se colocan 663 mg de 4,6-dicloropirimidina (4,45 mmol), 696 mg de ácido

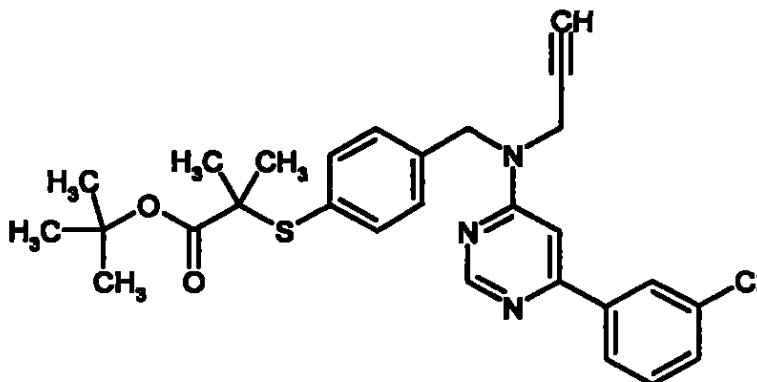
3-clorofenilborónico (4,45 mmol), 1,23 g de carbonato de potasio (8,90 mmol) y 36 mg del complejo [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,01 mmol) en 33 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (10:1). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se reparte
5 entre agua y acetato de etilo. Se extrae dos veces la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y, a continuación, se secan con sulfato de sodio. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 420 mg (42% del
10 teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 225 [M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,61 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 32A

15 2-[[4-[[[6-(3-Clorofenil)pirimidin-4-il](prop-2-in-1-il)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Se hacen reaccionar durante la noche a 120°C, 142 mg del compuesto del ejemplo 30A (0,44 mmol), 100 mg del compuesto del ejemplo 31A (0,44 mmol) y
20 0,12 ml de DIEA (0,67 mmol) en 2 ml de dioxano, en un recipiente de presión constante. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se

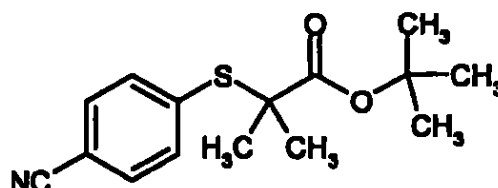
obtienen 62 mg (28% del teórico), del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,33$ min; EM (ESIpos): $m/z = 508$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,22 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 33A

Éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cianofenilsulfanil)-2-metil-propiónico



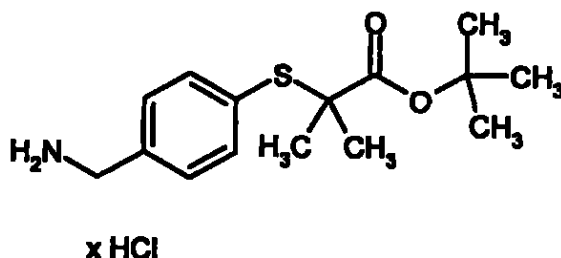
En una caldera de 26 litros se suspenden 2473 g (19,01 moles) de sulfuro de sodio (que contiene agua) en 14,4 litros de NMP. A continuación, se retiran por destilación 5,1 litros del disolvente a 125-130°C y 11 kPa. Entonces, a una temperatura interna de 130-140°C, se añade gota a gota en el transcurso de una hora una disolución de 2110 g (15,33 moles) de 4-clorobenzonitrilo en 3,84 litros de NMP. Se aumenta la temperatura hasta 155-160°C, y se agita posteriormente durante 6 h. A 40-45°C se añaden 3761 g (16,86 moles) de éster *terc*-butílico del ácido bromoisobutírico, en el transcurso de 45 min. Después, a 97°C y 2,4 kPa, se retiran por destilación 13,0 litros del disolvente, se baja la temperatura de la preparación hasta 90°C, y se añaden 5,8 litros de metilciclohexano. Se enfría hasta 15-20°C, se añaden 7,70 litros de agua y 288 g de tierra de diatomeas y se agita posteriormente durante 15 min a 20°C. A continuación, se filtra a través de un filtro al vacío de porcelana con una placa filtrante Seitz (K 800), se transfiere el producto filtrado a un separador de 40 litros y se separan las fases. La fase orgánica (9,1 litros) se mezcla dos veces agitando, respectivamente con 5,8 litros de agua y se concentra la fase orgánica en el evaporador rotativo a 55-60°C/0,1 kPa. Como residuo, se obtienen 3788 g (89% del teórico) de un aceite, que se solidifica en el almacenamiento a temperatura ambiente (pureza según CG: 93%).

El residuo se usa en la etapa siguiente sin más purificación.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 7,60 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Ejemplo 34A

- 5 Clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-(aminometil)fenilsulfanil]-2-metilpropiónico



- En una caldera de 26 litros, a una disolución de 3000 g (10,74 moles) de éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cianofenilsulfanil)-2-metilpropiónico (ejemplo 33A)
- 10 en 5,5 litros de THF, a 72°C se añade gota a gota una disolución de 2627 g (16,11 moles) de complejo de borano-*N,N*-dietilamina en el transcurso de 2 h. Se agita posteriormente durante 1 h a 72°C, se enfría hasta temperatura ambiente y, en el transcurso de 1 h se añaden 2,33 litros de metanol. A continuación, se añaden 5,81 litros de ácido clorhídrico 6M y se agita durante la noche a temperatura ambiente.
- 15 Se transfiere a un separador de 40 litros y se enjuaga la caldera con 3,88 litros de agua y 7,75 litros de metilciclohexano. La fase orgánica se mezcla dos veces con agitación, respectivamente con 3,8 litros de agua. Se agitan las fases acuosas combinadas con 3,88 litros de metilciclohexano y, a continuación, se ajusta su pH a 10,5 con sosa cáustica concentrada (se gastan 2,5 litros). La
- 20 fase acuosa-oleosa se mezcla agitando dos veces, respectivamente con 3,88 litros de metilciclohexano y se lavan las fases orgánicas combinadas con 5,81 litros de agua. Se concentra la fase orgánica (14,5 litros) en el evaporador rotativo a 75°C/4,5 kPa. Se obtienen 4,45 kg de una disolución bruta que contiene el producto deseado en mezcla con dietilanilina.
- 25 Se reúne esta disolución bruta con una preparación anterior del mismo

244
215

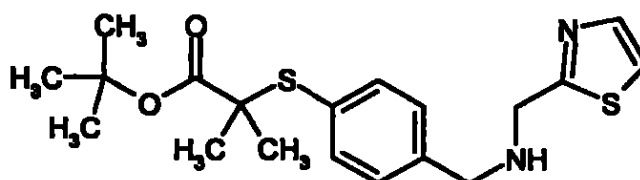
- volumen y se retira en alto grado la dietilanilina en dos etapas, mediante un evaporador de capa fina (1ª destilación: alimentación de producto: 458 g/h, temperatura de alimentación: 80-85°C, presión: 0,27 kPa, temperatura de la cabeza: 67°C, temperatura del depósito de decantación: 37°C; 2ª destilación: condiciones idénticas, a 0,1 kPa. Se vierte el residuo de la destilación (3664 g) en una caldera de metal esmaltado, en 7,8 litros de MTBE y, en el transcurso de 20 min se añade gota a gota una disolución 5-6 molar de cloruro de hidrógeno en isopropanol. La temperatura interna aquí sube hasta 47°C. Se enfría la suspensión hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 2 h. Se filtra por succión a través de una placa filtrante Seitz y se enjuaga cuatro veces, cada vez, con 2,6 litros de MTBE. Se seca el producto húmedo (5,33 kg) al vacío, a 40°C y con nitrógeno superpuesto, hasta masa constante. De las dos preparaciones combinadas se obtienen 2780 g (41% del teórico) del compuesto del título, en forma de producto cristalizado blanco.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (m, 15H), 4,04 (s, 2H), 7,49 (m, 4H), 8,48 (s a, 3H).

EM (DCI/NH₃): m/z = 282 [M + H]⁺, 299 [M + NH₄]⁺.

Ejemplo 35A

2-Metil-2-[(4-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]metil}fenil)tio]propanoato de *terc*-butilo

20



25

Se vierte 1,74 g del compuesto del ejemplo 34A (6,19 mmol) en 30 ml de sosa cáustica 1 N para liberar la base del clorhidrato, se extrae con acetato de etilo y se seca con sulfato de sodio. A continuación, se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se incorpora la base libre resultante a 10 ml de metanol, se añaden 700 mg de 1,3-tiazol-2-carbaldehído (6,19 mmol) y se agita durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, para la formación de la imina

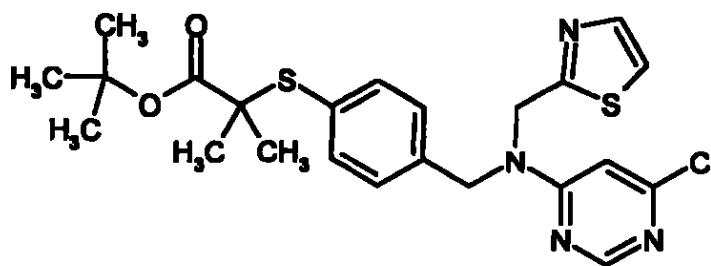
(análisis por TLC). A continuación, se añaden 234 mg de borohidruro de sodio (6,19 mmol) y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtiene 1,26 g del compuesto del título (52% del teórico).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 1,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 379$ $[M + H]^+$.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 3,78 (s*, 2H), 3,95 (s*, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).

Ejemplo 36A

2-[(4-[(6-Cloropirimidin-4-il)(1,3-triazol-2-ilmetil)amino][metil]fenil)tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



15

Se coloca 1,00 g del compuesto del ejemplo 35A (2,64 mmol) en 10 ml de 2-propanol y se añade 0,69 ml de DIEA (3,96 mmol). A continuación, se añaden 413 mg de 4,6-dicloropirimidina (2,77 mmol). Se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriar, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 772 mg del compuesto del título (60% del teórico).

20

25

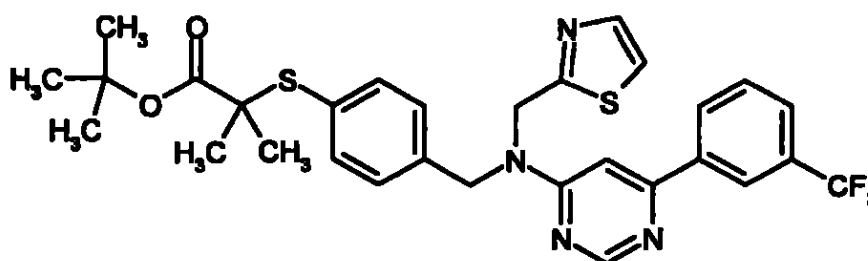
216
217

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,08$ min; EM (ESIpos): $m/z = 491$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 4,92 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

5 Ejemplo 37A

2-Metil-2-({4-(((1,3-tiazol-2-ilmetil){6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)-amino)metil}fenil}tio)propanoato de *terc*-butilo



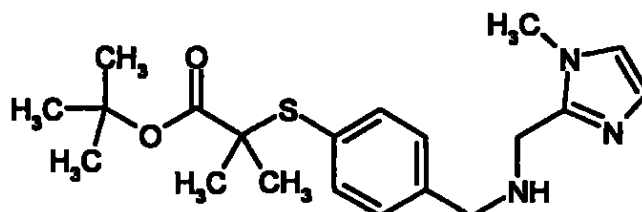
Se colocan 142 mg del compuesto del ejemplo 36A (0,289 mmol) y 76,8 mg
10 de ácido 3-trifluorometilfenilborónico (0,405 mmol) en 5 ml de DME/etanol (4:1). Se
añaden 13,4 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,012 mmol), 79,9 mg de
carbonato de potasio (0,578 mmol) y 1,7 ml de agua. A continuación, se agita la
mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Después de enfriar, se vierte en 10
ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas
15 combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación
a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente:
acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen
130 mg (75% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,23$ min; EM (ESIpos): $m/z = 601$ $[M + H]^+$.

20 Ejemplo 38A

2-Metil-2-({4-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)metil}fenil}tio)-propanoato de *terc*-butilo

218



Se vierten 7,67 g del compuesto del ejemplo 34A (27,24 mmol) en 30 ml de
sosa cáustica 1 N para liberar la base del clorhidrato, se extrae con acetato de
etilo y se seca con sulfato de sodio. A continuación, se retira el disolvente en el
5 evaporador rotativo. Se incorpora la base libre resultante a 10 ml de metanol, se
añaden 3,00 g de 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (27,24 mmol) y se agita
durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, para la formación de la
imina (análisis por TLC). A continuación, se añade 1,031 g de borohidruro de sodio
(27,24 mmol) y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Se retira el
10 disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua.
Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas
combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el
evaporador rotativo. Se efectúa la purificación de residuo mediante cromatografía
en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen
15 10,01 g del compuesto del título (96% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,55$ min; EM (ESIpos): $m/z = 376$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s*, 15H), 2,57 (s a, 1H), 3,35 (s,
3H), 3,67 (s*, 2H), 3,69 (s*, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,41 (d,
2H).

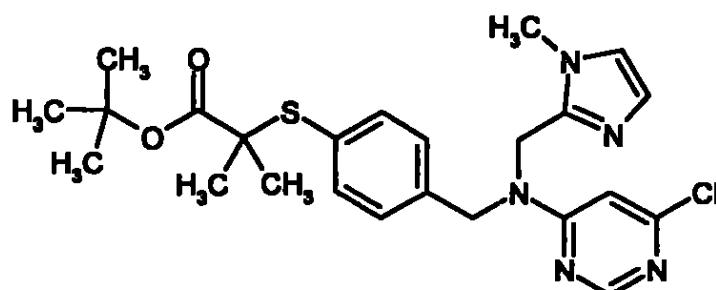
20 Ejemplo 39A

2-[[4-(((6-Cloropirimidin-4-il)[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-metil]-amino)-metil]-fenil]-
tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

218

219

77



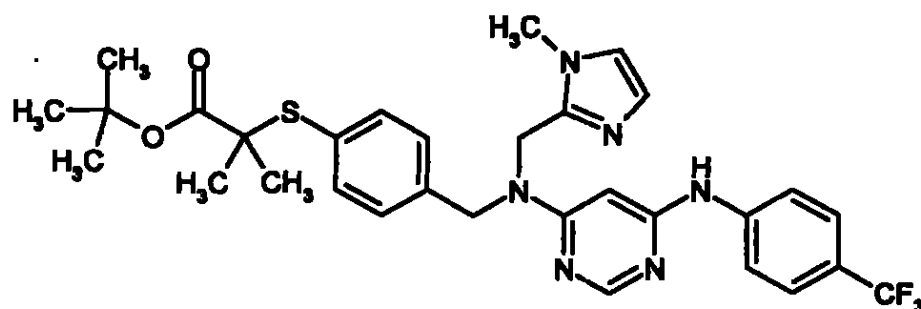
Se colocan 4,00 g del compuesto del ejemplo 38A (10,6 mmol) en 50 ml de 2-propanol y se añaden 2,78 ml de DIEA (2,07 mmol). A continuación, se añade 1,67 g de 4,6-dicloropirimidina (11,18 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a 50°C. Después de enfriar, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo → acetato de etilo/etanol 5:1). Se obtienen 3,90 g del compuesto del título (74% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 488$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 4,85 (s*, 4H), 6,78 (s*, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,07 (s*, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 40A

2-Metil-2-[(4-[[[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil](6-[[4-(trifluorometil)fenil]-amino]pirimidin-4-il)amino]metil]fenil]tio]propanoato de *terc*-butilo



Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 39A (0,307 mmol), 99,0

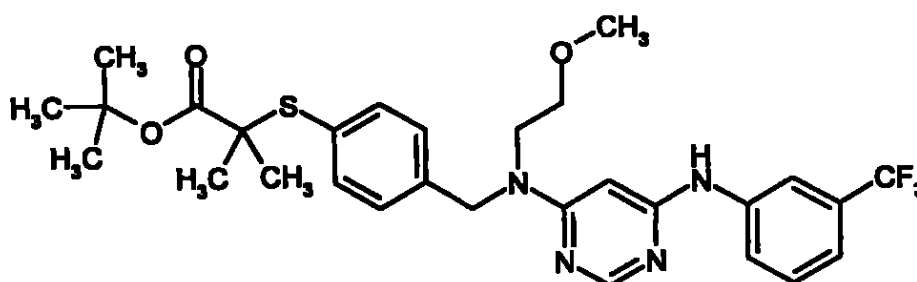
mg de 4-trifluorometilánilina (0,615 mmol) y 12,4 mg de bis(dibencilidenacetón)paladio (0) (0,022 mmol), 18,3 mg de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (0,043 mmol) y 103,5 mg de *tert*-butilato de potasio (0,922 mmol) en 3 ml de dioxano, y se hacen reaccionar durante la noche a 120°C. A continuación, se vierte la mezcla de reacción en agua, se acidifica con ácido acético glacial y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se retira el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 50 mg (25% del teórico), del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 613$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 6,78 (s*, 1H), 7,07 (s*, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

15 **Ejemplo 41A**

2-[(4-[(2-Metoxietil)(6-[(3-(trifluorometil)fenil]amino)pirimidin-4-il]amino)-metil]fenil)tio]-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,332 mmol), 53,5 mg de 3-trifluorometilánilina (0,332 mmol), 3,0 mg de tris(dibencilidenacetón)dipaladio (0) (0,003 mmol), 7,9 mg de dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,017 mmol) y 114,7 mg de carbonato de potasio (0,830 mmol) en 2 ml de *tert*-butanol y se calienta a 200°C durante 2 h, en un horno de microondas. Luego se filtra la mezcla de reacción, se concentra el producto filtrado y se añade agua al residuo. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas

220
221

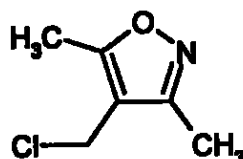
combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. A continuación, se efectúa la purificación del residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 63 mg (33% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 577$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

10 Ejemplo 42A

4-(Clorometil)-3,5-dimetilisoxazol



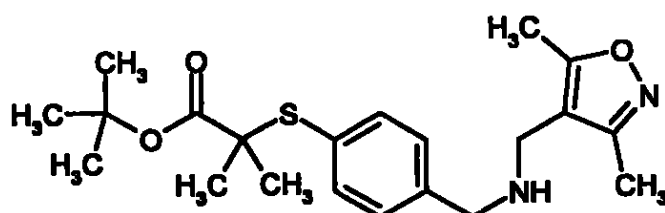
Se colocan 10,0 g de 3,5-dimetilisoxazol (103,0 mmol) en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se añaden 18,5 g de paraformaldehído (615,8 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a 70°C. Después de enfriar, se vierte en 100 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 3,95 g del compuesto del título (24% del teórico).

CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 128$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,68 (s, 2H).

Ejemplo 43A

2-[[4-([(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil]amino)metil]fenil]tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

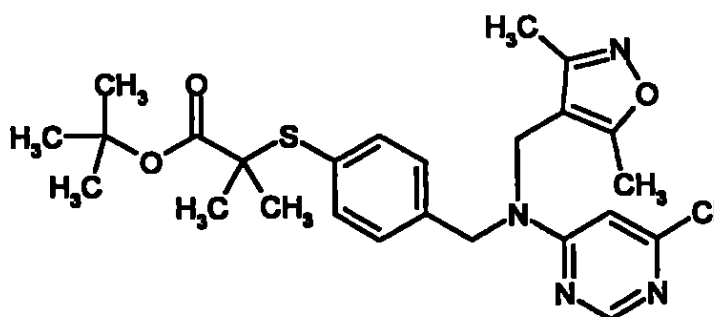


Se colocan 3,07 g del compuesto del ejemplo 34A (9,65 mmol) en 15 ml de DMF y se añaden 3,70 g de trietilamina (26,54 mmol). Después de añadir 0,36 g de TBAI (0,97 mmol) y 1,70 g del compuesto del ejemplo 42A (11,7 mmol), se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se secan con sulfato de sodio las fases orgánicas combinadas y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene 1,29 g del compuesto del título (33% del teórico).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 1,68$ min; EM (ESIpos): $m/z = 391$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 44A

2-[[4-(((6-Cloropirimidin-4-il)[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]amino)metil)-fenil]tio]-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



Se coloca 1,90 g del compuesto del ejemplo 43A (4,87 mmol) en 15 ml de 2-propanol y se añade 1,27 ml de DIEA (7,30 mmol). A continuación, se añade 1,09 g de 4,6-dicloropirimidina (7,30 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriar, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua.

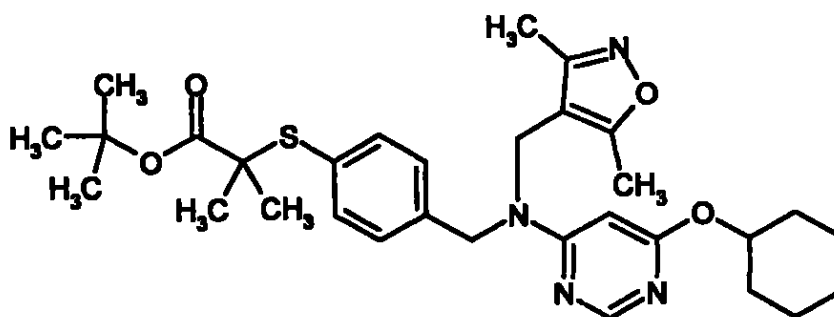
Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano). Se obtienen 2,07 g del compuesto del título (85% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 503$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,89 (s a, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 8,44 (s, 1H).

10 **Ejemplo 45A**

2-[[4-(((6-Ciclohexiloxi)pirimidin-4-il)[3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]amino)-metil]fenil]tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

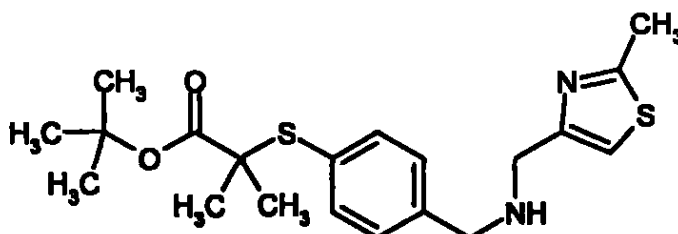


Se colocan 90,0 mg de ciclohexanol (0,895 mmol) en 3 ml de DMSO y se añaden 100 mg de *terc*-butilato de potasio (0,895 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añaden 300 mg del compuesto del ejemplo 44A (0,596 mmol) y entonces se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se reparte entre agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente; 20:80 $\rightarrow$ 95:5). Se obtienen 64 mg (19% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,48$ min; EM (ESIpos): $m/z = 567$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 46A

2-Metil-2-[[4-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino]metil]fenil]tio]-propanoato de *terc*-butilo



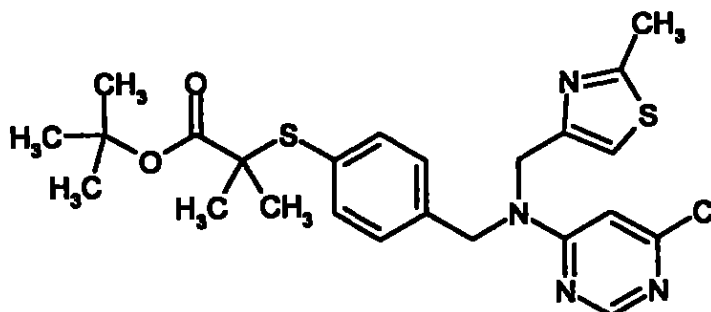
- 5 Se colocan 13,43 g del compuesto del ejemplo 34A (42,5 moles) en 60 ml de DMF y se añaden 22,1 ml de trietilamina (158,4 mmol). Después de añadir 1,56 g de TBAI (4,23 mmol) y 7,00 g de cloruro de 4-clorometil-2-metiltiazolinio (38,02 mmol), se agita la mezcla de reacción durante la noche, a temperatura ambiente. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida, se vierte el residuo en
- 10 agua y luego se ajusta un pH levemente básico con sosa cáustica 1 N. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. La purificación del residuo se efectúa mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 5:1). Se obtienen 7,10 g del
- 15 compuesto del título (39% del teórico).

CL/EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 393$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 Mhz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s*, 15H), 2,62 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

Ejemplo 47A

- 20 2-[[4-[[[(6-Cloropirimidin-4-il)[(2-metil-1,3-triazol-4-il)metil]amino]]metil]-fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



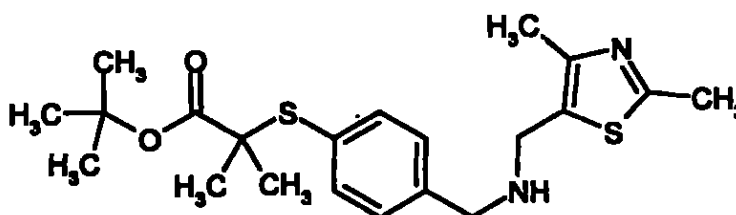
Se colocan 7,10 g del compuesto del ejemplo 46A (16,28 mmol) en 100 ml de 2-propanol y se añaden 4,25 ml de DIEA (24,42 mmol). A continuación, se añaden 2,55 g de 4,6-dicloropirimidina (17,09 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche, a temperatura de reflujo. Después de enfriar, se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 9,0 g del compuesto del título (96% del teórico).

CL/EM /procedimiento 2): $R_t = 3,15$ min; EM (ESIpos): $m/z = 505$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 4,54-5,04 (m, 4H), 6,62-7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 48A

2-[[4-([[(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino)metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Se vierten 2,20 g del compuesto del ejemplo 34A (7,82 mmol) en 30 ml de sosa cáustica 1 N para liberar la base del clorhidrato, se extrae con acetato de

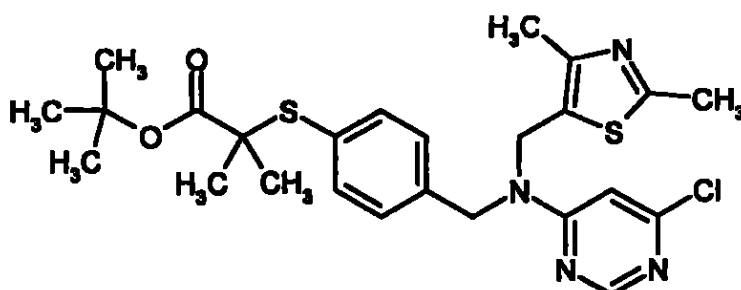
224
226

etilo y se seca con sulfato de sodio. A continuación, se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se vierte la base libre resultante en 15 ml de metanol, se añade 1,10 g de 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbaldehído (7,82 mmol) y se agita durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, para la formación de la imina (análisis por TLC). A continuación, se añaden 296 mg de borohidruro de sodio (7,82 mmol) y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 2,80 g del compuesto del título (86% del teórico), con una pureza del 90% (CL/EM), que se usan en la siguiente etapa sin más purificación.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 407$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 49A

2-[[4-(((6-Cloropirimidin-4-il)[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino)metil)-fenil]tio]-2-metipropanoato de *terc*-butilo



Se colocan 2,80 g del compuesto del ejemplo 48A (6,89 mmol) y 1,08 g de 4,6-dicloropirimidina (7,23 mmol) en 50 ml de 2-propanol y se añade 1,80 ml de DIEA (10,33 mmol). A continuación, se agita la mezcla de reacción durante la noche a 50°C. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se vierte el residuo en agua. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se efectúa la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen

225
227

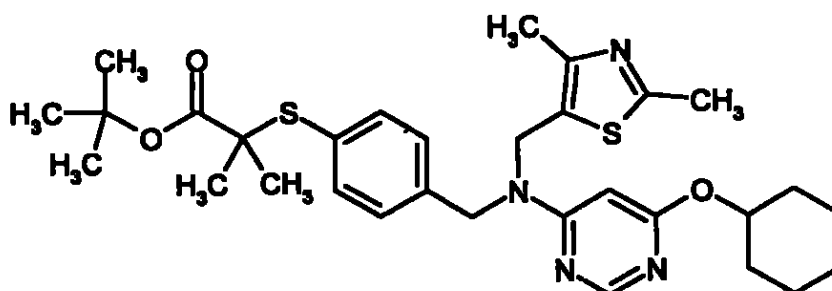
2,39 g del compuesto del título (65% del teórico).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,11$ min; EM (ESIpos): $m/z = 519$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,09 (s, 3H),
2,22 (s, 3H), 4,77 (s a, 2H), 4,89 (s a, 2H), 6,85 (s a, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (d,
5 2H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 50A

2-[[4-([6-(Ciclohexiloxi)pirimidin-4-il][2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-
amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



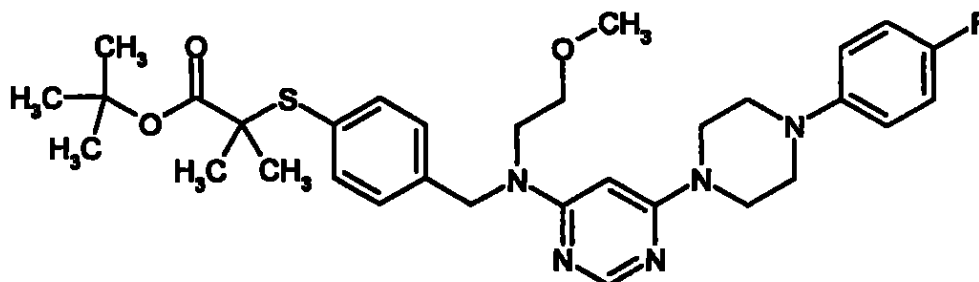
10 Análogamente a la preparación del ejemplo 45A, a partir de 150 mg del
compuesto del ejemplo 49A (0,29 mmol), 43,4 mg de ciclohexanol (0,43 mmol) y
48,9 mg de *terc*-butilato de potasio (0,44 mmol) se obtienen 48 mg del compuesto
del título (29% del teórico).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,55$ min; EM (ESIpos): $m/z = 583$ $[M + H]^+$.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,31 (s,
9H), 1,35 (s, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 4,67 (s a,
2H), 4,85 (s a, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,29 (s,
1H).

Ejemplo 51A

20 2-[[4-[[[6-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il](2-metoxietil)amino]-
metil]fenil]tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



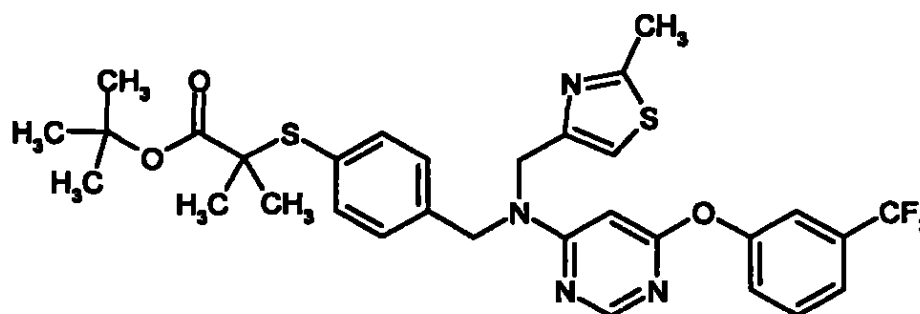
Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,332 mmol), 119,6 mg de 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,664 mmol), 13,4 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,023 mmol), 19,7 mg de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (0,046 mmol) y 111,7 mg de *tert*-butilato de potasio (0,996 mmol) en 3 ml de dioxano y se hacen reaccionar durante la noche a 100°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se retira el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 84 mg (42% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 596$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 3,10 (m, 4H), 3,22 (m, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,66 (s a, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6-94-7,02 (m, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 52A

2-Metil-2-({4-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]{6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-pirimidin-4-il}amino]metil]fenil}tio)propanoato de *tert*-butilo

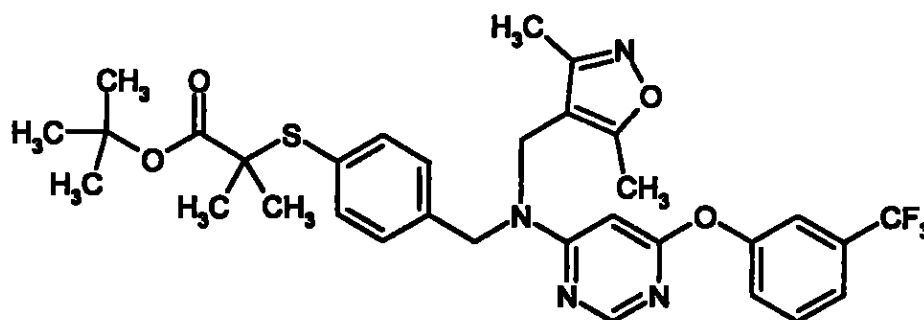


Se hacen reaccionar durante la noche 500 mg del compuesto del ejemplo 47A (0,990 mmol), 160 mg de 3-trifluorometilfenol (0,990 mmol), 273 mg de carbonato de potasio (1,980 mmol) y 118 mg de óxido de cobre (II) (1,485 mmol) en 4 ml de piridina, a 150°C. Se concentra la mezcla de reacción, se vierte el residuo en acetato de etilo y luego se filtra a través de una columna corta de gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente. Después de concentrar el producto filtrado, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 400 mg (64% del teórico) del compuesto del título.

- 10 CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,40$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 631$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 4,45-5,15 (m, 4H), 6,31 (s a, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,57-7,68 (m, 2H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 53A

- 15 2-({4-[[[(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil](6-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-4-il)amino]metil]fenil}tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



- Se hacen reaccionar durante la noche 150 mg del compuesto del ejemplo 44A (0,250 mmol), 41 mg de 3-trifluorometilfenol (0,250 mmol), 69 mg de carbonato de potasio (0,501 mmol) y 30 mg de óxido de cobre (II) (0,376 mmol) en 3 ml de piridina, a 150°C. Se concentra la mezcla de reacción, se vierte el residuo en acetato de etilo y luego se filtra a través de una columna corta de gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente. Después de concentrar el producto filtrado, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con

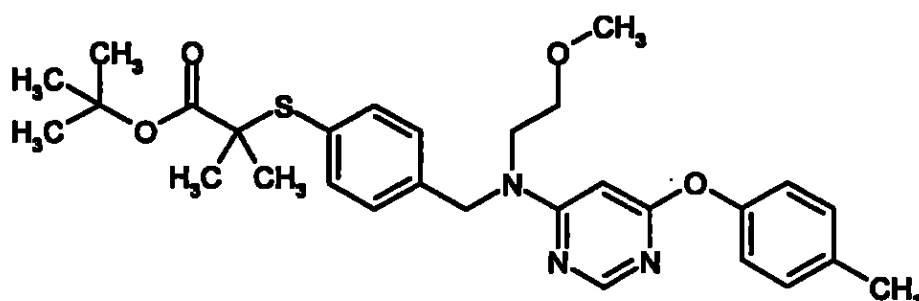
ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 80 mg (51% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 629$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 2,10 (s, 3H),
5 2,23 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,38-7,55 (m, 6H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 54A

2-[[4-(((2-Metoxietil)[6-(4-metilfenoxi)pirimidin-4-il]amino)metil)fenil]-tio]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



10

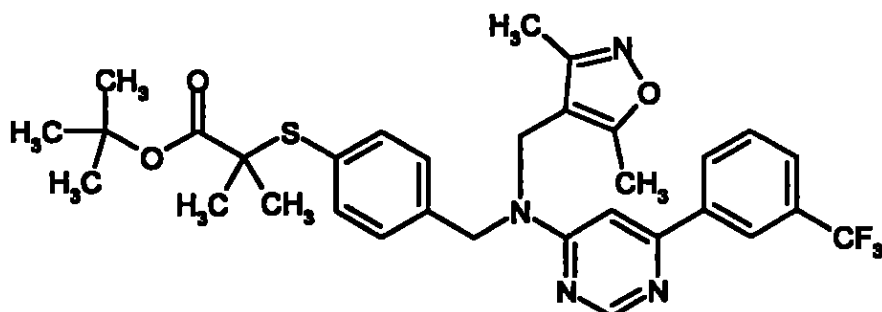
Se hacen reaccionar durante la noche 1500 mg del compuesto del ejemplo 9A (3,31 mmol), 359 mg de 4-metilfenol (3,31 mmol), 917 mg de carbonato de potasio (6,64 mmol) y 396 mg de óxido de cobre (II) (4,98 mmol) en 10 ml de piridina, a 150°C. Se concentra la mezcla de reacción, se vierte el residuo en
15 acetato de etilo y luego se filtra a través de una columna corta de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Después de concentrar el producto filtrado, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 950 mg (52% del teórico) del compuesto del título.

20 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 524$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,70 (s a, 2H), 4,80 (s a, 2H), 6,02 (s a, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,19 (t*, 4H), 7,41 (d, 2H), 8,18 (s, 1H).

Ejemplo 55A

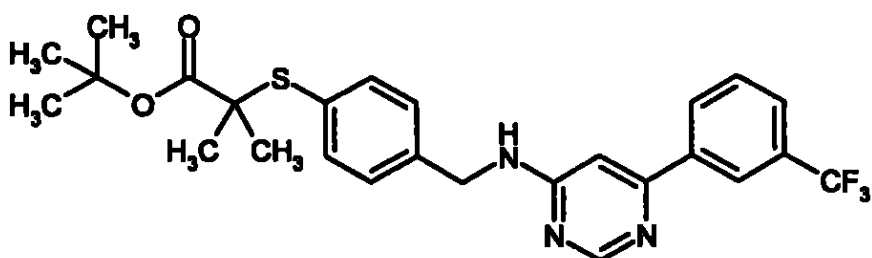
2-((4-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil){6-[3-trifluorometil]fenil}-pirimidin-4-il)amino)metil]fenil}tio)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



- Se colocan 150 mg del compuesto del ejemplo 44A (0,250 mmol) y 66,6 mg de ácido 3-trifluorometilfenilborónico (0,351 mmol) en 5 ml de DME/etanol (4:1). Después de añadir 11,6 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,010 mmol) y 69,2 mg de carbonato de potasio (0,501 mmol), se añade 1,7 ml de agua. A continuación, se agita la mezcla de reacción durante la noche a 90°C. Después de enfriar, se diluye la mezcla con 10 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se retira el disolvente por destilación a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 44 mg (29% del teórico) del compuesto del título.
- 15 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 613$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,41 (d*, 3H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,35-8,45 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

Ejemplo 56A

- 20 2-Metil-2-((4-((6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino)metil]fenil}-tio)propanoato de *terc*-butilo

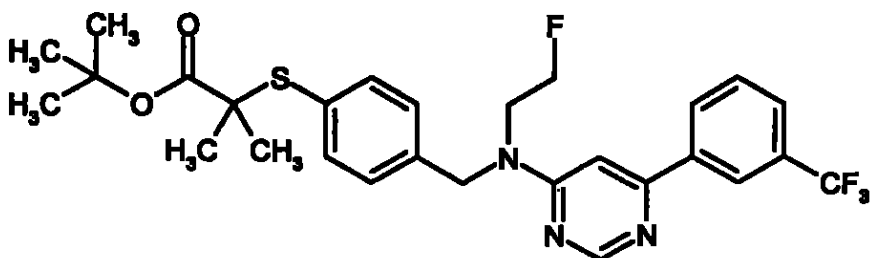


Se disuelven 3,25 g del compuesto del ejemplo 7A (8,25 mmol), 2,19 g de ácido 3-trifluorometilfenilborónico (11,55 mmol), 2,28 g de carbonato de potasio (16,5 mmol) y 381 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,330 mmol) en 75 ml de DME/etanol (4:1) y se añaden 25 ml de agua. A continuación, se agita la mezcla a reflujo durante la noche. Después se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se obtienen 3,50 g (78% del teórico) del compuesto del título, con una pureza del 92% (CL/EM).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 504$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 57A

2-((4-(((2-Fluoroetil){6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il}amino)metil]-fenil}tio)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



Se colocan 150 mg del compuesto del ejemplo 56A (0,274 mmol) en 3 ml de DMF absoluta, se añaden 11,0 mg de hidruro de sodio (0,274 mmol), dispersión al 60% en aceite mineral) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 52,2 mg de 1-bromo-2-fluoroetano (0,411 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se efectúa directamente la purificación mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 $\rightarrow$ 95:5). Se obtienen 87 mg (55% del teórico) del compuesto del título.

237
233

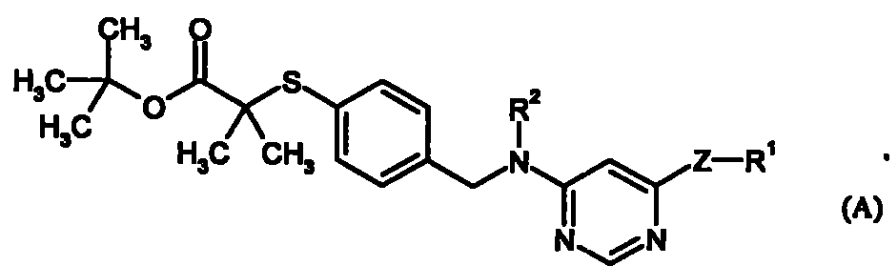
CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,32$ min; EM (ESIpos): $m/z = 550$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 4,01 (d, 2H), 4,68 (dt, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,22-7,48 (s a, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,64 (s, 1H).

- 5 Los compuestos 58A-87A, de fórmula general (A), expuestos en la siguiente tabla 2, se obtienen análogamente a los ejemplos descritos precedentemente del mismo modo que los productos intermedios que se necesitan para la síntesis:

232
234

Tabla 2



Ejemplo N°	Síntesis análoga al la del ejemplo N° (del ejemplo N°)	R ²	R ¹ -Z	Rendi- miento [% del teórico]	EM: m/z [M+ H] ⁺	R _t [min] (Proce- dimiento CL/EM)
58A	45A(9A)	2- metoxietilo	4-trifluorometil- ciclohexiloxi	49	584	3,43 (2)
59A	45A (44A)	(3,5-dimetil- isoxazol-4- il)-metilo	<i>trans</i> -4-metoxi- ciclohexiloxi	24	597	3,11 (1)
60A	45A (44A)	(3,5-dimetil- isoxazol-4- il)-metilo	<i>trans</i> -4-metil- ciclohexiloxi	21	581	3,58 (3)
61A	45A (49A)	(2,4-dimetil- 1,3-tiazol-5- il)metilo	<i>trans</i> -4-metil- ciclohexiloxi	27	597	3,63 (2)
62A	45A (49A)	(2,4-dimetil- 1,3-tiazol-5- il)-metilo	<i>trans</i> -4-metoxi- ciclohexiloxi	24	613	3,26 (2)
63A	52A (9A)	2- metoxietilo	4-trifluorometil) fenoxi	25	578	3,25 (1)
64A	52A (47A)	2-metil-1,3- tiazol-4-il) metilo	4-(trifluorometil) fenoxi	22	631	3,27 (1)
65A	45A (38A)	(1,3-tiazol-2- il)metilo	4-metilfenoxi	18	563	3,28 (2)
66A	52A (39A)	(1-metil-1 <i>H</i> - Imidazol-2- il)-metilo	3-(trifluorometil) fenoxi	55	614	2,28 (3)

223
235

67A	52A (39A)	(1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo	4-(trifluorometil)fenoxi	34	614	2,29 (3)
68A	52A (9A)	2-metoxietilo	3-(trifluorometil)fenoxi	43	378	3,39 (2)
69A	52A (39A)	(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)metilo	4-metilfenoxi	24	575	3,33 (3)
70A	52A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-(trifluorometil)fenoxi	32	645	3,39 (2)
71A	52A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4-(trifluorometil)fenoxi	31	645	3,40 (3)
72A	52A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3,4-difluorofenoxi	53	613	3,14 (1)
73A	53A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3,5-difluorofenoxi	66	613	3,18 (1)
74A	52A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-clorofenoxi	53	611	3,22 (1)
75A	52A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-metilfenoxi	95	591	3,33 (3)
76A	55A* (9A)	2-metoxietilo	4-(trifluorometil)fenilo	69	562	3,28 (2)
77A	35A* (9A)	2-metoxietilo	4-(trifluorometoxi)fenilo	77	578	3,16 (1)
78A	55A* (9A)	2-metoxietilo	3-(trifluorometoxi)fenilo	58	578	3,20 (1)
79A	55A* (9A)	2-metoxietilo	4-fluor-3-metilfenilo	76	526	2,94 (1)
80A	55A (47A)	(2-metil-1,3-	3-(trifluorometil)	63	615	3,42

		tiazol-4-il)metilo	fenilo			(3)
81A	55A (47A)	(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilo	4-(trifluorometil)fenilo	38	615	3,27 (1)
82A	55A (39A)	(1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo	3-(trifluorometil)fenilo	65	598	2,04 (1)
83A	55A (39A)	(1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo	4-(trifluorometil)fenilo	58	598	2,22 (2)
84A	55A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4-(trifluorometil)fenilo	52	629	3,40 (2)
85A	55A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-(trifluorometil)fenilo	50	629	3,40 (2)
86A	55A (49A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4- metilfenilo	66	575	3,00 (2)
87A	57A (56A)	Ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo	20	558	3,43 (3)

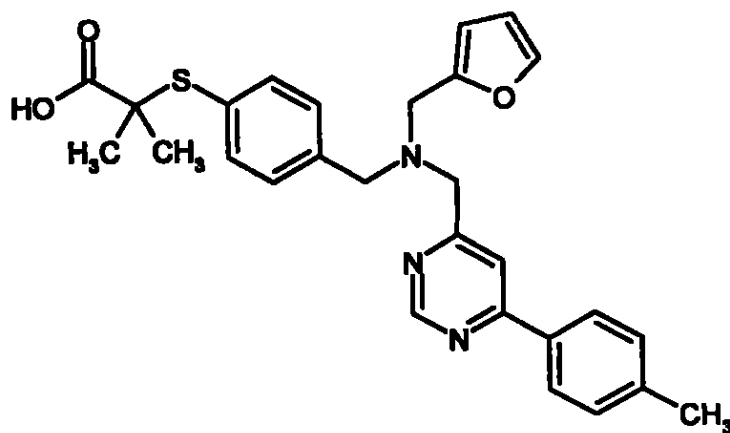
* Microonda simple, 140°C, 1h.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Ácido 2-({4-[[[(2-furilmetil){[6-(4-metilfenil)-pirimidin-4-il]-metil]-amino)metil]-fenil}-

5 tio)-2-metilpropanoico



235
237

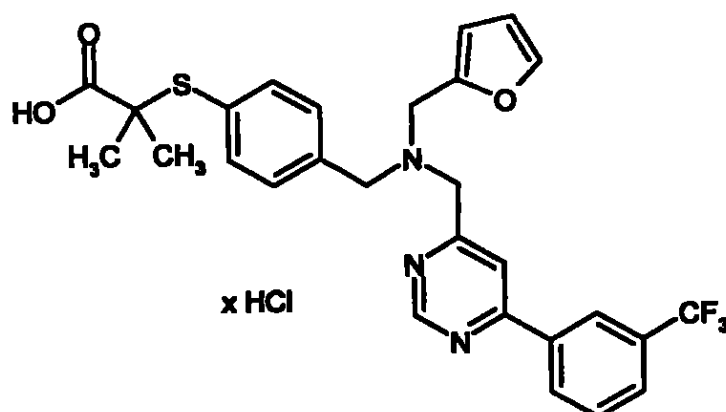
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 66 mg del compuesto del ejemplo 3A (0,12 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano, a temperatura ambiente. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 20 mg (31% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento1): $R_t = 2,52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 488$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,73 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 7,36-7,42 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 8,01-8,07 (m, 3H), 9,08 (d, 1H), 12,56 (s a, 1H).

Ejemplo 2

Clorhidrato de ácido 2-({4-[(2-furilmetil){[6-(3-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]metil}amino)metil]fenil}tio)-2-metilpropanoico



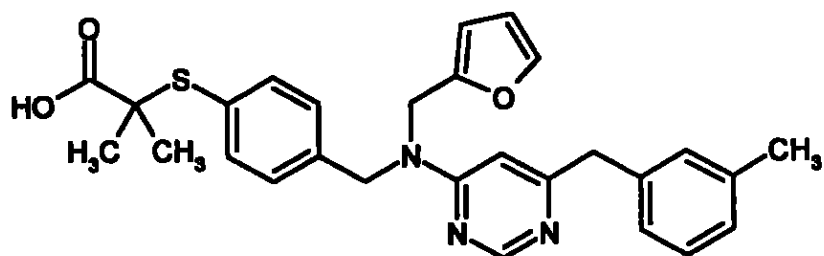
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 60 mg del compuesto del ejemplo 5A (0,12 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío. Se obtienen 53 mg (91% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 542$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 3,77 (s, 4H), 3,84 (s, 2H), 6-35-6,40 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42-8,47 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 12,57 (s a, 1H).

Ejemplo 3

Ácido 2-[[4-((2-furilmetil)[6-(3-metilbencil)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio}-2-metilpropanoico

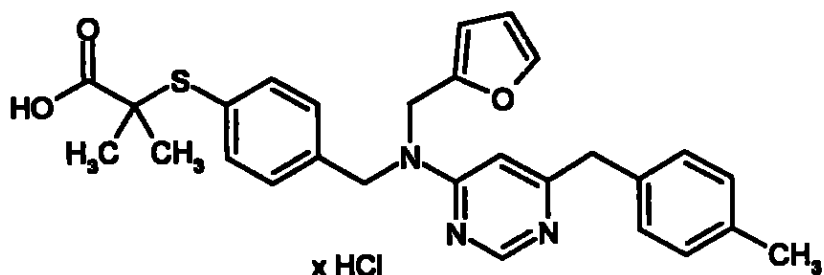


A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 96 mg del compuesto del ejemplo 10A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, a continuación, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 51 mg (55% del teórico) del compuesto del título.

- 10 CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,15$ min; EM (ESIpos): $m/z = 488 [M + H]^+$.
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,78 (s a, 4H), 6,28 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,96-7,05 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H).

Ejemplo 4

- 15 Clorhidrato de ácido 2-[[4-((2-furilmetil)[6-(4-metilbencil)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio}-2-metilpropanoico



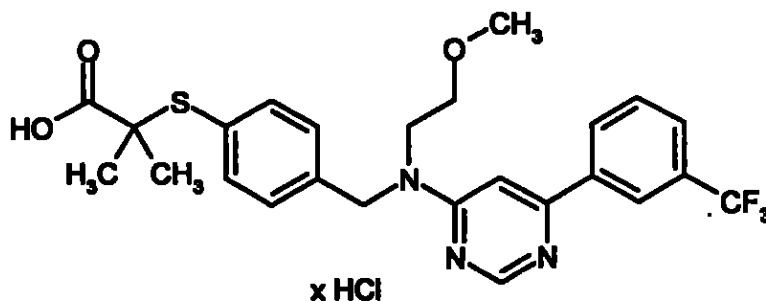
- A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 106 mg del compuesto del ejemplo 11A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 96 mg (94% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,21$ min; EM (ESIpos): $m/z = 488$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,99 (s a, 2H), 4,97 (s a, 4H), 6,10 (s*, 2H), 6,87-7,34 (m, 7H), 7,36 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,61 (s a, 1H).

5 Ejemplo 5

Clorhidrato de ácido 2-((4-(((2-metoxietil){6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino)metil}fenil)tio)-2-metilpropanoico



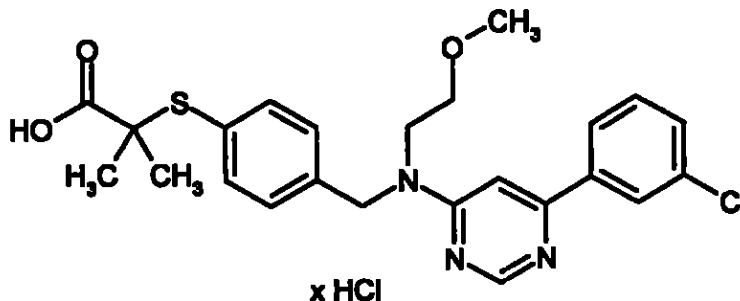
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 100 mg del compuesto del ejemplo 12A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 94 mg (95% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,61$ min; EM (ESIpos): $m/z = 506$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,40-3,61 (m, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,21-7,45 (s a, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,64 (s, 1H), 12,58 (s a, 1H).

Ejemplo 6

Clorhidrato de ácido 2-((4-(((6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il)(2-metoxietil)amino)metil}fenil)tio)-2-metilpropanoico



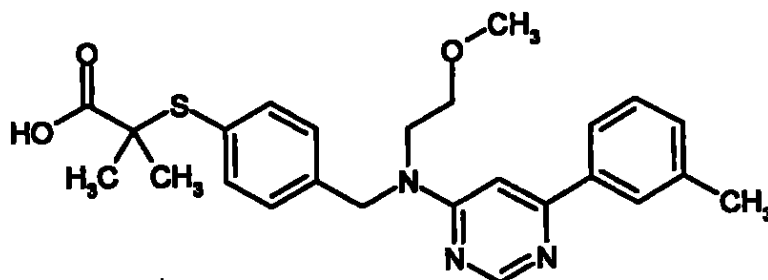
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 100 mg del compuesto del ejemplo 13A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 96 mg (98% del teórico) del compuesto del título.

5 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,34$ min; EM (ESIpos): $m/z = 472$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,24-3,84 (m, 2H), 3,92 (s a, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,85-8,20 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 7

10 Ácido 2-[(4-[[[6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il](2-metoxietil)amino]metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico



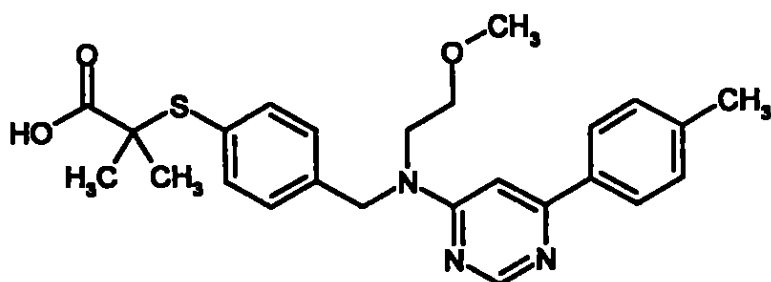
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 129 mg del compuesto del ejemplo 14A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 $\rightarrow$ 95:5). Se obtienen 100 mg (81% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,09$ min; EM (ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,13 (s a, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,76-7,90 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 12,56 (s a, 1H).

Ejemplo 8

25 Ácido 2-[4-((2-metoxietil)[6-(4-metilfenil)pirimidin-4-il]amino)metil]tio]-2-metilpropanoico



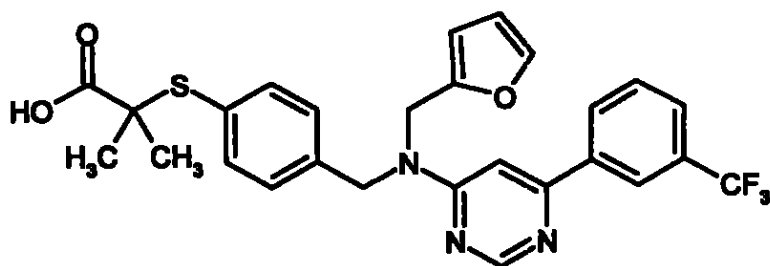
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 154 mg del compuesto del ejemplo 15A (0,30 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Se obtienen 60 mg (40% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,11 (s a, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 12,57 (s a, 1H).

Ejemplo 9

Clorhidrato de ácido 2-({4-[(2-furilmetil)(6-[3-trifluorometil]fenil)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil}tio)-2-metilpropanoico



15 x HCl

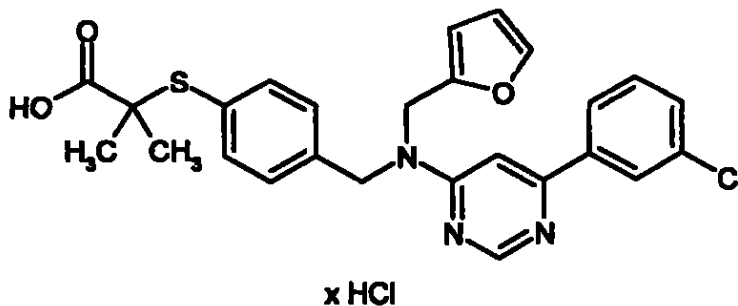
A 50°C, durante 3 h se agitan 106 mg del compuesto del ejemplo 16A (0,18 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 86 mg (84% del teórico) del compuesto del título.

20 CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 528$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,88-5,01 (m, 4H), 6,37-6,42 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,27-7,87 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,73 (s, 1H), 12,60 (s a, 1H).

Ejemplo 10

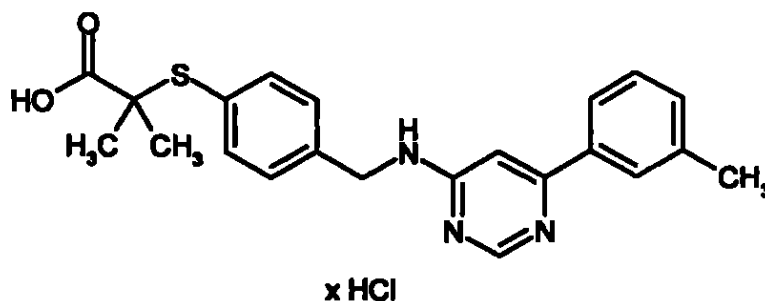
- 5 Clorhidrato de ácido 2-({4-[(2-furilmetil){6-[3-(clorometil)fenil]pirimidin-4-il]amino}metil}fenil)tio)-2-metilpropanoico



- A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 80 mg del compuesto del ejemplo 17A (0,15 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 64 mg (81% del teórico) del compuesto del título.
- 10 CL/EM (procedimiento 1): R_t = 2,57 min; EM (ESIpos): m/z = 494 $[M + H]^+$.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,89 (s a, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,38 (s*, 2H), 7,11-7,56 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,49-7,60 (m, 3H), 8,05 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,58 (s a, 1H).
- 15

Ejemplo 11

- Clorhidrato de ácido 2-metil-2-([4-([6-(3-metilfenil)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil)tio}propanoico



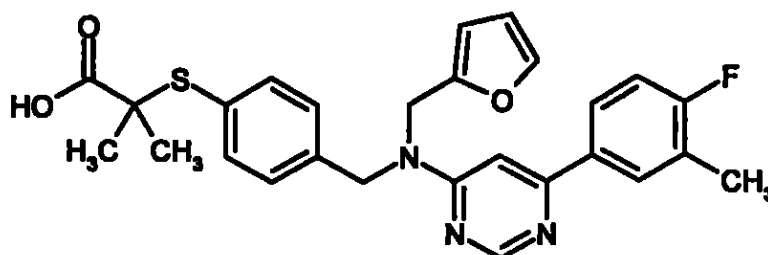
- 20 A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 150 mg del compuesto

del ejemplo 18A (0,33 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y, se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 140 mg (88% del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 394$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 4,76 (d, 2H), 7,08 (s a, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41-7,54 (m, 4H), 7,64-7,65 (m, 2H), 8,77 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 12,60 (s a, 1H).

Ejemplo 12

- 10 Ácido 2-[(4-[[[6-(4-flúor-3-metilfenil)pirimidin-4-il](2-furilmetil)amino]metil]-fenil)-tio]-2-metilpropanoico



- A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 67 mg del compuesto del ejemplo 19A (0,12 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 $\rightarrow$ 95:5). Se obtienen 18 mg (28% del teórico) del compuesto del título.

- CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 492$ $[M + H]^+$.
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,88 (s a, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,38 (s*, 2H), 7,19-7,45 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,58 (s a, 1H).

- Los ejemplos de realización 13-16, expuestos en la siguiente tabla 3, se obtienen a partir de los correspondientes compuestos de partida (ejemplos 20A-23A), de manera análoga a los ejemplos descritos precedentemente.

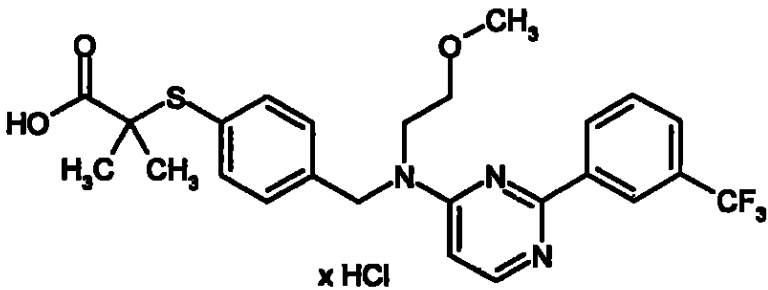
242
244

Tabla 3

Ejemplo Nº	Estructura	Rendi- miento [% del teórico]	EM: m/z [M + H] ⁺	R _t [min] (Procedi- miento CL/EM)
13		96	474	2,40 (2)
14		71	474	2,24 (3)
15		87	474	2,37 (2)
16		89	470	2,11 (1)

Ejemplo 17

Clorhidrato de ácido 2-((4-(((2-metoxietil){2-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino)metil]fenil)tio)-2-metilpropanoico



5

A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 110 mg del compuesto del ejemplo 25A (0,20 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el

243
245

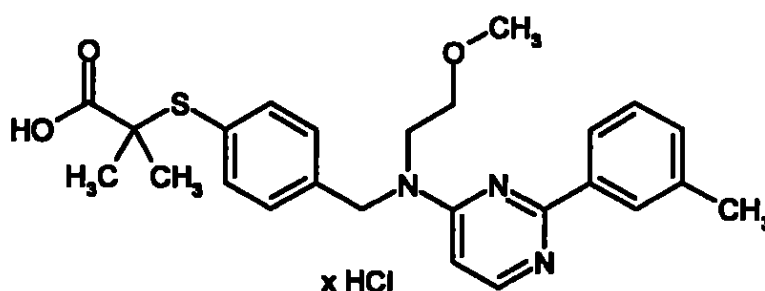
residuo al alto vacío. Se obtienen 100 mg (90% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,43$ min; EM (ESIpos): $m/z = 506$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,69 (m, 2H),
5 3,84 y 4,07 (2 s a, 2H), 4,95 y 5,10 (2 s a, 2H), 6,82 y 7,10 (2 s a, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 8,24-8,68 (m, 3H).

Ejemplo 18

Clorhidrato de ácido 2-((4-(((2-metoxietil){2-[3-metilfenil]pirimidin-4-il)amino)metil]fenil)tio)-2-metilpropanoico



10

A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 81 mg del compuesto del ejemplo 26A (0,19 mmol), en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 81 mg (86% del teórico) del compuesto del título.

15 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,04$ min; EM (ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.

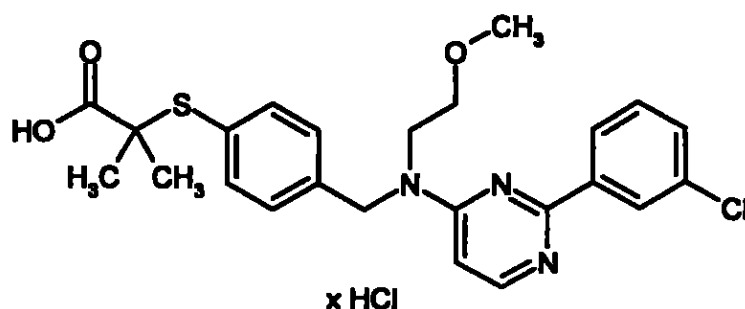
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s a, 6H), 2,38 (s a, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,85 y 4,10 (2 s a, 2H), 5,00 y 5,14 (2 s a, 2H), 6,89 y 7,15 (2 s a, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,39-7,55 (m, 4H), 7,92 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H).

20 Ejemplo 19

Clorhidrato de ácido 2-((4-(((2-metoxietil){2-[3-clorofenil]pirimidin-4-il)amino)metil]fenil)tio)-2-metilpropanoico

244
246

104



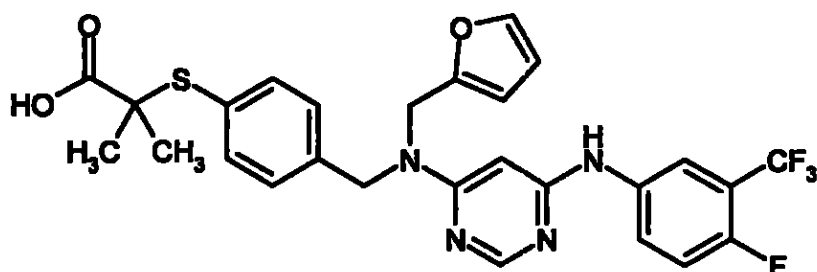
A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 78 mg del compuesto del ejemplo 27A (0,19 mmol) en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 64 mg (85% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,25$ min; EM (ESIpos); $m/z = 472$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (2, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (s a, 2H), 3,75 y 4,00 (2 a s, 2H), 4,78-5,10 (m, 2H), 6,68 y 6,94 (2 s a, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,53 (s a, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,04-8,42 (m, 3H), 12,58 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 20**

Ácido 2-[(4-[(6-[(4-flúor-3-(trifluorometil)fenil]amino)pirimidin-4-il](2-furilmetil)amino]metil}fenil)tio]-2metilpropanoico



Al compuesto del ejemplo 6A (47 mg, 0,1 mmol) en DMF (800 μ l), se añaden trietilamina (40 μ l) y 4-flúor-3-(trifluorometil)anilina (36 mg, 0,2 mmol). Se calienta durante 16 h a 100°C, luego se filtra la disolución y se evapora hasta sequedad. Se añade ácido trifluoroacético (200 μ l) y se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Se añade DMF y se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 2,3 mg (4% del teórico) del compuesto del título.

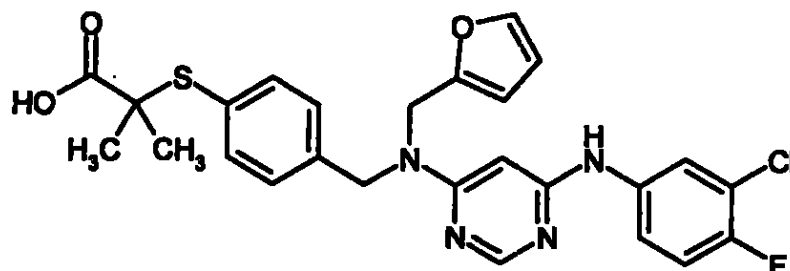
CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 2,13$ min; EM (ESIpos); $m/z = 562$ $[M + H]^+$.

245
247

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 6H), 4,6 (m a, 4H), 5,9 (s, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 12,6 (s a, 1H).

Ejemplo 21

- 5 Ácido 2-[(4-[[[6(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirimidin-4-il](2-furilmetil)amino]-metil)-fenil]-tio]-2-metilpropanoico



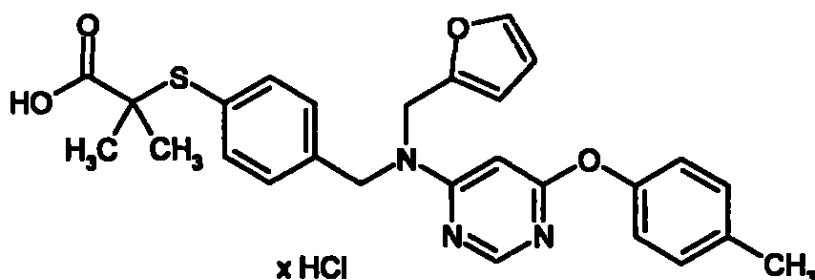
- Al compuesto del ejemplo 6A (47 mg, 0,1 mmol) en DMF (800 μl), se añaden trietilamina (40 μl) y 4-flúor-3-cloroanilina (36 mg, 0,2 mmol). Se calienta durante 16 h a 100°C, luego se filtra la disolución y se evapora hasta sequedad. Se añade ácido trifluoroacético (200 μl) y se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Se añade DMF y se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 3,1 mg (5% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 4): R_t = 2,27 min; EM (ESIpos): m/z = 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,32 (s, 6H), 4,6 (m a, 4H), 5,9 (s, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,3 (s, 1H).

Ejemplo 22

- Clorhidrato de ácido 2-[[4-([[(2-furilmetil)[6-(4-metilfenoxi)pirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio]-2-metilpropanoico

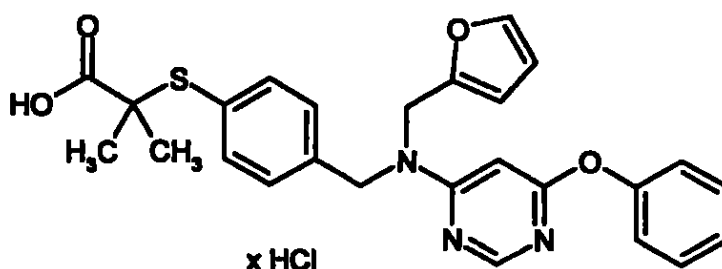


A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 50 mg del compuesto del ejemplo 28A (0,1 mmol), en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 48 mg (88% del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 490$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,80 (s a, 4H), 6,14 (s a, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 23

- 10 Clorhidrato de ácido 2-[[4-(((2-furilmetil)[6-fenoxipirimidin-4-il]amino)metil)fenil]tio]-2-metilpropanoico

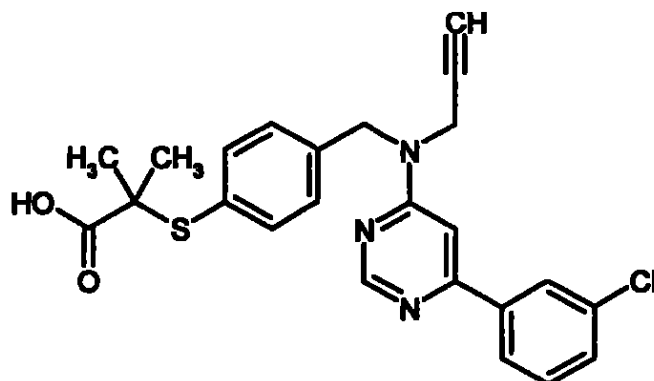


- A temperatura ambiente, durante la noche, se agitan 30 mg del compuesto del ejemplo 29A (0,1 mmol), en 5 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se retira el disolvente por destilación al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 35 mg (85% del teórico), del compuesto del título, con una pureza del 80%.

- CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 476$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 4,65-4,90 (m a, 4H), 6,18 (m a, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 7-14-7,28 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 24

Ácido 2-[[4-[[[6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il](prop-2-in-1-il)amino]metil]fenil]-tio]-2-metilpropanoico



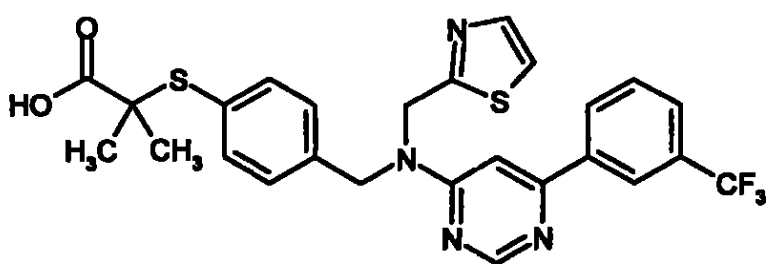
Se colocan 62 mg del compuesto del ejemplo 32A (0,12 mmol) en 3 ml de diclorometano y, a continuación, se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético, enfriando con hielo. Después de agitar durante una hora, se retira el disolvente por destilación al vacío, se vierte el residuo en disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato de sodio, se retira el disolvente al vacío y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 50 mg (91% del teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 452$ $[M + H]^+$.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 3,22 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H).

Ejemplo 25

15 Ácido 2-metil-2-({4-[[[(1,3-tiazol-4-ilmetil){6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]amino)metil]fenil]tio}propanoico



Se colocan 130 mg del compuesto del ejemplo 37A (0,216 mmol) en 2 ml de diclorometano y se añade 1 ml de TFA. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotativo. Se vierte el residuo en acetato de etilo y en primer lugar, se lava con una disolución al 20% de

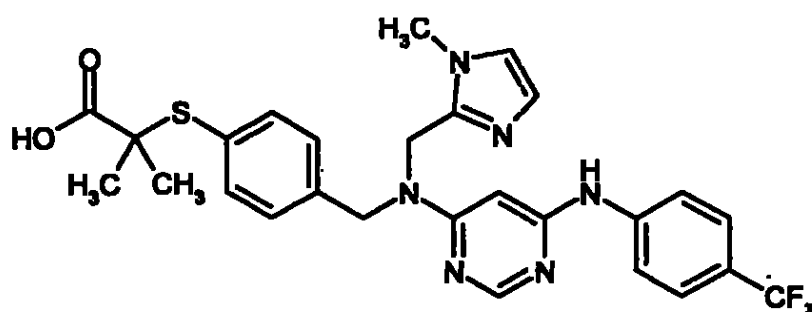
acetato de sodio y luego se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se obtienen 101,4 mg del compuesto del título (86% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,59$ min; (EM (ESIpos): $m/z = 545$ $[M + H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 5,04 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

Ejemplo 26

Ácido 2-metil-2-[(4-[[[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil](6-[[4-(trifluorometil)-fenil]-amino]-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-fenil)-tio]propanoico



- 15 Se colocan 50 mg del compuesto del ejemplo 40A (0,082 mmol) en 2 ml de diclorometano y se añade 1 ml de TFA. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotativo. Se vierte el residuo en acetato de etilo y en primer lugar, se lava con una disolución al 20% de acetato de sodio y luego se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se obtienen 40 mg del compuesto del título (88% del teórico).

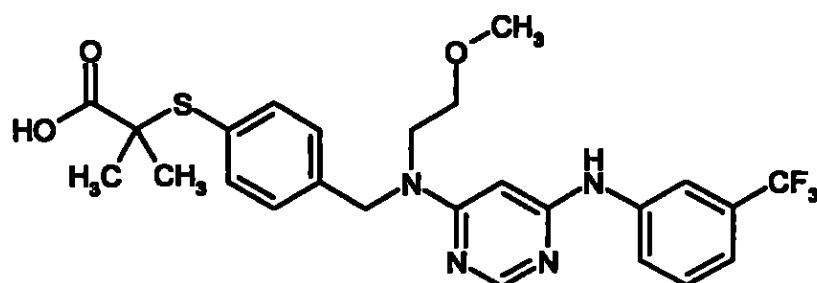
CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 557$ $[M + H]^+$.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,95 (s*, 1H), 7,07-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 27

Ácido 2-[(4-[(2-metoxietil)(6-[[3-trifluorometil]fenil]amino)pirimidin-4-il)-amino]metil]-

fenil)tio]-2-metilpropanoico

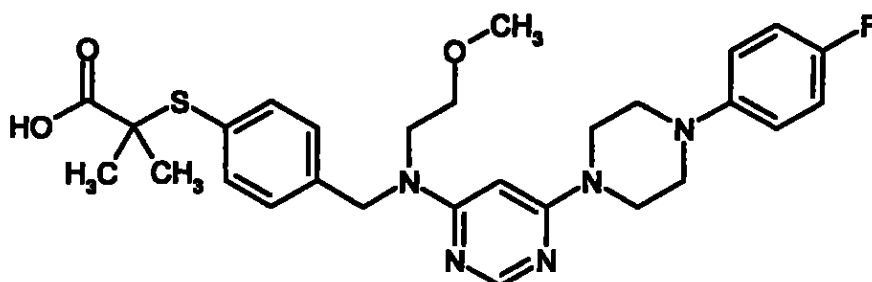


Se colocan 68 mg del compuesto del ejemplo 41A (0,118 mmol) en 3 ml de diclorometano y se añaden 3 ml de TFA. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotativo. Se vierte el residuo en disolución concentrada de bicarbonato de sodio y luego se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se obtienen 50 mg del compuesto del título (81% del teórico).

- 10 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 521$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,66 (s a, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H).

Ejemplo 28

- 15 Ácido 2-[(4-[(6[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il)(2-metoxietil)-amino]-metil]-fenil)-tio]-2-metilpropanoico



- Se colocan 84 mg del compuesto del ejemplo 51A (0,141 mmol) en 2 ml de diclorometano y se añade 1 ml de TFA. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotativo. Se vierte el residuo en acetato de etilo y en primer lugar, se lava con una disolución al 20% de

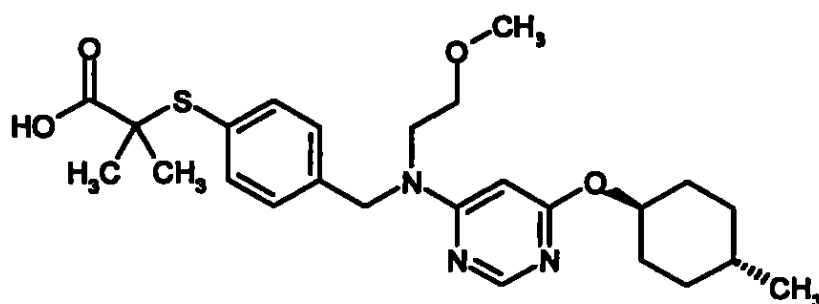
acetato de sodio y luego se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación, se seca con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se obtienen 70 mg del compuesto del título (90% del teórico).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,20$ min; EM (ESIpos): $m/z = 540$ $[M + H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 3,09 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,56-3,72 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 29

- 10 Ácido 2-({4-[(2-metoxietil)(6-[(*trans*-4-metilciclohexil)oxi]pirimidin-4-il)amino)metil]fenil}tio)-2-metilpropanoico



- Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 9A (0,332 mmol) y 45,5 mg de *trans*-4-metilciclohexanol (0,398 mmol) en 2 ml de DMSO. A continuación, se añaden 74,5 mg de *terc*-butilato de potasio (0,664 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: 20
20 acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80 → 95:5). Además del éster *terc*-butílico correspondiente (19,2 mg, 11% del teórico), se aíslan 32 mg del compuesto del título (20% del teórico).

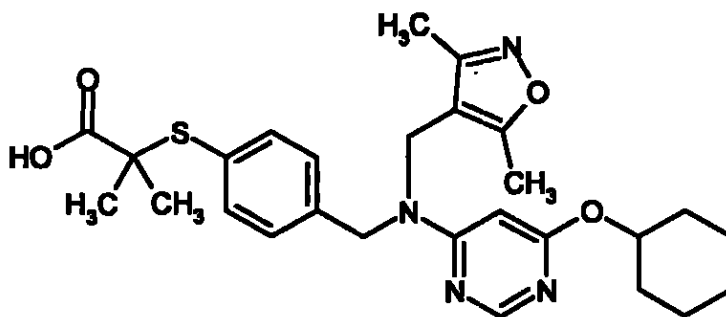
CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,96$ min; EM (ESIpos): $m/z = 474$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 1,08 (dq, 2H), 1,25-1,38 (m,

3H), 1,35 (s, 6H), 1,69 (d, 2H), 1,98 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,66 (s a, 2H) 4,78 (s a, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,80 (s a, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 30

- 5 Ácido 2-[[4-({[6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-il] [(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-amino}-metil)-fenil]-tio]-2-metilpropanoico



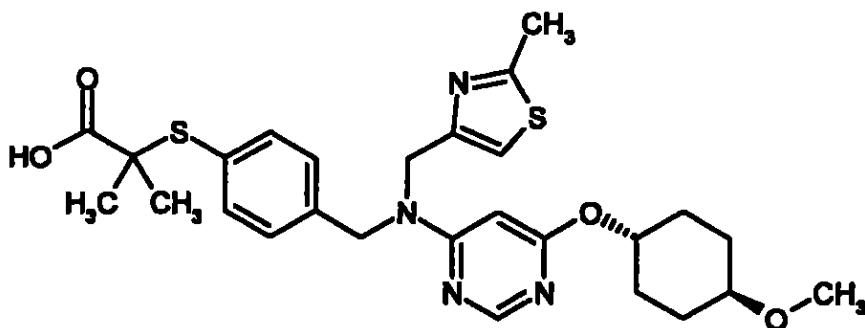
- 10 Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 63,0 mg del compuesto del ejemplo 45A (111 mmol) se obtienen 56 mg del compuesto del título (99% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 511$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,15-1,44 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,52 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 8,29 (s, 1H).

- 15 **Ejemplo 31**

Ácido 2-[[4-({[6-({[*trans*-4-metoxiciclohexil]oxi]pirimidin-4-il)] [(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-amino}metil)fenil]tio]-2-metilpropanoico



- 20 A 270 mg de *trans*-4-metoxiciclohexanol (2,08 mmol; obtenido a partir de la mezcla *cis/trans*, mediante el monoftalato: D. S. Noyce, G. L. Woo, B. R. Thomas,

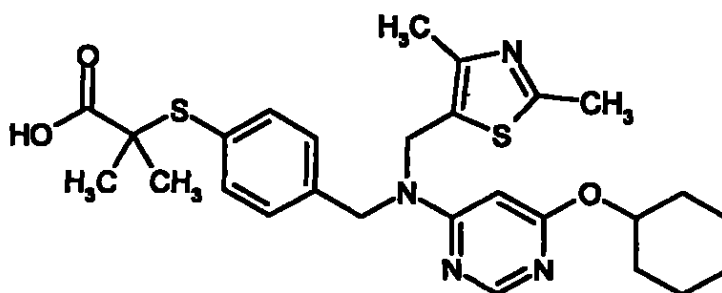
J. Org. Chem. **25** (1960), 260-262) se añaden 233 mg de *terc*-butilato de potasio (2,08 mmol) y se agita durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 700 mg del compuesto del ejemplo 47A (1,39 mmol) y después se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se reparte entre
5 agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se retira el disolvente en el evaporador rotativo. Se vierte el residuo directamente en 10 ml de diclorometano, sin otro tratamiento, y se añaden 5 ml de TFA. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se
10 vierte el residuo en acetato de etilo. Se lava con una disolución al 20% de acetato de sodio y con disolución concentrada de cloruro de sodio. Se retira el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, con ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 20:80: → 95:5). Además del éster *terc*-butilico correspondiente, se obtienen 160 mg (22% del teórico) del
15 compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,53$ min; EM (ESIpos): $m/z = 543$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]) 1,22-1,46 (m, 4H), 1,36 (s, 6H), 1,94 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 4,72 (s a, 2H), 4,79-5,01 (m, 3H), 5,91 (s a, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 12,60 (s a, 1H).

20 Ejemplo 32

Ácido 2-[[4-({[6-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-il][(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-amino}-metil)-fenil]-tio]-2-metilpropanoico



Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 48,0 mg del
25 compuesto del ejemplo 50A (0,111 mmol) se obtienen 34 mg del compuesto del

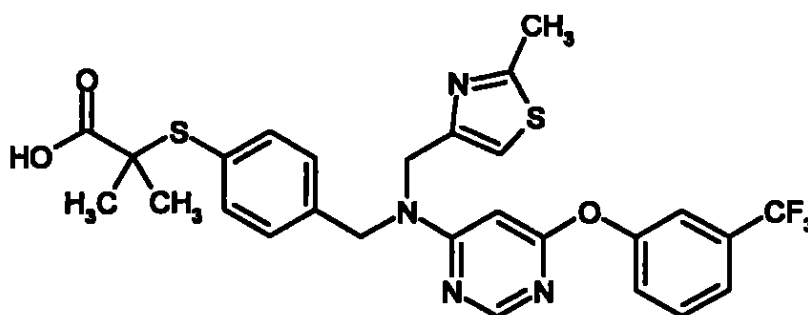
título (74% del teórico).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 527$ $[M + H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19-1,43 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,52 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 4,68 (s a, 2H), 4,84 (s a, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H).

Ejemplo 33

Ácido 2-metil-2-({4-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]{6-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-amino)-metil]-fenil}-tio)-propanoico



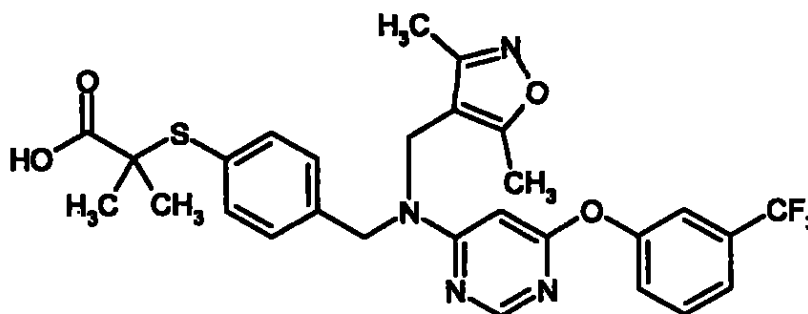
10 Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 400 mg del compuesto del ejemplo 52A (0,634 mmol) se obtienen 277 mg del compuesto del título (76% del teórico).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 575$ $[M + H]^+$.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 4,74 (s a, 2H), 4,94 (s a, 2H), 6,32 (s a, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 12,60 (s a, 1H).

Ejemplo 34

Ácido 2-({4-[[[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]{6-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-amino)-metil]-fenil}-tio)-2-metilpropanoico



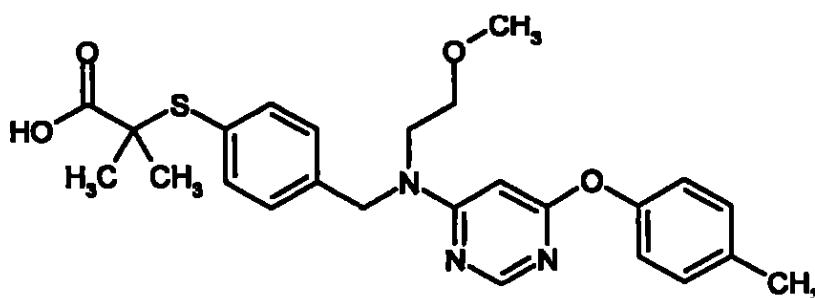
Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 80 mg del compuesto del ejemplo 53A (0,127 mmol) se obtienen 59 mg del compuesto del título (77% del teórico).

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 573$ $[M + H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,57-7,68 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 12,61 (s a, 1H).

Ejemplo 35

- 10 Ácido 2-([4-({(2-metoxietil)[6-(4-metilfenoxi)pirimidin-4-il]amino)metil}fenil]-tio)-2-metilpropanoico



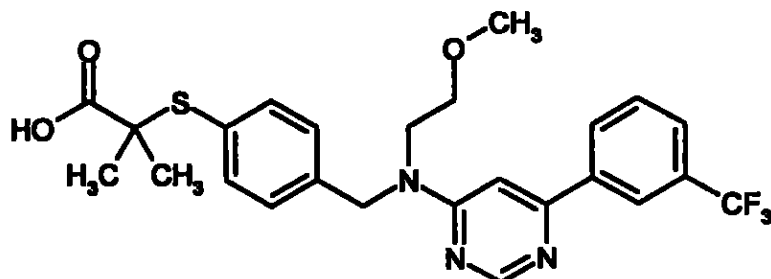
Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 950 mg del compuesto del ejemplo 54A (1,81 mmol) se obtienen 590 mg del compuesto del título (70% del teórico).

- 15 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,66$ min; EM (ESIpos): $m/z = 468$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,69 (s a, 2H), 4,80 (s a, 2H), 6,02 (s a, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,18 (d*, 4H), 7,40 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 12,60 (s a, 2H).

Ejemplo 36

- 20 Ácido 2-([4-({(2-metoxietil)[6-[3-trifluorometil]fenil]pirimidin-4-il]amino)metil}fenil]-tio)-2-metilpropanoico

255
257

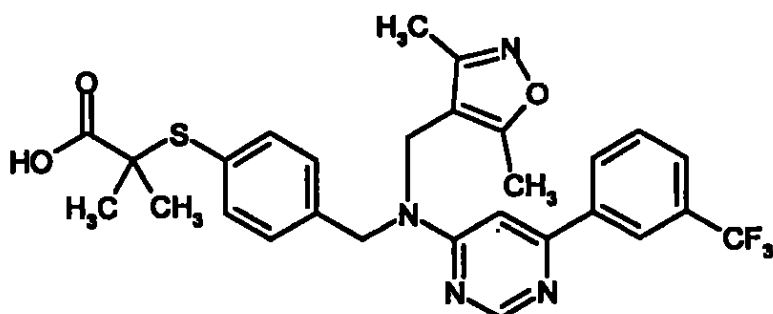


Se vierten 7,12 g del compuesto 12A (12,677 mmol) en 30 ml de diclorometano, se enfría en baño de hielo y se añaden 30 ml de TFA. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se retiran los componentes volátiles en el evaporador rotativo. Al residuo se añade disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan en secuencia con agua, disolución al 20% de acetato de sodio y disolución concentrada de cloruro de sodio, y luego se secan con sulfato de sodio. Se retira el disolvente por destilación a presión reducida y se seca el residuo al alto vacío. Se obtienen 5,80 g (91% del teórico) del producto del título, con una pureza del 97% (CL/EM). El producto puede purificarse mediante recristalización en etanol (a una concentración de aproximadamente 30 mg/ml), para alcanzar una pureza > 99%. Aquí se recuperan 4,10 g del compuesto del título (47% del teórico).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 506 [M + H]^+$.
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,82 (s* a, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,15-7,47 (s a, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,41 (s a, 2H), 8,62 (s, 1H), 12,58 (s a, 1H).

Ejemplo 37

20 Ácido 2-((4-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil){6-[3-trifluorometil]fenil]pirimidin-4-il}amino)-metil]fenil)tio)-2-metilpropanoico

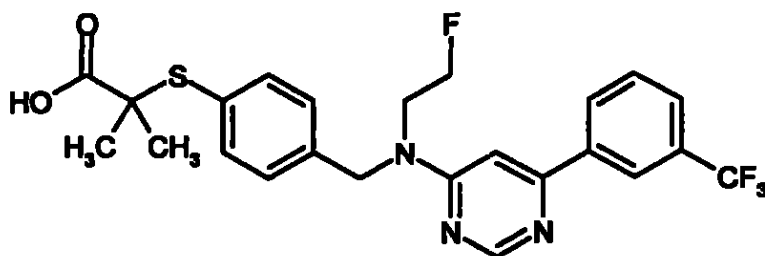


Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 44 mg del compuesto del ejemplo 55A (0,072 mmol), se obtienen 33 mg del compuesto del título (77% del teórico).

- 5 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 557$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,35-8,46 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 12,58 (s a, 1H).

Ejemplo 38

- 10 Ácido 2-({4-(((2-fluoroetil)(6-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il)amino)-metil)-fenil}-tio)-2-metilpropanoico



Análogamente a la preparación del ejemplo 25, a partir de 87 mg del compuesto del ejemplo 57A (0,158 mmol), se obtienen 65 mg del compuesto del título (82% del teórico).

- 15 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,49$ min; EM (ESIpos): $m/z = 494$ $[M + H]^+$.
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 3,91-4,07 (m, 2H), 4,68 (dt, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,41 (s a, 2H), 8,64 (s, 1H), 12,33 (s a, 1H).

- 20 Los ejemplos de realización 39-73, de fórmula general (B), expuestos en la siguiente tabla 4, se obtienen análogamente a los ejemplos descritos

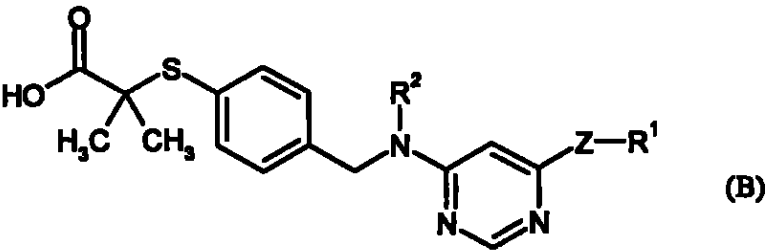
~~257~~

259

117

precedentemente:

Tabla 4



Ejemplo Nº	Síntesis análoga al ejemplo Nº (del ejemplo Nº)	R ²	R ¹ -Z	Rendi- miento [% del teórico]	EM: m/z [M+ H] ⁺	R _t [min] (Proce- dimiento CL/EM)
39	45A, luego 25 (9A)	2-metoxietilo	<i>trans</i> -4- metoxi- ciclohexiloxi	34	490	2,23 (1)
40	45A* (9A)	2-metoxietilo	ciclohexiloxi	14	480	2,70 (2)
41	45A* (9A)	2-metoxietilo	4-trifluorometil- ciclohexiloxi	9	528	2,68 (1)
42	25 (59A)	(3,5-dimetil- isoxazol-4- il)metilo	<i>trans</i> -4- metoxi- ciclohexiloxi	87	541	2,35 (1)
43	45A* (9A)	2-metoxietilo	4-etil- ciclohexiloxi	17	488	2,93 (1)
44	45A* (9A)	2-metoxietilo	4-propil- ciclohexiloxi	15	502	3,09 (1)
45	27 (80A)	(3,5-dimetil- isoxazol-4- il)metilo	<i>trans</i> -4-metil- ciclohexiloxi	23	525	3,07 (3)
46	45A* (47A)	(2-metil-1,3- tiazol-4- il)metilo	Tetrahidro-2H- piran-4-iloxi	11	515	2,38 (3)
47	25 (61A)	(2,4-dimetil- 1,3-tiazol-5- il)metilo	<i>trans</i> -4-metil- ciclohexiloxi	70	541	3,07 (3)

259
261

48	25 (62A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	<i>trans</i> -4-metoxi-ciclohexiloxi	96	557	2,33 (1)
49	27 (63A)	2-metoxietilo	4-(trifluorometil)-fenoxi	85	522	2,79 (2)
50	27 (64A)	(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilo	4-(trifluorometil)-fenoxi	85	575	2,84 (2)
51	25 (65A)	(1,3-tiazol-2-il)metilo	4-metilfenoxi	73	507	1,99 (3)
52	25 (66A)	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metilo	3-(trifluorometil)-fenoxi	83	558	1,77 (1)
53	25 (67A)	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metilo	4-(trifluorometil)-fenoxi	93	558	1,77 (1)
54	25 (68A)	2-metoxietilo	3-trifluorometil-fenoxi	93	522	2,80 (2)
55	25 (69A)	(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metilo	4-metilfenoxi	35	519	2,72 (3)
56	25 (70A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-metilo	3-(trifluorometil)-fenoxi	73	589	2,83 (1)
57	25 (71A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4-(trifluorometil)-fenoxi	90	589	2,84 (1)
58	25 (72A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3,4-difluorofenoxi	81	557	2,87 (3)
59	25(73A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3,5-difluorofenoxi	79	557	2,72 (3)
60	25 (74A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-clorofenoxi	92	555	2,78 (3)

61	25 (75A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-metilfenoxi	71	535	2,67 (3)
62	25 (76A)	2-metoxietilo	4-(trifluorometil)fenilo	98	506	2,36 (6)
63	25 (77A)	2-metoxietilo	4-(trifluorometoksi)fenilo	98	522	2,43 (1)
64	25 (78A)	2-metoxietilo	3-(trifluorometoksi)fenilo	95	522	2,50 (1)
65	27 (79A)	2-metoxietilo	4-fluor-3-metilfenilo	68	470	2,28 (3)
66	25 (80A)	(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilo	3-(trifluorometil)fenilo	89	559	2,77 (3)
67	25 (81A)	(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilo	4-(trifluorometil)fenilo	94	559	2,73 (2)
68	25 (82A)	(1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo	3-(trifluorometil)fenilo	87	542	1,73 (1)
69	25 (83A)	(1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo	4-(trifluorometil)fenilo	96	542	1,69 (1)
70	25 (84A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4-trifluorometilfenilo	91	573	2,80 (3)
71	25 (85A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	3-(trifluorometil)fenilo	95	573	2,76 (2)
72	25 (86A)	(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metilo	4-metilfenilo	80	519	2,12 (1)
73	25 (87A)	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)	61	502	2,62 (1)

263

			fenilo			
--	--	--	--------	--	--	--

* con aislamiento directo del ácido

B. Valoración de la eficacia farmacológica

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

5 1. Ensayo de transactivación celular:

a) Principio del ensayo:

Se efectúa Un ensayo celular para la identificación de activadores del receptor alfa (PPAR-alfa) activado por inductores de la proliferación de peroxisomas.

10 Puesto que las células de mamíferos contienen diversos receptores nucleares endógenos, que podrían complicar una interpretación unívoca de los resultados, se aplica un sistema quimérico establecido, en el que el dominio de unión de los ligandos del receptor humano PPAR α se fusiona al dominio de unión del ADN del factor de transcripción de la levadura GAL4. La quimera GAL4-PPAR
15 α que resultante de ello se cotransfecta y se expresa de forma estable con una construcción reportera en células CHO.

b) Clonación:

La construcción de expresión GAL4-PPAR α contiene el dominio de unión de ligandos de PPAR α (aminoácidos 167-468) que se amplifica por PCR y se
20 clona dentro del vector pcDNA3.1. Ese vector contiene ya el dominio de enlace de ADN GAL4 (aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (Stratagene). La construcción reportera, que contiene cinco copias del sitio de unión GAL4, intercaladas delante de un promotor de la timidinaquinasa, lleva a la expresión de la luciferasa de luciémaga (*Photinus pyralis*) tras la activación y unión de GAL4-
25 PPAR α .

c) Ensayo de transactivación (construcción reportera de luciferasa):

Se siembran células CHO (ovario de hámster chino) en medio DMEM/F12 (BioWhittaker), suplementado con 10% de suero fetal bovino, 1% de

penicilina/estreptomicina (GIBCO), con una densidad celular de $2 \cdot 10^3$ células por pocillo, en una placa de 384 pocillos (Greiner). Tras cultivarse durante 48 horas a 37°C , se estimulan las células. A tal fin, las sustancias que han de examinarse se incorporan al medio CHO-A-SFM (GIBCO), suplementado con un 10% de suero fetal bovino, 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO), y se añaden a las células. Después de un tiempo de estimulación de 24 horas, se mide la actividad de la luciferasa con ayuda de una videocámara. Las unidades relativas de luz que se miden dan por resultado, dependiendo de la concentración de sustancia, una curva de estimulación sigmoidea. El cálculo de los valores EC_{50} se lleva a cabo con la ayuda de un programa de ordenador GraphPad PRISM (versión 3.02).

En este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención muestran valores EC_{50} de $1 \mu\text{M}$ a 1 nM .

2. Determinación del fibrinógeno:

Para determinar el efecto sobre la concentración plasmática de fibrinógeno con la sustancia que se ha de investigar, se tratan ratas Wistar macho o ratones NMRI macho, durante un período de 4 a 9 días, ya sea por aplicación por una sonda esofágica o mezclándola con el alimento. Seguidamente, se obtiene sangre citrada mediante punción del corazón, estando los animales bajo anestesia terminal. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno se determinan según el método de Clauss [A. Clauss, *Acta Haematol.* 17, 237-46 (1957)] midiendo el tiempo de trombina, para lo cual se toma como estándar el fibrinógeno humano.

3. Descripción del ensayo para hallar sustancias farmacológicamente eficaces que aumentan la apoproteína A1 (ApoA1) y el colesterol HDL (HDL-C) en el suero de ratones transgénicos, transfectados con el Gen ApoA1 humano (hApoA1) humano o reducen los triglicéridos del suero (TG);

Las sustancias que han de examinarse *in vivo* para determinar su efecto de aumentar el HDL-C, se administran por vía oral a machos de ratón hApo1A1 transgénico. Un día antes de iniciarse el ensayo, los animales son asignados al azar en grupos con el mismo número de animales, que por lo común es de $n = 7$ -

10. Durante todo el tiempo del ensayo, los animales cuentan con agua y alimento a voluntad. Las sustancias se administran por vía oral una vez al día durante 7 días. A tal fin, las sustancias que han de servir para el ensayo se disuelven en una disolución de Solutol HS 15 + etanol + disolución de cloruro de sodio (al 0,9%) en una relación de 1+1+8, o bien en una disolución de Solutol HS 15 + disolución de cloruro de sodio (al 0,9%), en una relación de 2+8. La administración de las sustancias disueltas se lleva a cabo en un volumen de 10 ml/kilogramo de peso corporal, por medio de una sonda esofágica. Como grupo de control se usan animales que son tratados de la misma manera, pero que reciben solamente el disolvente (10 ml/kilogramo de peso corporal) sin la sustancia de ensayo.

Antes de aplicárseles la primera sustancia, y a fin de determinar la ApoA1, el colesterol sérico, el HDL-C y los triglicéridos séricos (TG), se le extrae sangre a cada ratón por medio de una punción del plexo venoso retroorbital (valor previo). Seguidamente, a los animales se les administra por primera vez la sustancia de ensayo mediante una sonda que pasa por las fauces. 24 horas después de la última aplicación de sustancia (al octavo día de haberse empezado el tratamiento), a cada animal se le extrae nuevamente sangre mediante punción del plexo venoso retroorbital a fin de determinar los mismos parámetros. Se centrifugan las muestras de sangre y, una vez obtenido el suero, se determinan los TG, el colesterol, el HLC-C y la ApoA1 humana con un aparato Cobas Integra 400 plus (Cobas Integra, empresa Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) usando las respectivas casetes (TRIGL, CHOL2, HDL-C y APOAT). El HDL-C es determinado por filtración por gel y re-derivación de columna con un reactivo de colesterol MEGA (empresa Merck KGaA) por analogía con el procedimiento de Garber y col. [J. Lipid. Res. 41, 1020-1026 (2000)].

Se determina el efecto de las sustancias en ensayo sobre las concentraciones de HDL-C, hApoA1- o de TG, restando el valor medido en la primera extracción de sangre (valor previo) del valor medido en la segunda extracción de sangre (después del tratamiento). Las diferencias de todos los

valores de HDL-C, hApoA1 y, en su caso, TG de un grupo son promediadas y comparadas con el valor promedio de las diferencias del grupo de control. La evaluación estadística se realiza mediante el ensayo t de Student, después de haberse examinado las varianzas para determinar la homogeneidad.

- 5 Se consideran farmacológicamente eficaces aquellas sustancias que, en comparación con el grupo de control, aumentan significativamente, desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$), en al menos el 20%, el HDL-C de los animales tratados, o aquéllas que, desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$) reducen significativamente, en al menos el 25%, los triglicéridos.

10 **C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser transferidos a preparaciones farmacéuticas de la manera siguiente:

Comprimidos:

Composición:

- 15 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (Empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido: 212 mg. Diámetro: 8 mm. Radio de curvatura: 12 mm.

20 **Preparación:**

La mezcla a partir de un compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón, se granula con una disolución al 5% (m/m) de PVP en agua. Una vez secado, el granulado es mezclado durante 5 minutos con el estearato de magnesio. Esta mezcla es prensada con una compresora usual para comprimidos (véase arriba el formato del comprimido). Como norma, la fuerza de compresión que se aplica es de 15 kN.

- 25

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al

265
267

96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantano de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis unitaria de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

5 **Preparación:**

Se suspende el Rhodigel en etanol, y se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación, también se le añade agua. Se agita aproximadamente durante 6 horas, hasta que el Rhodigel termine de hincharse.

10 **Solución administrable por vía oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis unitaria de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 20 g de solución oral.

15 **Preparación:**

Con agitación, se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato. El proceso de agitación se continúa hasta que el compuesto de acuerdo con la invención esté completamente disuelto.

Solución endovenosa:

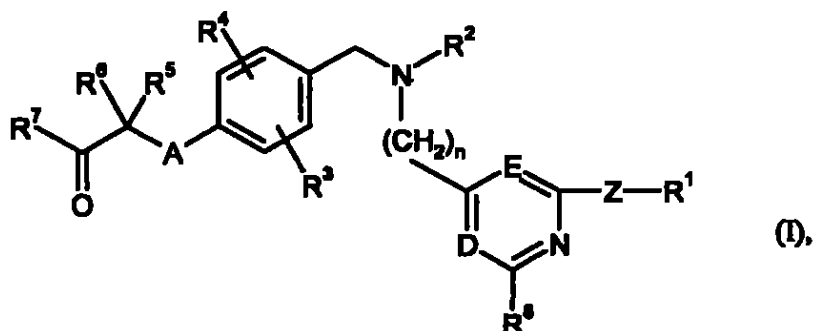
20 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución isotónica de cloruro de sodio, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%), en una concentración que está por debajo de solubilidad de saturación. La disolución se esteriliza por filtración y se fracciona en recipientes para inyectables, estériles y
25 exentos de pirógenos.

12

266
268

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la que

A representa O o S,

uno de los miembros de anillo D y E representa N y el otro CH,

Z representa $(CH_2)_m$, O o $N-R^9$, en los que

m significa el número 0, 1 ó 2

10 y

R^9 significa hidrógeno o alquilo- (C_1-C_6) ,

n representa el número 0, 1 ó 2,

R^1 representa arilo- (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que

15 respectivamente pueden estar sustituidos hasta cuatro veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo- (C_1-C_6) , que a su vez puede estar sustituido por hidroxilo; cicloalquilo- (C_3-C_6) , fenilo, hidroxilo, alcoxi- (C_1-C_6) , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, mono- y di-alquil- (C_1-C_6) -amino, R^{10} - $C(O)-NH-$, $R^{11}-C(O)-$, $R^{12}R^{13}N-C(O)-NH-$ y $R^{14}R^{15}N-C(O)-$, en los que

20 R^{10} significa hidrógeno, alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_6) ; fenilo o alcoxi- (C_1-C_6) ,

R^{11} significa hidrógeno, alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_6) , fenilo, hidroxilo o alcoxi- (C_1-C_6)

y

R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6), cicloalquilo-(C_3-C_8) o fenilo,

o

R^1 representa cicloalquilo-(C_3-C_7) o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o diferente, por alquilo-(C_1-C_6), alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometilo o trifluorometoxi,

o

la agrupación $-Z-R^1$ representa un grupo de fórmula



en la que

R^{16} significa hidrógeno, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometilo o trifluorometoxi

y

15 * significa el sitio de enlace,

R^2 representa hidrógeno, arilo-(C_6-C_{10}), alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6) o alquinilo- (C_2-C_6), pudiendo el alquilo, alquenilo y alquinilo estar respectivamente sustituidos por trifluorometilo, alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometoxi, flúor, ciano, cicloalquilo-(C_3-C_8), arilo-(C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo todos los grupos arilo y heteroarilo citados estar a su vez respectivamente sustituidos hasta tres veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C_1-C_6), hidroxí, alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometilo y trifluorometoxi,

25 R^3 y R^4 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), alcoxi-(C_1-C_6), trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

268
270

- R^5 y R^6 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6), alcoxi-(C_1-C_6) o fenoxi, o juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6),
- R^7 representa un grupo de fórmula $-NHR^{16}$ u $-OR^{17}$, en el que
- 5 R^{16} significa hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6) o alquil-(C_1-C_6)-sulfonilo
- y
- R^{17} significa hidrógeno o representa un grupo hidrolizable, que puede transformarse en el ácido carboxílico correspondiente,
- y
- 10 R^8 representa hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6),
así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.
2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
- A representa O o S,
- 15 uno de los miembros del anillo D y E representa N y el otro representa CH,
- Z representa $(CH_2)_m$, O o NH, en los que
- m significa el número 0 ó 1,
- n representa el número 0 ó 1,
- R^1 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que respectivamente
- 20 pueden estar sustituidos hasta cuatro veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C_1-C_4), que a su vez puede estar sustituido por hidroxilo; cicloalquilo-(C_3-C_6), fenilo, hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_4), trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, mono- y di-alquil-(C_1-C_4)-amino, $R^{10}-C(O)-NH$, $R^{11}-C(O)-$, $R^{12}R^{13}N-C(O)-NH$ y $R^{14}R^{15}N-C(O)-$, en los que
- 25 R^{10} significa hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), cicloalquilo-(C_3-C_6), fenilo o alcoxi-(C_1-C_4),
- R^{11} significa hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), cicloalquilo-(C_3-C_6), fenilo, hidroxilo o alcoxi-(C_1-C_4)

269
271

y

R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), cicloalquilo-(C_3-C_6) o fenilo,

o

5 R^1 representa ciclohexilo o 4-tetrahidropiraniilo, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o diferente, por alquilo-(C_1-C_4), alcoxi-(C_1-C_4) o trifluorometilo,

R^2 representa hidrógeno, fenilo, alquilo-(C_1-C_4), alqueniilo-(C_2-C_4) o alquinilo-(C_2-C_4), pudiendo el alquilo, alqueniilo y alquinilo respectivamente estar
10 sustituidos por trifluorometilo, flúor, ciano, alcoxi-(C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo todos los grupos fenilo y heteroarilo citados estar a su vez sustituidos respectivamente hasta tres veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-
15 (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_4), trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 y R^4 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), alcoxi-(C_1-C_4), trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno,

R^5 y R^6 son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, representan
20 hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o fenoxi, o juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6),

R^7 representa un grupo de fórmula $-NHR^{16}$ u $-OR^{17}$, en los que
 R^{16} significa hidrógeno o alquilo-(C_1-C_4)

y

25 R^{17} significa hidrógeno o representa un grupo hidrolizable, que puede ser transformado en el ácido carboxílico correspondiente,

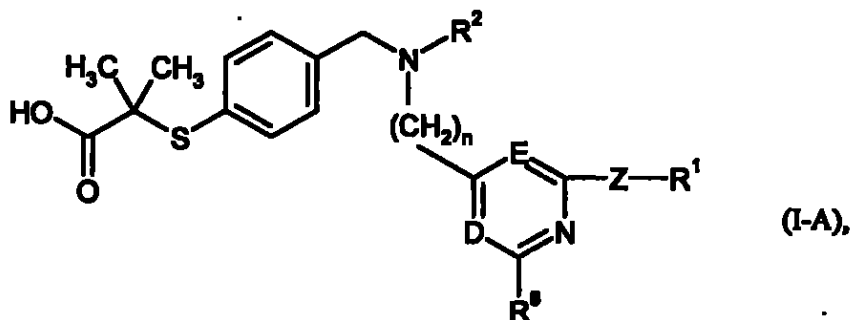
y

R^8 representa hidrógeno o metilo,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que
A significa S,
uno de los miembros de anillo D y E representa N y el otro representa CH,
5 Z representa $(CH_2)_m$, O o NH, en los que
m significa el número 0 ó 1,
n representa el número 0 ó 1,
R¹ representa fenilo o piridilo, que respectivamente pueden estar sustituidos
una o dos veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes
10 seleccionados entre la serie de flúor, cloro, nitro, metilo, metoxi,
trifluorometilo y trifluorometoxi,
o
R¹ representa ciclohexilo que en la posición 4 puede estar sustituido por metilo
o metoxi,
15 R² representa hidrógeno, propargilo o alquilo-(C₁-C₄), que puede estar
sustituido por flúor, ciano, alcoxi-(C₁-C₄), ciclopropilo, fenilo, furilo, tienilo,
imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo,
pudiendo el fenilo y todos los anillos heteroaromáticos citados a su vez
estar respectivamente sustituidos una o dos veces, de manera igual o
20 diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de flúor, cloro,
metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo y
trifluorometoxi,
R³ y R⁴ son iguales o diferentes, e independientemente entre sí, representan
hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,
25 R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo,
R⁷ representa -OH, -NH₂ o -NHCH₃,
y
R⁸ representa hidrógeno,
así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

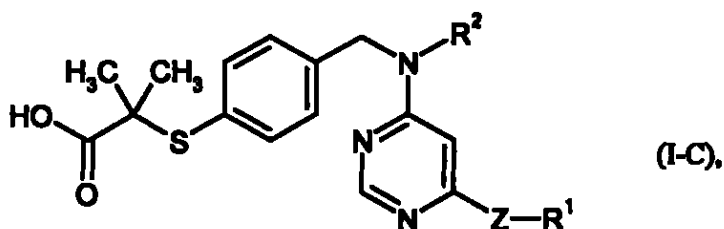
4. Compuesto de fórmula (I-A)



en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^6 , D, E, Z y n respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I-C)



10

en la que

Z representa un enlace o representa O

y

R^1 y R^2 , respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones

15

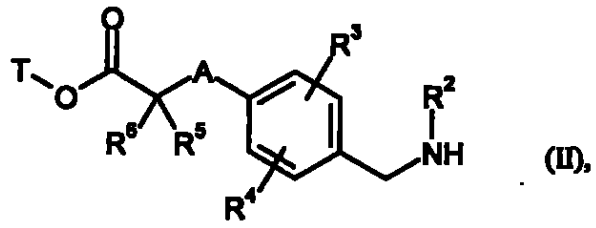
1 a 3,

así como sus sales, solvatos y los solvatos de las sales.

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmulas (I), (I-A) o (I-C), tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se

20

hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

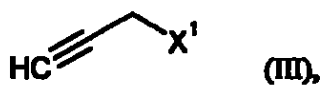


en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5,

y

5 T representa alquilo-(C_1 - C_4), preferentemente, *tert*-butilo, o bencilo, o bien,

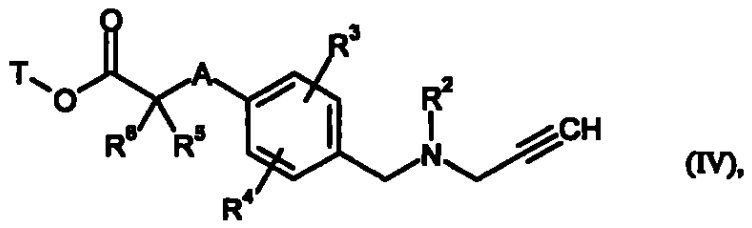
[A] en primer lugar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III)



10 en la que

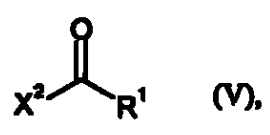
X^1 representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno,

para obtener compuestos de fórmula (IV)



15 en la que A, T, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

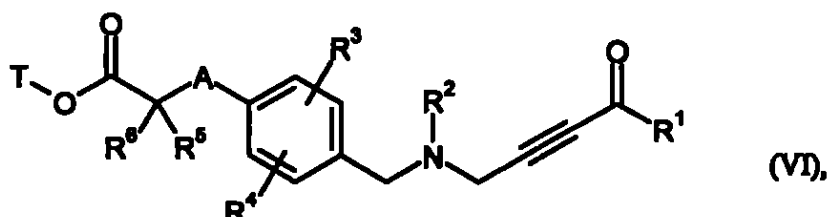
que a continuación, en un disolvente inerte, en presencia de yoduro de cobre (I), de un catalizador apropiado de paladio y una base, se transforma con un compuesto de fórmula (V)



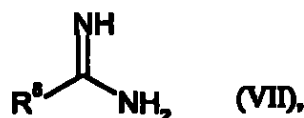
20

en la que R^1 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5, y

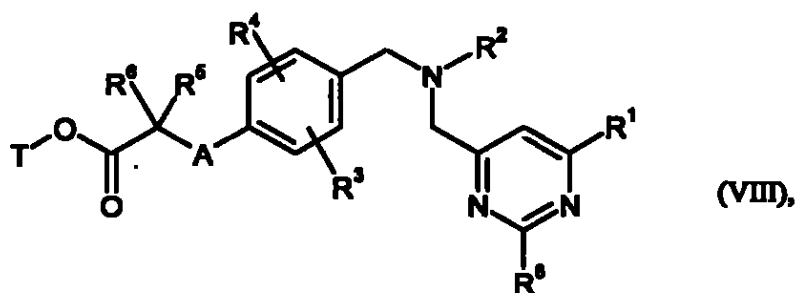
X^2 representa un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, halógeno, en compuestos de fórmula (VI)



5 en la que A, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, luego se hacen reaccionar éstos en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (VII)



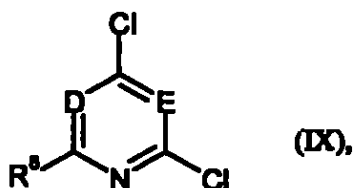
10 en la que R^6 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5, para obtener compuestos de fórmula (VIII)



en la que A, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

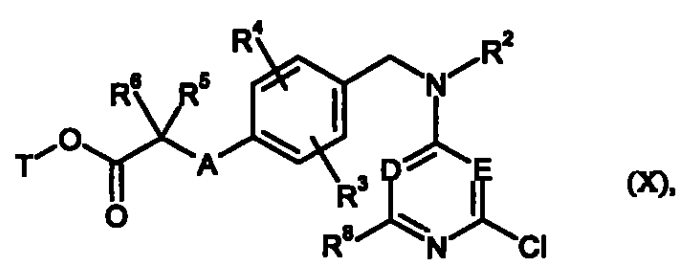
15 o

[B] en primer lugar, en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (IX)



274
276

en la que D, E y R⁸ respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5,
se transforman en compuestos de fórmula (X)



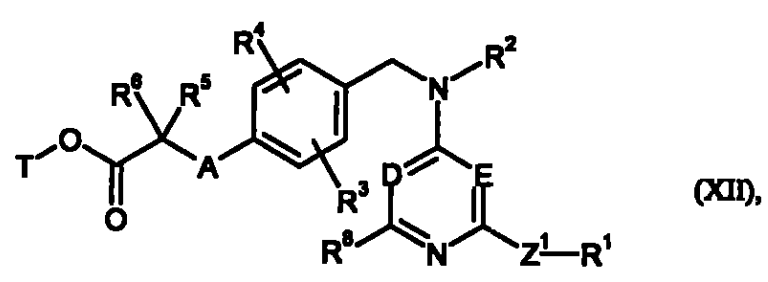
5 en la que A, D, E, T, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y se hacen reaccionar a éstos, o bien [B-1]

en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (XI)



en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5, y Z¹ representa O o N-R⁹, en el que R⁹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,

para obtener compuestos de fórmula (XII)

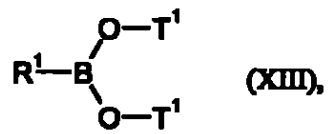


15 en la que A, D, E, T, Z¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

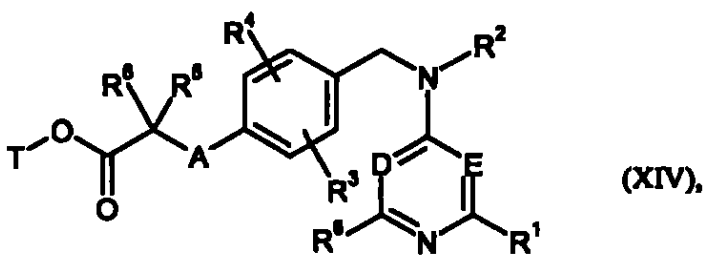
o

[B-2]

20 en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio y de una base, con un compuesto de fórmula (XIII)



en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 5, y
T¹ representa hidrógeno o alquilo-(C₁-C₄),
para obtener compuestos de fórmula (XIV)



5

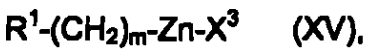
en la que A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁶ respectivamente tienen los
significados indicados anteriormente,

o

[B-3]

10

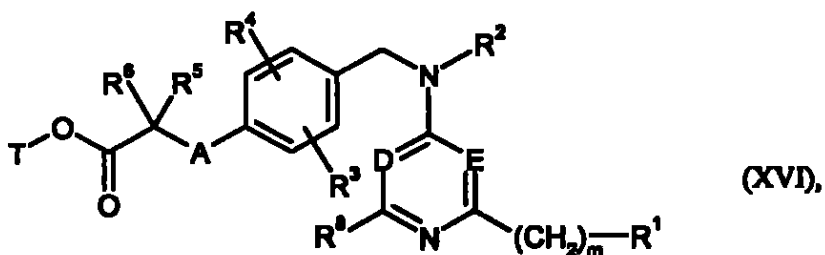
en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio, con un
compuesto de fórmula (XV)



en la que m y R¹ respectivamente tienen los significados indicados en las
reivindicaciones 1 a 5, y

15

X³ representa halógeno, en particular, bromo,
para obtener compuestos de fórmula (XVI)

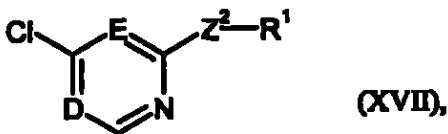


en la que m, A, D, E, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁶ respectivamente tienen
los significados indicados anteriormente,

20 o

[C]

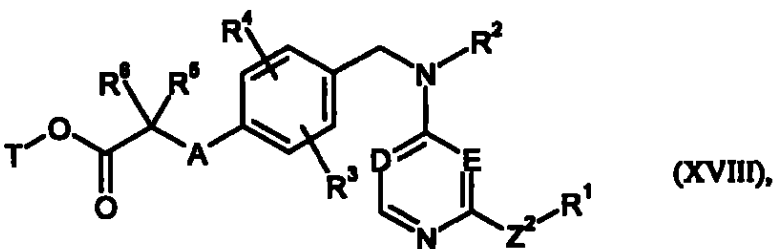
se hace reaccionar en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (XVII)



5 en la que D, E y R¹ respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, y

Z² representa un enlace, O o N-R⁹, en el que R⁹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,

para obtener compuestos de fórmula (XVIII)

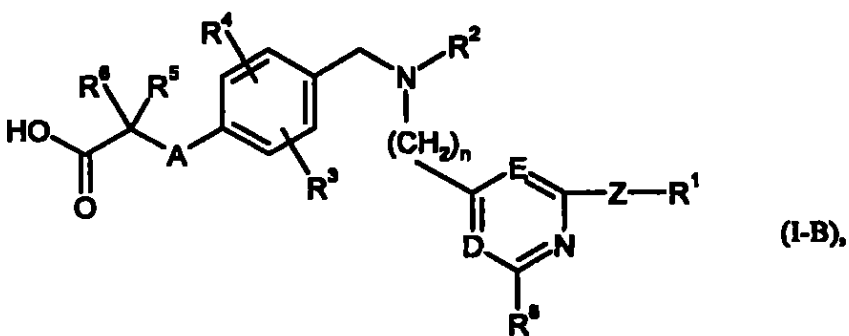


10

en la que A, D, E, T, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

y, a continuación, se transforman los compuestos resultantes de fórmulas (VIII), (XII), (XIV), (XVI) o (XVIII) mediante hidrólisis básica o ácida o, en el caso de que

15 T represente bencilo, también en forma hidrogenolítica, en los respectivos ácidos carboxílicos de fórmula (I-B)



en la que n, A, D, E, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, dado el caso, a continuación, mediante

277
279

procedimientos conocidos de la bibliografía para la esterificación o la amidación, se hacen reaccionar para obtener los compuestos de fórmula (I) y se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (I), dado el caso, con los correspondientes i) disolventes y/o ii) bases o ácidos, para obtener sus solvatos, sales y/o solvatos de sales.

7. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 10 8. Uso de un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, trombosis y del síndrome metabólico.
- 15 9. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 20 10. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones de 1 a 5, en combinación con otro principio activo, seleccionado entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR-gamma- y/o de PPAR-delta, inhibidores de CETP, hormonas tiroideas y/o tiroidomiméticos, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de la aldolasa-reductasa, inhibidores de la lipasa, antidiabéticos, antioxidantes, antagonistas del calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de ECA, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, inhibidores de la agregación de
- 25

trombocitos, anticoagulantes, sustancias profibrinolíticas, anorexígenos así como citostáticos.

11. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10, para el
5 tratamiento y/o la prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, trombosis o del síndrome metabólico.

12. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, trombosis y del síndrome metabólico en
10 seres humanos y animales, mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal como se define en las reivindicaciones 1 a 5, o de un medicamento tal como se define en las reivindicaciones 9 a 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/009734

279
281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D239/42 A61K31/505 A61K31/506 C07D239/46 C07D239/48 C07D403/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12		
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 C07D A61K		
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, BEILSTEIN Data, WPI 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.
Y	WO 2004/000762 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BESWICK, PAUL, JOHN; HARLING, JOHN, DA) 31 December 2003 (2003-12-31) the whole document	1-12
Y	WO 00/64888 A (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC; JAYYOSI, ZAID; MCGEEHAN, GERARD,) 2 November 2000 (2000-11-02) page 124 - page 126; claim 1 page 118, line 7 - line 9	1-12
☐ 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 doubt 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 19 October 2005		Date of mailing of the international search report 15.11.05
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Fink, D

280
282

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/009734

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 12 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compounds or compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

See Annex

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

281
283

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/009734

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1 (in part), 2 (in part), 3-5 and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) (A = S).

—

2. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) (A = O) in which n is equal to 0, Z represents a bond, R¹ represents (optionally substituted) phenyl, D represents N and E represents CH.

3. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) (A = O) in which n is equal to 0, Z represents a bond, R¹ represents (optionally substituted) phenyl, D represents CH and E represents N.

4. Claims: 1 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) (A = O) in which n is equal to 0, Z represents a bond, R¹ represents (optionally substituted) (C₇-C₁₀) aryl.

5. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) ($A = O$) in which n is equal to 0, Z represents a bond, R^1 represents (optionally substituted) 5- to 10-membered heteroaryl.

6. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) ($A = O$) in which n is equal to 0, Z represents a bond, R^1 represents (optionally substituted) (C_3 - C_7) cycloalkyl or 5- or 6-membered heterocyclyl.

7. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) ($A = O$) in which n is equal to 1 or 2.

8. Claims: 1 (in part), 2 (in part) and 6-12 (all in part)

The 2-[4-(4-pyrimidinylaminomethyl)phenylthio] acetic acid derivatives of formula (I) ($A = O$) in which n is equal to 1 or 2, or Z represents O, N- R^9 or a 4-phenylpiperazinyl radical.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/009734

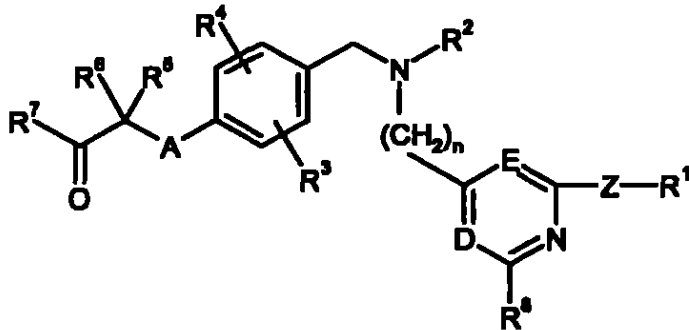
283
285

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004000762 A	31-12-2003	AU 2003245963 A1 BR 0311935 A CA 2489359 A1 CN 1675168 A EP 1513795 A2	06-01-2004 22-03-2005 31-12-2003 28-09-2005 16-03-2005
WO 0064888 A	02-11-2000	AU 781266 B2 AU 4689500 A BR 0010605 A CA 2370250 A1 CN 1349525 A CZ 20013833 A3 EE 200100556 A EP 1177187 A1 HR 20010795 A1 HU 0201291 A2 JP 2002543073 T MX PA01010880 A NO 20015075 A NZ 515086 A PL 351409 A1 SK 15532001 A3 ZA 200108798 A	12-05-2005 10-11-2000 13-02-2002 02-11-2000 15-05-2002 13-02-2002 17-02-2003 06-02-2002 28-02-2003 28-09-2002 17-12-2002 06-05-2002 23-11-2001 31-10-2003 22-04-2003 04-06-2002 05-03-2003

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 10 2004 046 623.8 25/09/2004 DE		(51) Int Cl: C07D 239/042 (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) ELKE DITTRICH-WENGENROTH Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25/04/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/09/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/009734		(87) Publicación internacional Fecha: 30/03/2006 N° publicación: WO 2006/032384 A1	
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE PPAR-ALFA.			

REIVINDICACIONES:

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

A representa O o S,

uno de los miembros de anillo D y E representa N y el otro CH,

Z representa $(CH_2)_m$, O o $N-R^9$, en los que

 m significa el número 0, 1 ó 2

 y

R^9 significa hidrógeno o alquilo-(C₁-C₆),

n representa el número 0, 1 ó 2,

R^1 representa arilo-(C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que respectivamente pueden estar sustituidos hasta cuatro veces, de manera igual o diferente, por sustituyentes seleccionados entre la serie de halógeno, nitro, ciano, alquilo-(C₁-C₆), que a su vez puede estar sustituido por hidroxilo;

cicloalquilo-(C₃-C₆), fenilo, hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, mono- y di-alquil-(C₁-C₆)-amino, $R^{12}-C(O)-NH-$, $R^{11}-C(O)-$, $R^{12}R^{13}N-C(O)-NH-$ y $R^{14}R^{15}N-C(O)-$, en los que

R^{10} significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆); fenilo o alcoxi-(C₁-C₆),

(I), R^{11} significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), fenilo, hidroxilo o alcoxi-(C₁-C₆)

y

R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son iguales o diferentes e, independientemente entre sí, significan hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆) o fenilo,

Expediente No		No de Folio
07029191		
No de unidades		1
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Sobre con Arte final

287

286

288

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028181- -00000-0000
Fec: 2007-03-23 17:38:24 Lmp. 262 NUEVE CIENTOS
108.11 PATENTE Y
Lmp: 378 FARMACIA NACIONAL
A0411 PRESENTACION FOLIO: 288

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 20,995
FECHA : MARZO 12 DE 2007

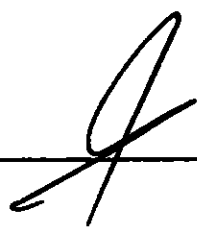
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800344	12/03/2007	34,564,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 039 6

INDUSTRIA y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 ☐

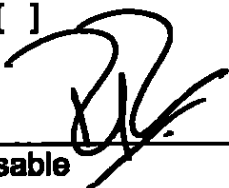
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

290

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

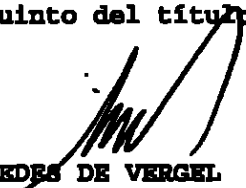
REFERENCIA	Radicación No.	7 29191
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/09734
	Fecha inicio fase nacional	25/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	00005037

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 No.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 04 MAYO 2007
adpall

22