

(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

14. November 2013 (14.11.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/167495 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/14 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 38/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/059286

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2013 (03.05.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
12167231.5 9. Mai 2012 (09.05.2012) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178,
13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: FÜRSTNER, Chantal; Arnoldstr. 33, 45478
Mülheim/Ruhr (DE). ACKERSTAFF, Jens;
Schliemannstr. 15, 10437 Berlin (DE). STRAUB,
Alexander; Wotanstr. 13, 42117 Wuppertal (DE).
MEIER, Heinrich; Viktoriastr. 66, 42115 Wuppertal
(DE). TINEL, Hanna; In der Beek 16, 42113 Wuppertal
(DE). ZIMMERMANN, Katja; Bockumer Str. 370,
40489 Düsseldorf (DE). TERSTEEGEN, Adrian;
Rübezahlweg 8, 42111 Wuppertal (DE). ZUBOV,
Dimitry; Kippdorf 78, 42857 Remscheid (DE). KAST,
Raimund; Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE).
SCHAMBERGER, Jens; Claudiusweg 3, 42115
Wuppertal (DE). SCHÄFER, Martina; Gurnemannpfad
77, 13465 Berlin (DE). BÖRNGEN, Kirsten; Saarstr. 4,
50859 Köln (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10,
40789 Monheim (DE).

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: BICYCLICALLY SUBSTITUTED URACILS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung : BICYCLISCH-SUBSTITUIERTE URACILE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The present application relates to novel bicyclically substituted uracil derivatives, to a method for the production thereof, and to a method for the use thereof, alone or in combination, for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for producing pharmaceuticals for treatment and/or prophylaxis of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue bicyclisch-substituierte Uracil-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.



WO 2013/167495 A1

Bicyclisch-substituierte Uracile und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue bicyclisch-substituierte Uracil-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

- 5 Chymase ist eine Chymotrypsin-ähnliche Serinprotease, die als makromolekularer Komplex mit Heparin-Proteoglykanen in sekretorischen Vesikeln von Mastzellen gespeichert wird. Nach einer Aktivierung der Mastzellen wird Chymase in die extrazelluläre Matrix freigesetzt und aktiviert.

Aktivierte Mastzellen spielen eine wichtige Rolle in Wundheilung und inflammatorischen Prozessen, wie z.B. Fibrosierung von Wunden, Angiogenese und kardialem Remodeling (Miyazaki et al., *Pharmacol. Ther.* **112** 10 (2006), 668-676; Shiota et al., *J. Hypertens.* **21** (2003), 1823-1825). Eine Erhöhung der Anzahl der Mastzellen wurde beobachtet bei Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Ischämie, in humanen atherosklerotischen Plaques sowie in abdominalem Aortenaneurysma (Kovanen et al., *Circulation* **92** (1995), 1084-1088; Libby and Shi, *Circulation* **115** (2007), 2555-2558; Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* **14** (4) (2006), 187-193). Chymase-positive Mastzellen können auch eine wichtige Rolle in dem vaskulären Remodeling der Atemwege bei Asthma 15 und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen spielen. Eine erhöhte Anzahl der Mastzellen wurde in endobronchialen Biopsien von Asthmapatienten gefunden (Zanini et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* **120** (2007), 329-333). Außerdem steht die Chymase im Verdacht, für die Entstehung von vielen Nierenerkrankungen, wie diabetischer Nephropathie und polyzystischer Nierenerkrankung, mitverantwortlich zu sein (Huang et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **14** (7) (2003), 1738-1747; McPherson et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **15** (2) (2004), 493-500).

20 Chymase ist überwiegend beteiligt an der Produktion von Angiotensin II im Herzen, in der Wand der Arterien sowie in der Lunge, wogegen das Angiotensin-konvertierende Enzym für die Entstehung des Peptides im Kreislaufsystem verantwortlich ist (Fleming I., *Circ. Res.* **98** (2006), 887-896). Darüber hinaus spaltet Chymase eine Reihe von anderen Substraten von pathologischer Bedeutung. Chymase führt zum Abbau von extrazellulären Matrixproteinen, wie Fibronectin, Prokollagen und Vitronectin, und zum Abreißen von fokalen Adhäsionen. 25 Sie bewirkt Aktivierung und Freisetzung von TGF β aus seiner latenten Form, das eine wichtige Rolle in der Entstehung von Herzhypertrophie und Herzfibrose spielt. Das Enzym wirkt atherogen, indem es Apolipoproteine abbaut und die Aufnahme von Cholesterol durch HDL verhindert. Die Wirkung von Chymase führt zu Freisetzung und Aktivierung von dem Zytokin Interleukin 1 mit seinen pro-inflammatorischen Eigenschaften. Darüber hinaus trägt sie zur Produktion von Endothelin 1 bei (Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* **14** (4) (2006), 30 187-193). Eine Ansammlung von Chymase-positiven Mastzellen hat man in Biopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis, Morbus Crohn, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose sowie idiopathischer interstitieller Pneumonie gefunden (Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* **18** (2008), 485-499).

Die Möglichkeit, Chymase-Inhibitoren für die Therapie unterschiedlicher Krankheiten zu verwenden, wurde in zahlreichen tierexperimentellen Studien nachgewiesen. Inhibition der Chymase kann nützlich sein für die Behandlung des Myokardinfarktes. Jin et al. (*Pharmacol. Exp. Ther.* **309** (2004), 409-417) zeigten, dass eine Liga- 35 tur der Koronararterie im Hund zu ventrikulären Arrhythmien sowie erhöhter Produktion von Angiotensin II

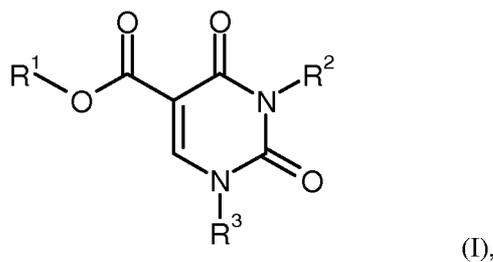
und Chymaseaktivität im Herzen geführt hat. Eine intravenöse Gabe des Chymase-Inhibitors TY-501076 reduzierte die Chymaseaktivität sowie die Angiotensin II-Konzentration im Plasma und unterdrückte das Auftreten von Arrhythmien. Positive Wirkung der Chymase-Inhibition wurde in einem in vivo Model für Myokardinfarkt in Hamster gezeigt. Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor BCEAB reduzierte die Chymaseaktivität, verbesserte die Hämodynamik und reduzierte die Mortalität (Jin et al., *Life Sci.* **71** (2002), 437-446). Im kardiomyopatischen Syrischen Hamster, wo die Anzahl der Mastzellen im Herzen erhöht ist, hat eine orale Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor die Herzfibrose um 50 % reduziert (Takai et al., *Jpn. J. Pharmacol.* **86** (2001), 124-126). In einem Tachykardie-induzierten Herzinsuffizienzmodell im Hund hat die Chymase-Inhibition mit SUN-C82257 zu Reduktion der Anzahl der Mastzellen und der Fibrose im Herzen geführt. Darüber hinaus war die diastolische Funktion des Herzens nach der Behandlung verbessert (Matsumoto et al., *Circulation* **107** (2003), 2555-2558).

Inhibition von Chymase stellt somit ein wirksames Prinzip in der Behandlung von Herzkreislauferkrankungen, entzündlichen und allergischen sowie unterschiedlichen fibrotischen Erkrankungen dar.

In WO 2007/150011 und WO 2009/049112 wird ein Prozess zur Herstellung von Pyrimidintrionen mit Glycin-Substituenten offenbart. WO 2008/056257 beschreibt Triazindione als GABA-B- Rezeptor Modulatoren zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen. In WO 2008/103277 werden verschiedene Stickstoff-Heterocyclen zur Behandlung von Krebs offenbart. WO 2009/156182 beschreibt Uracil-Derivate zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzbildung bei der Zytostatika-Behandlung.

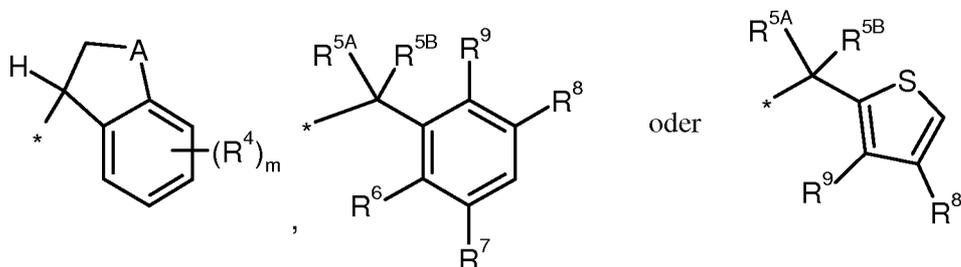
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als Inhibitoren der Chymase wirken und sich als solche zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen eignen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 25 R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- oder Sauerstoff steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

5 R⁴ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{5A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

R^{5B} für Wasserstoff, Deuterium oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

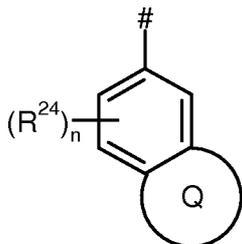
R⁶ für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 R⁷ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁸ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Nitro steht,

R⁹ für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Nitro oder (C₁-C₄)-Alkylthio steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



15

steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

der Ring Q für 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

20 worin 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trideuteromethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein können,

25 worin (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

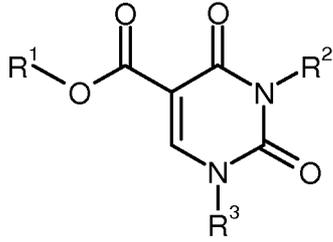
30 worin zwei an ein Kohlenstoffatom von 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl gebundene (C₁-C₆)-Alkyl-Reste zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden können,

R²⁴ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

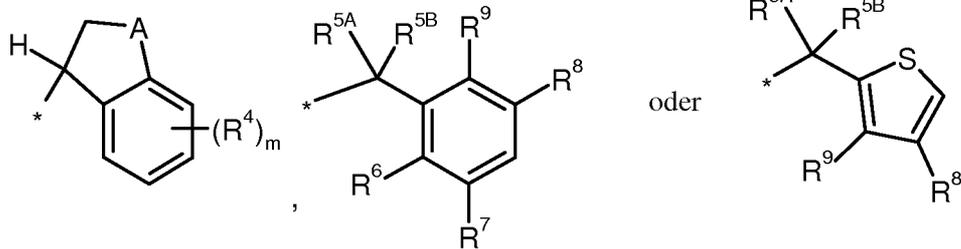


(I),

in welcher

R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



5

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## oder Sauerstoff steht,
worin

10

für die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R⁴ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{5A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

15

R^{5B} für Wasserstoff, Deuterium oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder Fluor steht,

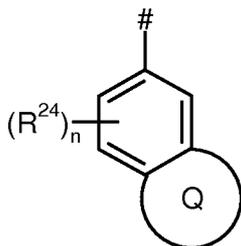
R⁷ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁸ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Nitro steht,

R⁹ für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Nitro oder (C₁-C₄)-Alkylthio steht,

20

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

25

der Ring Q für 5- bis 7-gliedriges Heterocyclol oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trideuteromethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein können,

5 worin (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

10 worin zwei an ein Kohlenstoffatom von 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl gebundene (C₁-C₆)-Alkyl-Reste zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden können,

R²⁴ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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) 20 umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

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, Reinigung oder Lagerung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

25 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.

30 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, *N,N*-Diisopropylethylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Trisethanolamin, Dimethylaminoethanol, Diethylaminoethanol, Procain, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, 35 Cholin und 1,2-Ethylendiamin.

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

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen
- 10 Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

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

- Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung
- 15 verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff,
- 20 Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür
- 25 insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
- 30 darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

- Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, je
- 35

doch während ihrer Verweilzeit im Körper auf beispielsweise metabolischem oder hydrolytischem Wege zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden.

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

5 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Iso-
propyl, *n*-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, *n*-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl,
2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, *n*-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpen-
10 tyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,4-Dimethylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl und 1,4,4-Tri-
methylpentyl.

Cycloalkyl steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlen-
stoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl
und Cycloheptyl.

Alkylcarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Koh-
15 lenstoffatomen und einer in 1-Position angebundenen Carbonylgruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien
genannt: Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, *n*-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, *n*-Butylcarbonyl, iso-
Butylcarbonyl und tert.-Butylcarbonyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest 1 bis 4 Kohlenstoff-
20 atomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy und
tert.-Butoxy.

Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe. Beispielhaft und vorzugsweise
seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und *tert.*-Butoxy-
carbonyl.

25 Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlen-
stoffatomen, der über ein Schwefelatom gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl-
thio, Ethylthio, *n*-Propylthio, Isopropylthio, 1-Methylpropylthio, *n*-Butylthio, iso-Butylthio und *tert.*-Butylthio.

Alkylsulfonyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlen-
30 stoffatomen, der über eine Sulfonylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seinen genannt: Me-
thylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, *n*-Butylsulfonyl und tert.-Butylsulfonyl.

4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Hetero-
cyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO
und/oder SO₂ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom ver-

knüpft ist. Beispielfhaft seien genannt: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl. Bevorzugt sind: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl.

5 5- bis 7 gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 5 bis 7 Ringatomen, der 1 bis 3 Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S und/oder SO₂ enthält und an den Phenylring in R³ annelliert ist. Beispielfhaft seien genannt: Dihydropyrrolyl, Dihydroimidazolyl, Dihydrothiazoldioxid, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridyl, Tetrahydropyrazinyl und Dihydrooxazinyl.

10 Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und an den Phenylring in R³ annelliert ist. Beispielfhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl und Triazolyl.

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

15 Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoff- oder Schwefelatom gebunden ist.

In den Formeln der Gruppe, für die R² und R³ stehen können, steht der Endpunkt der Linie, an dem ein Zeichen * bzw. # bzw. ## steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das R² bzw. R³ gebunden sind.

20 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 voneinander ist. Eine Substitution mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

25 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff „Therapie“ wird hierbei als synonym mit dem Begriff „Behandlung“ verstanden.

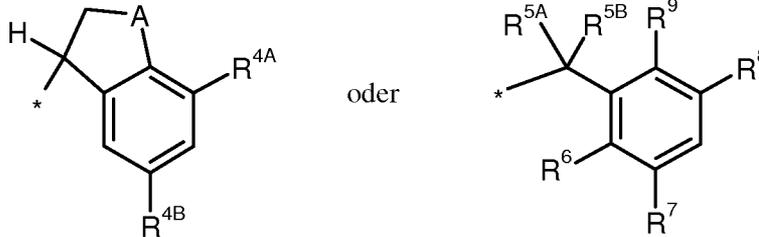
30 Die Begriffe „Prävention“, „Prophylaxe“ oder „Vorbeugung“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

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

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5 R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- oder Sauerstoff steht,

10 R^{4A} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste R^{4A} und R^{4B} von Wasserstoff verschieden ist,

R^{5A} für Wasserstoff steht,

R^{5B} für Wasserstoff steht,

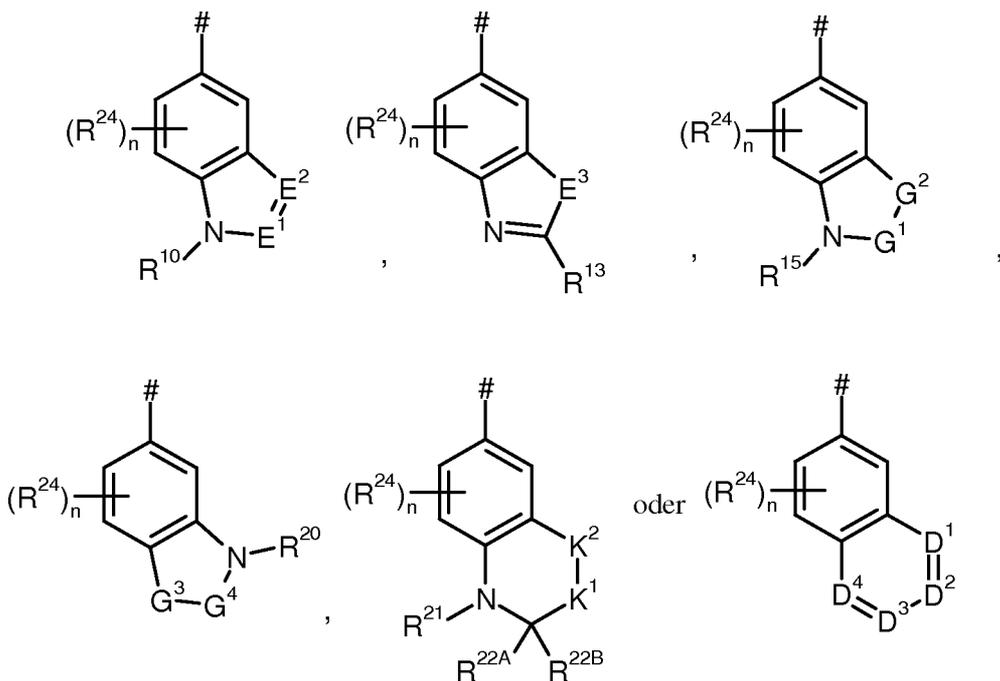
15 R⁶ für Wasserstoff steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R⁹ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ oder N steht,

worin

5 R¹¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Aminocarbonyl steht,

E² für CR¹² oder N steht,

worin

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

E³ für NR¹⁴ oder S steht,

10 worin

R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

G¹ für C=O oder SO₂ steht,

G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

15 R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

20 R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

25 G³ für CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O oder S steht,

worin

R^{18A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{18B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

30 R^{18A} und R^{18B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R¹⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

35

G⁴ für CH₂, C=O oder SO₂ steht,

K¹ für CH₂ oder O steht,

K² für CH₂ oder O steht,

mit der Massgabe, dass nur eine der Gruppe K^1 und K^2 für O steht,
 D^1 , D^2 , D^3 und D^4 unabhängig voneinander für CR^{23} oder N stehen,

worin

R^{23} für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

5 mit der Massgabe, dass maximal 2 der Gruppen D^1 , D^2 , D^3 und D^4 für N stehen,

R^{24} für Fluor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{10} für (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

10 worin (C_1-C_4) -Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R^{13} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

R^{15} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht,

15 worin (C_1-C_6) -Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R^{20} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_4) -Alkylcarbonyl steht,

20 worin (C_1-C_6) -Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R^{21} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl steht,

R^{22A} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^{22B} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

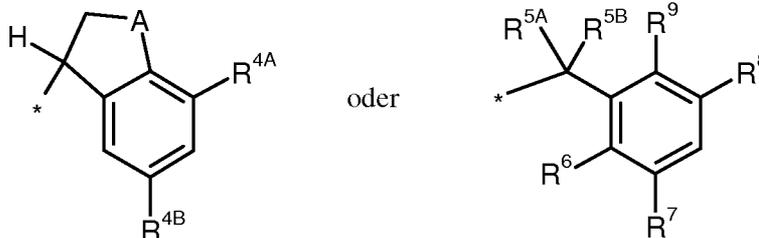
oder

25 R^{22A} und R^{22B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Carbonylgruppe, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^1 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



30

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-##$ oder Sauerstoff steht,

worin

für die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring steht,

R^{4A} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste R^{4A} und R^{4B} von Wasserstoff verschieden ist,

5 R^{5A} für Wasserstoff steht,

R^{5B} für Wasserstoff steht,

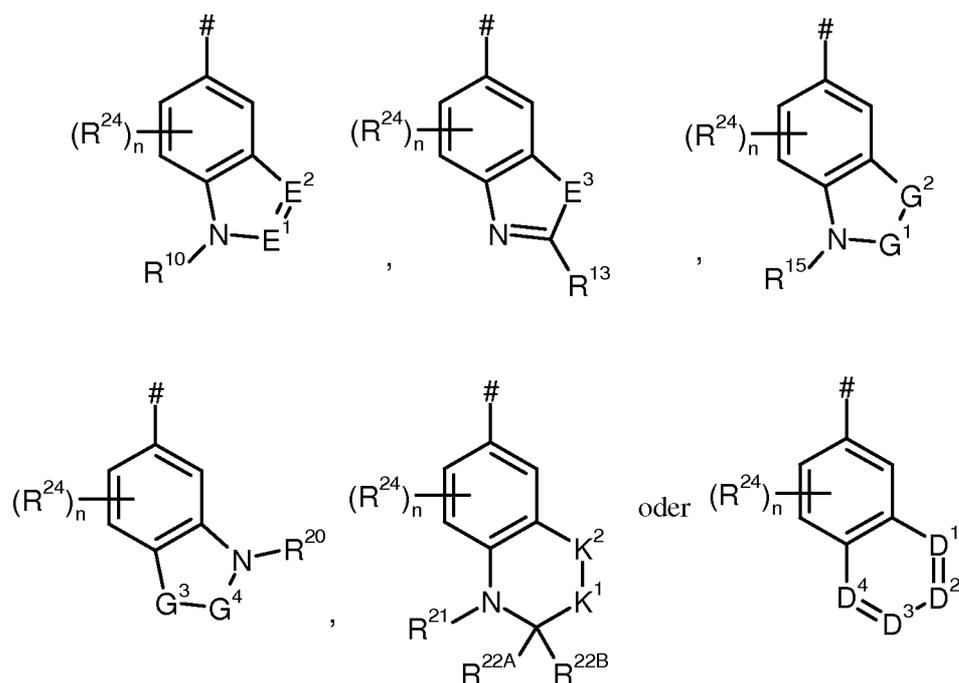
R⁶ für Wasserstoff steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

10 R⁹ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

15 E¹ für CR¹¹ oder N steht,

worin

R¹¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Aminocarbonyl steht,

E² für CR¹² oder N steht,

worin

20 R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

E³ für NR¹⁴ oder S steht,

worin

R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

G¹ für C=O oder SO₂ steht,

25 G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

5 R^{16A} und R^{16B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht, worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein

10

kann,

G³ für CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O oder S steht,

worin

R^{18A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

15

R^{18B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{18A} und R^{18B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R¹⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht, worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein

20

kann,

G⁴ für CH₂, C=O oder SO₂ steht,

25

K¹ für CH₂ oder O steht,

K² für CH₂ oder O steht,

mit der Massgabe, dass nur eine der Gruppe K¹ und K² für O steht,

D¹, D², D³ und D⁴ unabhängig voneinander für CR²³ oder N stehen,

worin

30

R²³ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

mit der Massgabe, dass maximal 2 der Gruppen D¹, D², D³ und D⁴ für N stehen,

R²⁴ für Fluor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

35

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R¹³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

R¹⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranlyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R²⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

5 worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranlyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl steht,

R^{22A} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10 R^{22B} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

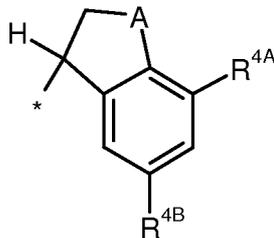
R^{22A} und R^{22B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

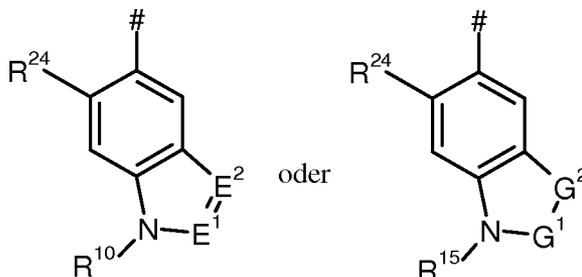
20 * für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- steht,

R^{4A} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



25

steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ steht,

worin

R¹¹ für Wasserstoff steht,

E² für N steht,

G¹ für C=O steht,

G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring bilden,

R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranly und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R²⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

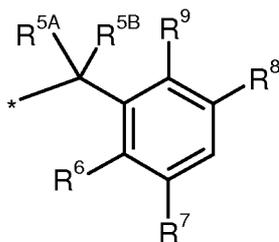
worin Methyl und Ethyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Cyclopropyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R^{5A} für Wasserstoff steht,

R^{5B} für Wasserstoff steht,

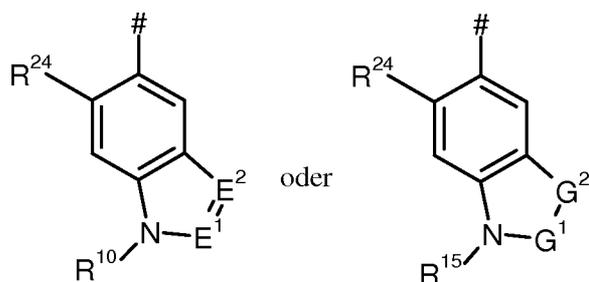
R⁶ für Wasserstoff steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Fluor, Chlor oder Trifluormethyl steht,

R⁹ für Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ steht,

worin

R¹¹ für Wasserstoff steht,

E² für N steht,

G¹ für C=O steht,

G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring bilden,

R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R²⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

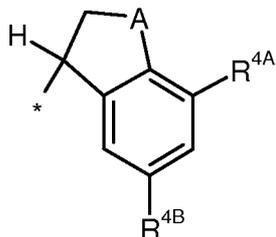
worin Methyl und Ethyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Cyclopropyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- steht,

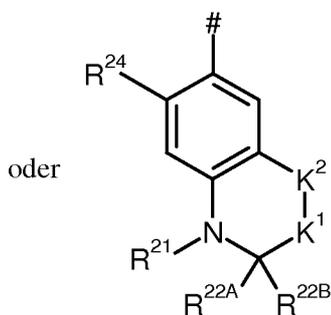
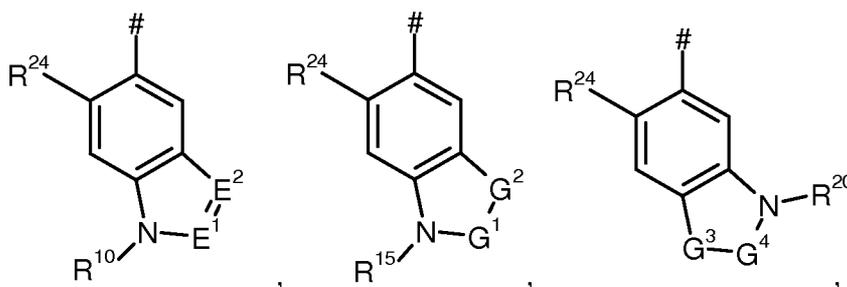
5 R^{4A} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff steht,

steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R³ für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ oder N steht,

worin

15 R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Aminocarbonyl steht,

E² für CR¹² oder N steht,

worin

R¹² für Wasserstoff steht,

G¹ für C=O oder SO₂ steht,

20 G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

5 R^{16A} und R^{16B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring,

R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Azetidinyll und Oxetanyl substituiert sein kann,

10

G³ für CR^{18A}R^{18B} steht,

worin

R^{18A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{18B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

15

G⁴ für C=O steht,

K¹ für CH₂ oder O steht,

K² für CH₂ steht,

R²⁴ für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R¹⁰ für Methyl oder Ethyl steht,

20

R¹⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

R²⁰ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Methylcarbonyl steht,

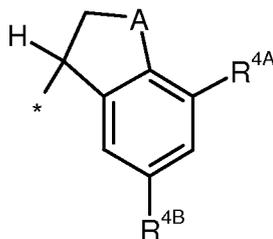
R²¹ für Methyl oder Ethyl steht,

R^{22A} und R^{22B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe,

25 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

30

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- steht,

R^{4A} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

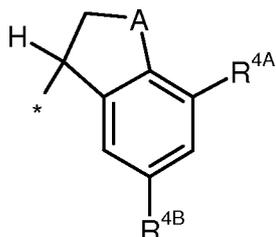
R^{4B} für Wasserstoff steht,

und das Kohlenstoffatom, das an das Uracilstickstoffatom gebunden ist, eine R-Konfiguration hat,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R² für eine Gruppe der Formel



5 steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- steht,

R^{4A} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

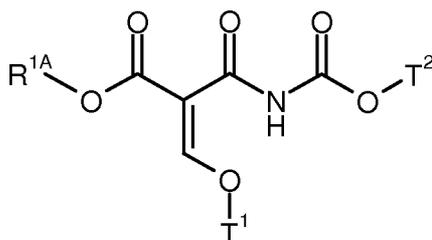
10 mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste R^{4A} und R^{4B} von Wasserstoff verschieden ist,
und das Kohlenstoffatom, das an das Uracilstickstoffatom gebunden ist, eine R-Konfiguration hat,
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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
15 auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen
der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)



20

(II),

in welcher

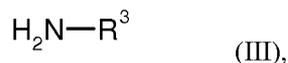
R^{1A} für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

T¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

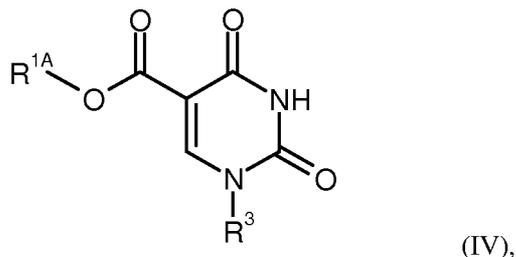
T² für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,
zu einer Verbindung der Formel (IV)



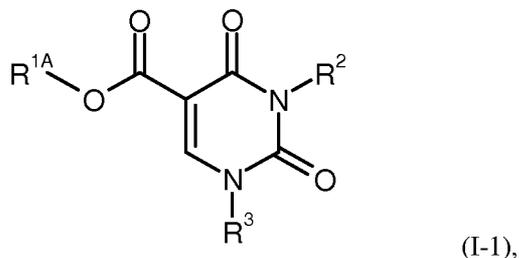
5 in welcher R^{1A} und R^3 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit ei-
ner Verbindung der Formel (V)



in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

10 und

X^1 für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, steht
zu einer Verbindung der Formel (I-1)

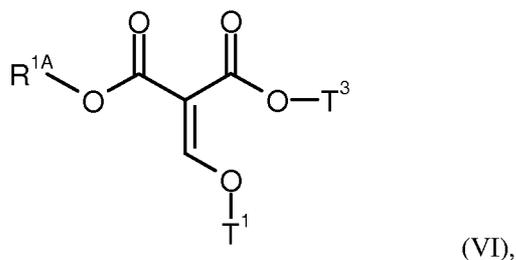


in welcher R^{1A} , R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 umsetzt

oder

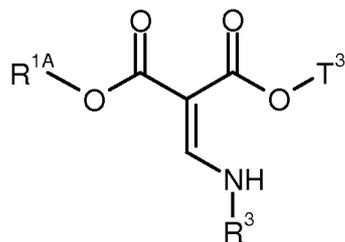
[B] eine Verbindung der Formel (VI)



in welcher R^{1A} und T^1 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben, und

20 T^3 für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel oder auch ohne Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (III) in
eine Verbindung der Formel (VII)

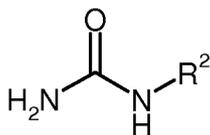


(VII),

in welcher R^{1A} , R^3 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel mit Chlorsulfonylisocyanat zu einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt und diese anschließend analog zu Verfahren [A] in eine Verbindung der Formel (I-1) überführt,

oder

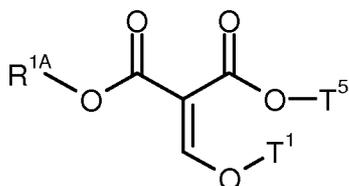
[C] eine Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

in welcher R^2 die oben genannte Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (IX)

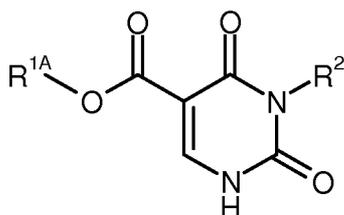


(IX),

in welcher R^{1A} und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

T^5 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

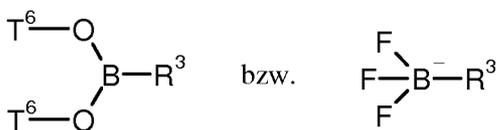
umsetzt und in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (X)



(X),

in welcher R^{1A} und R^2 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

cyclisiert, und diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (XI)



K^+

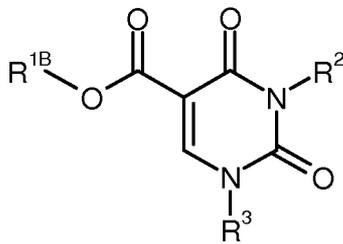
(XI),

in welcher R³ die oben angegebene Bedeutung hat, und

T⁶ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl steht oder beide Reste T⁶ zusammen eine -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- -
Brücke bilden,
zu einer Verbindung der Formel (I-1) umsetzt,

5 oder

[D] eine Verbindung der Formel (I-1) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure
oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-2)



(I-2),

in welcher R² und R³ jeweils die oben genannten Bedeutungen haben, und

10 R^{1B} für Wasserstoff steht,
verseift,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1) und (I-2)
gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Sal-
ze und/oder Solvate der Salze überführt.

15 Die Verbindungen der Formeln (I-1) und (I-2) bilden zusammen die Gruppe der erfindungsgemäßen Verbin-
dungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV) , (VI) + (III) → (VII) und (VIII) + (IX) →
(X) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-
glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen,
20 Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Alkohole
wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol oder n-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylfor-
mamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin,
Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel ein-
zusetzen. Bevorzugt wird Ethanol verwendet.

25 Als Base für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV) und (VIII) + (IX) → (X) eignen sich Alkali-Alkoholate
wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat,
Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethyl-
silyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,5-
Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-
30 octan (DABCO®) oder Phosphazenenbasen wie z.B. 1-[*N*-tert.-Butyl-*P*,*P*-di(pyrrolidin-1-yl)phosphorimidoyl]-

pyrrolidin oder N^{'''}-tert.-Butyl-N,N,N',N'-tetramethyl-N''-[tris(dimethylamino)-lambda⁵-phosphanyliden]phosphorimidsäuretriamid. Bevorzugt sind Natriumethanolat und Kalium-tert.-butylat.

Die Base wird hierbei im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) bzw. (IX) eingesetzt.

- 5 Die Umsetzungen (II) + (III) → (IV), (VI) + (III) → (VII) und (VIII) + (IX) → (X) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann 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 Fall X¹ = OH erfolgt die Umsetzung (IV) + (V) → (I-1) unter Mitsunobu-Bedingungen [siehe: a) Hughes, D. L. „The Mitsunobu Reaction“ *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127]. Die Mitsunobu-Reaktion erfolgt unter Verwendung von Triphenylphosphin, oder Tri-n-butylphosphin, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (DPPE), Diphenyl(2-pyridyl)phosphin (Ph2P-Py), (*p*-Dimethylaminophenyl)diphenylphosphin (DAP-DP), tris(4-Dimethylaminophenyl)phosphin (tris-DAP) und eines geeigneten Dialkylazodicarboxylats, wie beispielsweise Diethylazodicarboxylat
15 (DEAD), Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), Di-tert-butyl-azodicarboxylat, *N,N,N',N'*-Tetramethylazodicarboxamid (TMAD), 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP) oder 4,7-Dimethyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion (DHTD). Bevorzugt werden Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die Mitsunobu-Reaktion (IV) + (V) → (I-1) sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Dimethylformamid (DMF). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird THF oder ein Gemisch von THF und DMF verwendet.

Die Mitsunobu-Reaktion (IV) + (V) → (I-1) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis
25 +180°C, bevorzugt bei 0°C bis +50°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Im Fall, dass X¹ für eine geeignete Abgangsgruppe steht erfolgt die Umsetzung (IV) + (V) → (I-1) unter Bedingungen einer nucleophilen Substitution. Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-1) sind dann beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Acetonitril, DMF oder Acetonitril im Gemisch mit Dimethylformamid verwendet.
35

Als Base für den Verfahrensschritt (IV) + (V) \rightarrow (I-1) eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, gegebenenfalls unter Zusatz eines Alkaliiodids wie beispielsweise Kaliumiodid, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt werden Kaliumcarbonat mit Kaliumiodid oder Natriumhydrid verwendet.

Die Base wird hierbei im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV) eingesetzt.

Die Umsetzung (IV) + (V) \rightarrow (I-1) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) \rightarrow (IV) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Toluol verwendet.

Die Umsetzung (VII) \rightarrow (IV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (X) + (XI) \rightarrow (I-1) ähnelt eine in der Literatur als Chan-Lam Kupplung genannte Umsetzung. Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (XI) \rightarrow (I-1) sind Ether wie 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Acetonitril oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist ein Gemisch aus Acetonitril und DMSO wenn (XI) einem Boronsäureester oder einem Trifluorborat-Salz entspricht, oder Dichlormethan wenn (XI) eine Boronsäure ist. In manchen Fällen ist die Zugabe von Molekularsieb vorteilhaft.

Als Basen für den Verfahrensschritt (X) + (XI) \rightarrow (I-1) eignen sich Pyridin, Pyridinderivate wie z. B. DMAP oder organische tertiäre Amine wie z. B. Diisopropylethylamin oder Triethylamin. Bevorzugt wird Triethylamin wenn (XI) einem Boronsäureester oder einem Trifluorborat-Salz entspricht, oder Pyridin wenn (XI) eine Boronsäure ist.

Als Katalysator für den Verfahrensschritt $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ eignen sich Kupfer(II)-Salze wie zum Beispiel Kupfer-(II)-Acetat oder Kupfer(II)triflat, bevorzugt ist Kupfer-(II)-Acetat.

Der Verfahrensschritt $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ wird an der Luft durchgeführt oder unter einer sauerstoffhaltige Atmosphäre.

- 5 Die Reaktion $(X) + (XI) \rightarrow (I-1)$ wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+80^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Hydrolyse der Ester-Gruppe R^{IA} der Verbindung (I-1) zu Verbindungen der Formel (I-2) erfolgt indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei bei Letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Allgemeinen erfolgt die Ester-Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktionen Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure, 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 oder Acetonitril verwendet. Bei der Hydrolyse von tert-Butylestern wird im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Bei der Hydrolyse von anderen Estern unter sauren Bedingungen wird Essigsäure oder ein Gemisch von Essigsäure und Wasser bevorzugt.

15

Als Basen sind die Alkali- oder Erdalkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat geeignet. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

20

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 Gemisch mit Essigsäure, sowie Schwefelsäure im Gemisch mit Essigsäure und Wasser im Falle der Methylester und Ethylester.

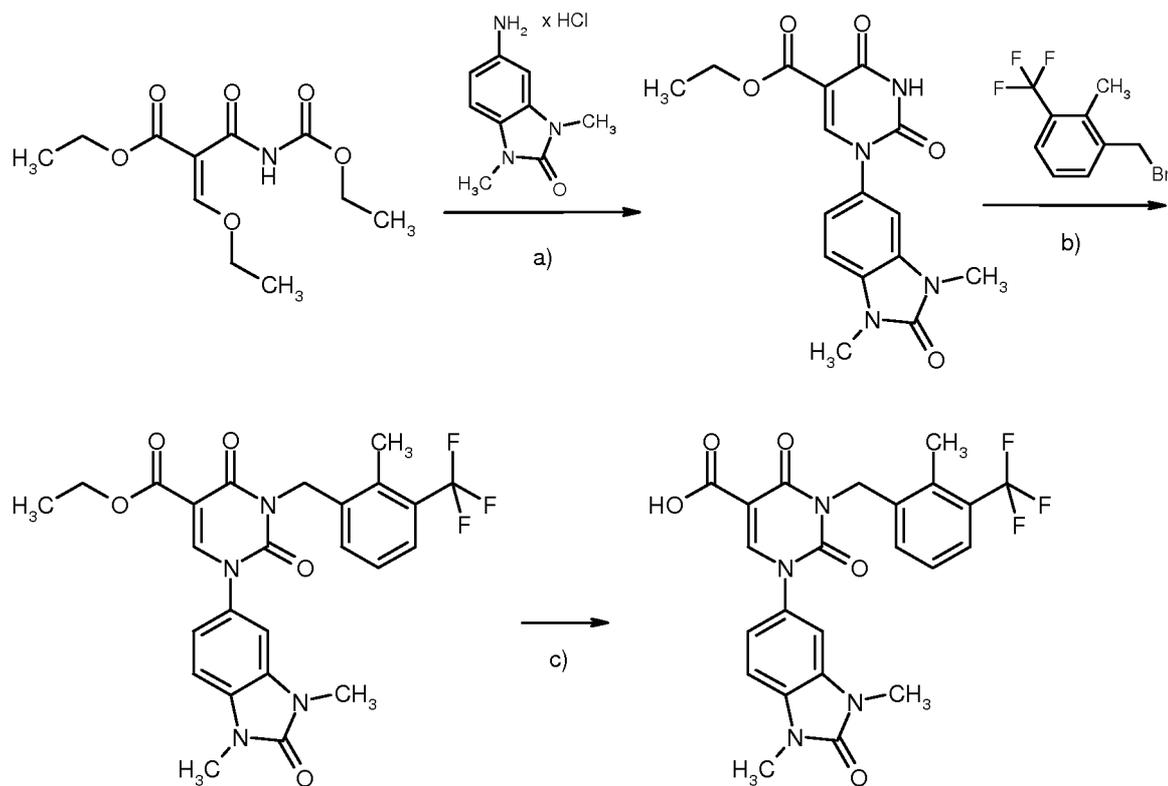
25

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 180°C , bevorzugt bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis 120°C .

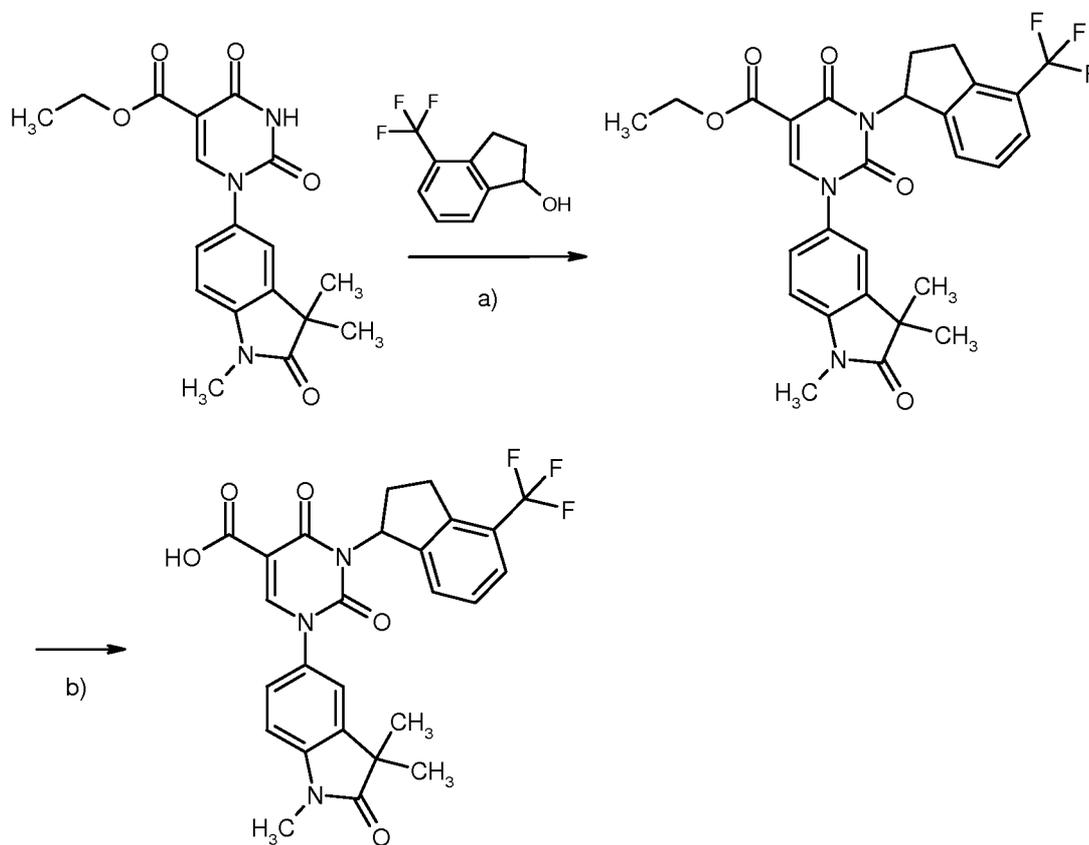
Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata (Schema 1 bis 3) beispielhaft veranschaulicht werden:

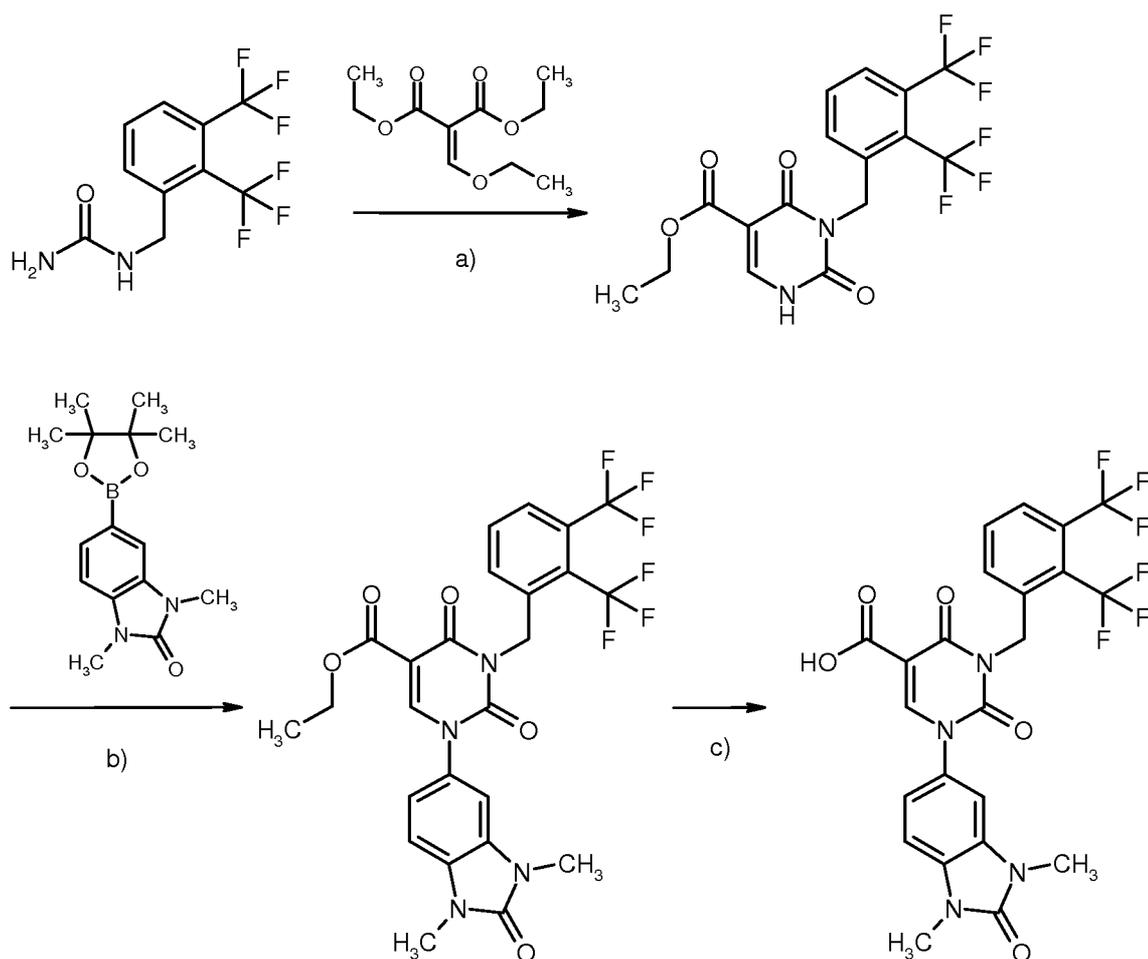
Schema 1:

[a): 1. Triethylamin, Ethanol, 80°C; 2. Kalium-*tert*-butylat, 0°C-80°C; b): K₂CO₃, KI, DMF; c): Essigsäure / Salzsäure (2:1), 120°C].

5 **Schema 2:**

[a): Triphenylphosphin, DIAD, THF / DMF 1:1, 0°C-RT; b): Essigsäure / Salzsäure (2:1), 120°C].

Schema 3:



[a): *i*) 140°C, *ii*) Natriumethanolat, Ethanol, 80°C; b): Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₃CN, DMSO, Molsieb, 80°C; c): Essigsäure / Salzsäure (2:1), 120°C].

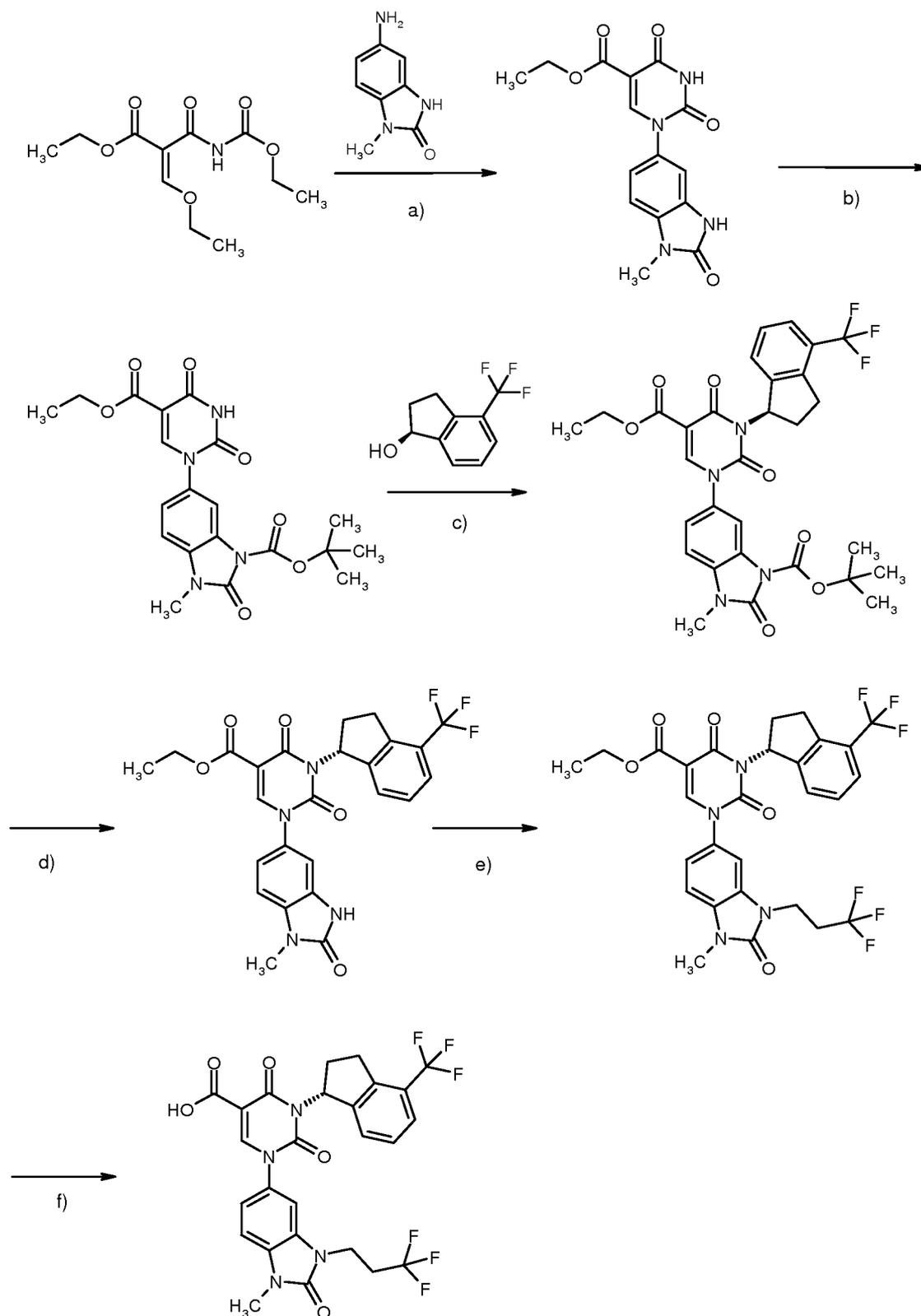
5

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (V), (VI), (VIII), (IX) und (XI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen können gegebenenfalls auch hergestellt werden durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter R³ aufgeführten, ausgehend von den nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I). Diese Umwandlungen werden wie im vorliegenden experimentellen Teil beschrieben, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile und elektrophile Substitutionen, Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, Eliminierungen, Alkylierung, Aminierung, Veresterung, Esterspaltung, Veretherung, Etherspaltung, Bildung von Carbonamiden, sowie Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen. Die Umwandlung von funktionellen Gruppen kann durch das folgende Syntheschema (Schema 4) beispielhaft veranschaulicht werden:

10

15

Schema 4:

[a): 1. Ethanol, 80°C 2. Kalium-*tert*-butylat 80°C ; b): $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$, DMAP, DMF / CH_2Cl_2 , RT; c) Triphenylphosphin, DIAD, THF / DMF 1:1, 0°C -RT; d) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , RT; e) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, Cs_2CO_3 , KI, DMF, 60°C ; f): Essigsäure / Salzsäure (2:1), 120°C].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Chymase dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer, entzündlicher, allergischer und/ oder fibrotischer Erkrankungen.

5 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems beziehungsweise kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise die folgenden Erkrankungen zu verstehen: akute und chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, myo-
10 kardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Schock, Atherosklerose, Herzhypertrophie, Herzfibrose, atriale und ventri-
kuläre Arrhythmien, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, Präeklampsie, entzündliche kardio-
vaskuläre Erkrankungen, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, arte-
15 rielle pulmonale Hypertonie, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Thrombosen, thrombo-
embolische Erkrankungen, Ödembildung wie zum Beispiel pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder
Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, sowie Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen
Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-
20 Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arterielle und
venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, periphere und kardi-
ale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, erhöhte Spiegel
von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-
Inhibitor 1 (PAI-1).

20 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte
Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz,
Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herz-
klappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aor-
25 tenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonal-
klappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myo-
karditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkohol-
toxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische
Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiter geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung der po-
30 lyzystischen Nierenkrankheit (PCKD) und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nie-
renerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chroni-
schem Nierenversagen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff akute Niereninsuffizienz akute Erscheinungsformen
35 der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie

auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, Volumenmangel (z.B. Dehydratation, Blutverlust), Schock, akute Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), vaskuläre Kathastrophe (arterielle oder venöse Thrombose oder Embolie), Cholesterinembolie, akute Bence-Jones-Niere bei Plasmozytom, akute supravasikal oder subvesikale Abflussbehinderungen, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/ oder akute Nierenerkrankungen, die durch die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrolliertem Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose, sowie Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nierenerkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff chronische Niereninsuffizienz chronische Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, glomeruläre und tubuläre Proteinurie, renale Ödeme, Hämaturie, primäre, sekundäre sowie chronische Glomerulonephritis, membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritis, Alport-Syndrom, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/ oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/ oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Nierenzellkarzinomen, nach Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrollierter Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, sowie Nierenarterienstenose, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose zu verstehen. Weiterhin Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte chronische interstitielle Nierenerkrankungen, Metabolisches Syndrom und Dyslipidämie. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), der chronisch-

obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), der zystischer Fibrose (CF), von akutem Koronarsyndrom (ACS), Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) und anderen autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), kardiogenem Schock, Aneurysmen, Sepsis (SIRS),
5 multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktives Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasie, Pneumonie, idiopathischer interstitieller Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten-
10 und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne
20 der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Kardiomyopathie, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Skleroderma, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie und proliferative Vitroretinopathie.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukoma-Operationen.

Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Nephropathie und Neuropathie), Krebserkrankungen (Hautkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Knochenmarktumore, Leukämien, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere,
35 Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes sowie bösartige Tumore des lymphoproliferativen Systems wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom), von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des Abdomen

(Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, chronischer Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), Hauterkrankungen (allergische Hauterkrankungen, Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematodes, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis, vielfältige Formen der Arthropathien, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise paraneoplastisches Syndrom, bei Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ophthalmologischen Erkrankungen wie beispielsweise Glaukom, normotensivem Glaukom, Augenhochdruck und deren Kombinationen, von altersbedingter Makuladegeneration (AMD), trockener oder nicht-exsudativer AMD, feuchter oder exsudativer oder neovaskulärer AMD, choroidaler Neovascularization (CNV), Netzhautablösung, diabetischer Retinopathie, atrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), hypertrophischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), diabetischem Makulaödem, Netzhautvenenverschluss, choroidalem Netzhautvenenverschluss, Makulaödem, Makulaödem aufgrund von Netzhautvenenverschluss, Angiogenese an der Vorderseite des Auges wie kornealer Angiogenese beispielsweise nach Keratitis, Hornhauttransplantation oder Keratoplastik, korneale Angiogenese aufgrund von Hypoxie (extensives Tragen von Kontaktlinsen), Pterygium conjunctivae, subretinalem Ödem und intraretinalem Ödem.

Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erhöhten und hohem Augeninnendruck als Folge von traumatischem Hyphaema, periorbitalem Ödem, postoperativer viscoelastischer Retention, intraokularer Entzündung, Anwendung von Kortikosteroiden, Pupillarblock oder idiopathischen Ursachen sowie von erhöhtem Augeninnendruck nach Trabekulektomie und aufgrund von prä-operativen Zusätzen.

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 sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher 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:

die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren;

Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);

Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT_{2b}-Rezeptors;

organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;

NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;

NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;

Prostacyclin-Analoga, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil oder Epoprostenol;

Verbindungen, die die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) inhibieren, wie beispielsweise *N,N*-Dicyclohexylharnstoff, 12-(3-Adamantan-1-yl-ureido)-dodecansäure oder 1-Adamantan-1-yl-3-{5-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]pentyl}-harnstoff;

den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etoximoxir, Dichloracetat, Ranolazine oder Trimetazidine;

Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;

antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;

den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika;

Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan, Mozavaptan, Satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 oder BAY 86-8050;

bronchodilatatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie insbesondere Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Formoterol oder Salmeterol, oder aus der Gruppe der Anticholinergika, wie insbesondere Ipratropiumbromid;

5 anti-inflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glucocorticoide, wie insbesondere Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason; und/ oder

den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-,
10 PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Bortezomib, Canertinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lestaurtinib, Lonafarnib, Pegaptinib, Pelitinib, Semaxanib, Sorafenib, Regorafenib,
15 Sunitinib, Tandutinib, Tipifarnib, Vatalanib, Fasudil, Lonidamin, Leflunomid, BMS-3354825 oder Y-27632, eingesetzt.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise PRX-08066, eingesetzt.

20 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.

30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, 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, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren 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, Carazolol, 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 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-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambri-sentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A oder BA-1049, verabreicht.

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

10 Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

15 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.

20 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 oder Pitavastatin, verabreicht.

25 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.

30 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.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 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, Tiqueside 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 vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

15 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.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie
25 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.

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
30 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 auflösen-

den 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 Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- 5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. inhalativ, 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.
- 10 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer, Aerosole), 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.
- 15 Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die inhalative Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, 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.

- 25 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.

- 30 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.

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, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen:

Ac	Acetyl
aq.	wässrig, wässrige Lösung
br.d	breites Dublett (NMR)
br.m	breites Multiplett (NMR)
br.s	breites Singulett (NMR)
br.t	breites Triplett (NMR)
c	Konzentration
cat.	katalytisch
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dest.	destilliert
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential Scanning Thermography
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuss
ent	enantiomerenrein, Enantiomer
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol-Hydrat

HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ (bei Ausbeute)
rac	racemisch, Racemat
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Schmp.	Schmelzpunkt
tBu	<i>tert.</i> -Butyl
tert.	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TPPO	Triphenylphosphinoxid
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
vgl.	vergleiche
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

HPLC-, GC-MS- und LC-MS-Methoden:

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

10 Method 2: Gerätetyp MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 × 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 → 3.0 min 10 % A → 4.0 min 10 % A → 4.01 min 100 % A (Flow 2.5 ml) → 5.00 min 100 % A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3: Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm 50 \times 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 0.1 min 90 % A \rightarrow 1.5 min 10 % A \rightarrow 2.2 min 10 % A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 5 Methode 4: Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm 50 \times 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97 % A \rightarrow 0.5 min 97 % A \rightarrow 3.2 min 5 % A \rightarrow 4.0 min 5 % A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 10 Methode 5 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 30 \times 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 1.2 min 5 % A \rightarrow 2.0 min 5 % A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

- 15 Methode 6 (GC-MS): Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m \times 200 μm \times 0.33 μm ; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min \rightarrow 310°C (3 min halten).

Methode 7 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 mm \times 30 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1 % in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 6 min: 90 %A /10 % B; 6 min bis 27 min: Gradient bis 95 % B; 27 min bis 38 min 95 %B; 38 min bis 39 min Gradient bis 10 %B; 39 min bis 43 min (Ende): 60 %A/ 40 %B. Geringfügige Abweichungen des Gradienten sind möglich.

- 20 Methode 8 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 mm \times 30 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1 % in Wasser, Eluent B: Methanol; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 4.25 min: 60 %A /40 % B; 4.25 bis 4.50 min: Gradient bis 60 % B; 4.50 min bis 17 min Gradient bis 100 %B; 17 min bis 19.50 min 100 %B; 19.50 min bis 19.75 min Gradient bis 40 %B; 19.75 bis 22 min (Ende): 60 %A/ 40 %B. Geringfügige Abweichungen des Gradienten sind möglich.

- 25 Methode 9 (präparative HPLC): Säule: Sunfire C18, 5 μm , 250 mm \times 20 mm. Eluent Methanol / TFA 1 % in Wasser 50 / 50; Fluss: 25 ml/min; Detection 210 nm, Temperatur 40°C.

Methode 10 (präparative HPLC): Säule: Sunfire C18, 5 μm , 250 mm \times 20 mm. Eluent Acetonitril / TFA 1 % in Wasser 55 / 45; Fluss: 25 ml/min; Detection 210 nm, Temperatur 40°C.

- 30 Methode 11: (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 μm , 250 mm \times 40 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1 % in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min. Programm: 0-6 min: 90 %A /10 % B; 6-40 min: Gradient bis 95 % B; 40-53 min: 5 % A /95 % B; 53.01-54 min: Gradient bis 10 % B; 54.01-57 min: 90 %A /10 % B.

Methode 12 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 250 mm \times 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / Ethanol / *iso*-hexan 15:15:70 (v/v/v); Detector 230 nm.

Methode 13 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 30°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / Ethanol / *iso*-hexan 15:15:70 (v/v/v); Detector 220 nm.

Methode 14 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AS-H 5 µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 30°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Ethanol / *iso*-hexan 50:50 versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 220 nm.

Methode 15 (präparative HPLC): Wie Methode 7 aber mit Säule Chromatorex C18 250 mm × 30 mm.

Methode 16 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak AZ-H 250 mm × 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Eluent: Ethanol / *iso*-hexan 50:50 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 230 nm.

Methode 17 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 40°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Ethanol / *iso*-hexan 50:50 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 220 nm.

Methode 18 (chirale präparative HPLC):: Säule Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / *iso*-hexan 50 : 50 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 230 nm.

Methode 19 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 30°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / *iso*-hexan 50 : 50 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure;; Detector 220 nm.

Methode 20 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Eluent: Ethanol / *iso*-hexan 70:30 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 230 nm.

Methode 21 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 40°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Ethanol / *iso*-hexan 70 : 30 (v/v) versetzt mit 1 % Wasser und 0.2 % Trifluoressigsäure; Detector 220 nm.

Methode 22 (präparative HPLC): Säule: Sunfire C18, 5 µm, 250 mm × 20 mm. Eluent Acetonitril/Wasser 60:40; Fluss: 25 ml/min; Detection 210 nM, Temperatur 40°C.

Methode 24 (präparative HPLC): Säule: Sunfire C18, 5 µm, 75 mm × 30 mm. Eluent Acetonitril / 0.05 %iger TFA in Wasser 1 : 99 bis 2.25 min, dann Acetonitril / 1 % TFA in Wasser 95:5; Fluss: 60 ml/min; Detection 210 nM, Temperatur 40°C.

Methode 25 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 5µm, 250 mm × 4.6 mm; Temperatur 30°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / *iso*-hexan 5 : 95 (v/v); Detector 220 nm.

Methode 26: MS, Instrument: Thermo Fisher-Scientific DSQ; chemische Ionisierung; Reaktantgas NH₃; Quellentemperatur: 200°C; Ionisierungsenergie 70eV.

Methode 27 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm; Temperatur 30°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: *iso*-Propanol / Ethanol / *iso*-hexan 25 : 25 : 50 (v/v/v); Detector 220 nm.

Methode 28 (LC-MS): MCW_SQ-HSST3_long Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 \times 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95 % A \rightarrow 6.0 min 5 % A \rightarrow 7.5 min 5 % A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 29 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak IC 5 μ m, 250 mm \times 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur 25°C; Detector: 220 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 50: 50 (v/v).

Methode 30 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak IC 5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm; Fluss: 1 ml/min; Temperatur 30°C; Detector: 220 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 50: 50 (v/v).

Methode 31 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250 mm \times 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur 30°C; Detector: 285 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 50: 50 (v/v).

Methode 32 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm; Fluss: 1 ml/min; Temperatur 30°C; Detektor: 285 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 50: 50 (v/v).

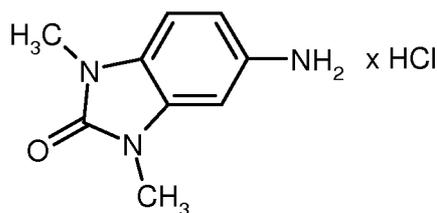
Methode 33 (chirale präparative HPLC): Säule Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250 mm \times 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur 30°C; Detektor: 285 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 20: 80 (v/v).

Methode 34 (chirale analytische HPLC): Säule Daicel Chiralpak IA 5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm; Fluss: 1 ml/min; Temperatur 30°C; Detektor: 285 nm; Eluent: Acetonitril / MTBE 50: 50 (v/v).

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

20 Beispiel 1A

5-Amino-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on Hydrochlorid



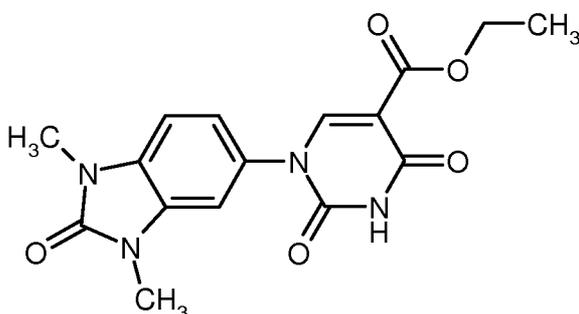
33.2 g (160 mmol) 1,3-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (Herstellung: siehe WO 2007/120339, Beispiel 2, Seite 33) wurden in 1790 ml Ethanol (nur teilweise gelöst) in Gegenwart von 8.8 g Palladium-Katalysator (10 %-ig auf Aktivkohle mit 50 % Wasser angefeuchtet) bei RT und 1 atm Wasserstoff-Druck hydriert. Das Ausgangsmaterial löste sich im Laufe der Reaktion. Nach vollständiger Umsetzung (6 h) wurde der Katalysator durch Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wurde mit 45 ml einer Chlorwasserstoff-Lösung (4N in Dioxan) versetzt, dann am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde dann im HV weiter getrocknet. Man erhielt 31.8 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.18$ min; $m/z = 178$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 10.29 (br.s, 3H).

Beispiel 2A

- 5 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



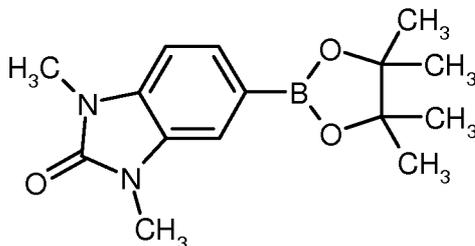
- 52.80 g (247.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A und 64.07 g (247.1 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) wurden in 2 L Ethanol vorgelegt und mit 51.7 ml (370.7 mmol) Triethylamin versetzt. Die entstandene dicke Suspension wurde 1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach leichtem Abkühlen (ca. 60°C) wurden 27.73 g (247.1 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde wieder auf Rückflusstemperatur erhitzt und 7 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde am Rotationsverdampfer ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels entfernt. Das aufkonzentrierte Reaktionsgemisch wurde in 7.5 L 1N Salzsäure gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 800 ml Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 71.7 g (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.63$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.22 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

Beispiel 3A

1,3-Dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



- 3.16 g 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (12.44 mmol) und 43 mg (70 %-ige Reinheit, 0.124 mmol) Dibenzoylperoxid wurden in 12 ml Acetonitril bei RT vorgelegt und mit 1.47 g (8.3 mmol) 5-Amino-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (hergestellt wie unter Beispiel 1A beschrieben, aber ohne Behandlung mit Chlorwasserstoff) und 1.48 ml (12.44 mmol) *tert.*-Butylnitrit versetzt. Die Reaktionsmi-

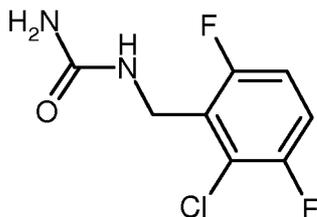
schung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan gelöst, die Lösung mit Diatomeenerde versetzt und am Rotationsverdampfer wieder zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelkartusche gereinigt (Elu-
 5 ents: Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:1 bis 1:1). Die produktthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Pentan verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Pentan nachgewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 860 mg der Titelverbindung (94 %-ige Reinheit). Durch erneute Kieselgelchromatographie der Mutterlauge konnten zusätzliche 230 mg der Titelverbindung erhalten werden (Gesamtausbeute 43 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; $m/z = 289$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.30 (s, 12H), 3.33 (s, teilweise unter dem Wassersignal), 3.35 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

Beispiel 4A

1-(2-Chlor-3,6-difluorbenzyl)harnstoff



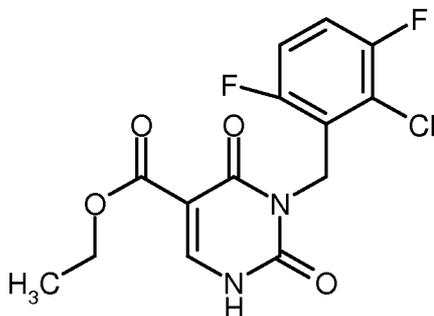
15 1.50 g (8.44 mmol) 2-Chlor-3,6-difluorbenzylamin und 2.03 g (33.8 mmol) Harnstoff wurden in 4 ml Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 90 μ l (ca. 1 mmol) konz. Salzsäure wurde die Reaktionsmischung 3.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung 30 min verrührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, zweimal mit wenig Wasser, dann mit wenig MTBE gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 1.16 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; $m/z = 221$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.34 (dd, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.36 (t, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 1H).

Beispiel 5A

Ethyl-3-(2-chlor-3,6-difluorbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



25

Eine Suspension von 1.16 g (5.25 mmol) 1-(2-Chlor-3,6-difluorbenzyl)harnstoff aus Beispiel 4A und 1.59 mL (7.86 mmol) Diethylethoxymethylenmalonat in 2 ml Ethanol auf 140 °C (Badtemperatur) erhitzt und über

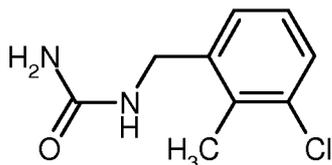
Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde in ca. 6 ml Ethanol gelöst, mit 535 mg (7.9 mmol) Natriumethylat versetzt und erneut zum Rückfluss erhitzt. Nach 2 Tagen wurde zusätzlich 0.5 Äquivalent Base hinzugefügt und die Mischung weitere 3 Tage auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester / MTBE 1:1 verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit MTBE gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 851 mg (45 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.94 - 12.05 (m, 1H).

Beispiel 6A

1-(3-Chlor-2-methylbenzyl)harnstoff



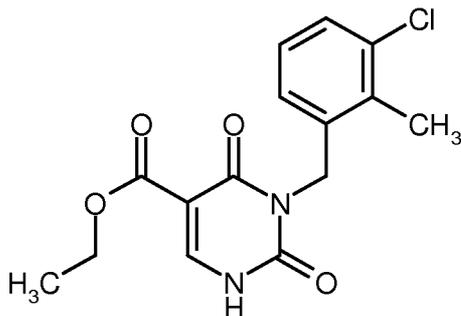
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zum Beispiel 4A bei einer Reaktionsdauer von 6h. Ausgehend von 2.00 g (12.85 mmol) 3-Chlor-2-methylbenzylamin und 3.08 g (51.40 mmol) Harnstoff erhielt man 2.36 g (92 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.72$ min; $m/z = 199$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.29 (s, 3H), 4.19 (d, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.36 (t, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 1H).

Beispiel 7A

Ethyl-3-(3-chlor-2-methylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Eine Suspension von 2.36 g (11.88 mmol) 1-(3-Chlor-2-methylbenzyl)harnstoff aus Beispiel 6A und 3.60 mL (17.82 mmol) Diethylethoxymethylenmalonat in 3 ml Ethanol wurde auf 140 °C (Badtemperatur) erhitzt und die nach ca. 3h entstandene Lösung über Nacht bei dieser Temperatur weiter gerührt. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.21 g (17.8 mmol) Natriumethylat versetzt und erneut 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung in 100 ml eisgekühlte 0.5M Salzsäu-

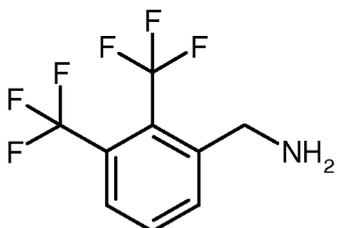
re getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit MTBE gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 2.20 g (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 323$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.85 (d, 1H),
5 7.13 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.06 (br. s, 1H).

Beispiel 8A

1-[2,3-Bis(trifluormethyl)phenyl]methanamin



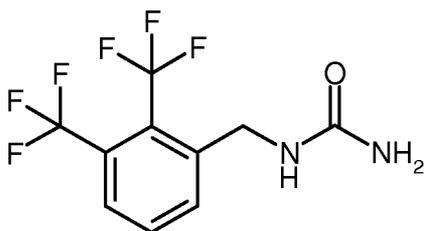
Unter Argon wurden 69.38 mL (69.38 mmol) Boran-THF-Komplex (1.0M) vorgelegt und das Reaktionsge-
10 misch auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 5.53 g (23.13 mmol) 2,3-Bis(trifluormethyl)benzonnitril (Darstellung siehe: Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050) in 50 mL THF zugetropft und 3 h zum Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt, mit 1N Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde mit 1N Natronlauge auf pH 14
15 gestellt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 4.07 g (70 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.49$ min; MS (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.99 (br.s, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 2H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 1H).

20 Beispiel 9A

1-[2,3-Bis(trifluormethyl)benzyl]harnstoff



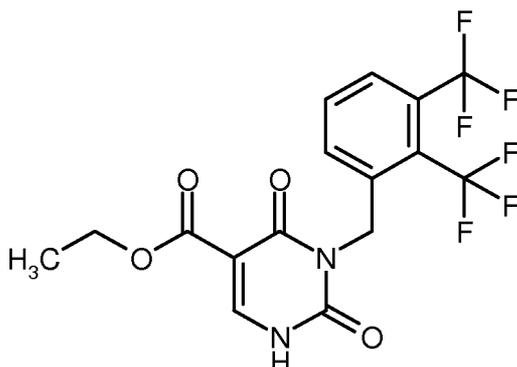
In 1.3 mL Wasser wurden 780 mg (3.21 mmol) 1-[2,3-Bis(trifluormethyl)phenyl]methanamin aus Beispiel 8A sowie 771 mg (12.83 mmol) Harnstoff vorgelegt, mit 34 μ L (0.41 mmol) konz. Salzsäure tropfenweise versetzt
25 und die Mischung 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei RT mit Wasser (100 mL) verdünnt und 30 min gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, je zweimal mit Wasser sowie Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 541 mg (59 % d.Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 287$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.40 - 4.45 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.57 - 6.63 (m, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 1H).

Beispiel 10A

Ethyl-3-[2,3-bis(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



5

Eine Mischung aus 2.01 g (7.04 mmol) 1-[2,3-Bis(trifluormethyl)benzyl]harnstoff aus Beispiel 9A und 2.13 mL (10.60 mmol) Diethyl(ethoxymethylen)malonat wurde bei 140°C über 4 Tage im Argongegenstrom gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit Ethanol (20 mL) verdünnt, danach mit 0.72 g (10.60 mmol) Natriumethylat versetzt und weitere 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Die auf RT gebrachte Mischung wurde in eisgekühlte Salzsäure (400 mL, 0.5M) getropft und der entstandene Feststoff abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mit MTBE verrührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.92 g (67 % d. Th.) der Zielver-

10

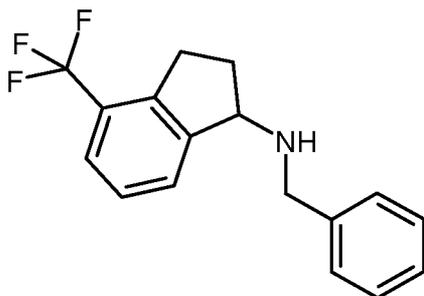
bindung.
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 411 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.17 (br.s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.15 (br.s, 1H).

15

Beispiel 11A

N-Benzyl-4-(trifluormethyl)indan-1-amin (Racemat)



Zu einer Mischung aus 15.40 g (0.075 mol) 4-(Trifluormethyl)-1-indanon sowie 9.78 mL (0.090 mol) Benzylamin in 462 mL Dichlormethan wurden 33.0 mL (0.112 mol) Titan(IV)isopropylat addiert und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden bei 0°C portionsweise 5.65 g (0.149 mol) Natriumborhydrid zugefügt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde anschließend unter starker Gasentwicklung Wasser zugetropft. Danach wurde die Mischung mit Wasser sowie Dichlormethan (je 500 mL) weiter verdünnt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das so

20

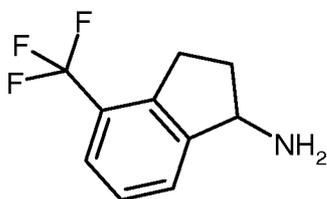
erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigsäureethylester, 10:1). Man erhielt 12.80 g (58 % d.Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 292$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.81 - 2.93 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 2H), 4.14 - 4.22 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

Beispiel 12A

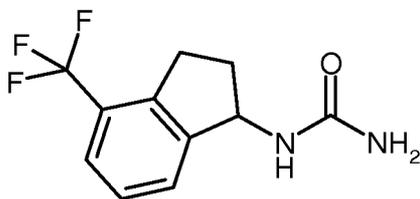
4-(Trifluormethyl)indan-1-amin (Racemat)



10 In 230 mL THF wurden 9.70 g (0.032 mol) N-Benzyl-4-(trifluormethyl)indan-1-amin aus Beispiel 11A vorgelegt, anschließend mit 5.00 g Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) versetzt und die Mischung bei RT unter Wasserstoff-Normaldruck über Nacht hydriert. Anschließend wurde die Mischung über Kieselgur filtriert und das Filtrat eingengt. Man erhielt 6.40 g (98 % d. Th.) Rohprodukt, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurden. LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 202$ (M+H)⁺.

15 Beispiel 13A

1-[4-(Trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]harnstoff (Racemat)

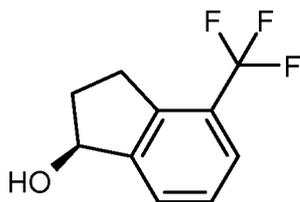


20 In 25 mL Wasser wurden 6.40 g (0.03 mol) 4-(Trifluormethyl)indan-1-amin aus Beispiel 12A sowie 9.55 g (0.159 mol) Harnstoff vorgelegt, mit 0.34 mL (0.004 mol) konz. Salzsäure tropfenweise versetzt und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde bei RT mit Wasser (100 mL) verdünnt und 30 min gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Verrühren mit Diethylether (50 mL) umkristallisiert. Man erhielt 4.60 g (59 % d.Th.) der Zielverbindung. LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 245$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.71 - 1.82 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 5.12 (q, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.53 (dd, 2H).

Beispiel 14A

(S)-4-Trifluormethyl-indan-1-ol



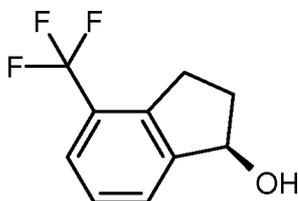
Eine Lösung von 55.7 g (278.3 mmol) 4-Trifluormethyl-1-indanon, 194 ml (1.391 mol) Triethylamin und 1.60 g (2.50 mmol) RuCl(p-cymene)[(S,S)-TsDPEN] (CAS-Nr: 192139-90-5; IUPAC-Name: (S,S)-N-(p-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethandiamin(chlor)[1-methyl-4-(propan-2-yl)benzol]-ruthenium(II)) in 258 ml
 5 Dichlormethan wurde unter Argon auf 35°C erwärmt und bei dieser Temperatur langsam mit 52.5 ml (1.391 mol) Ameisensäure versetzt (Zugabezeit ca. 40 min). Die Temperatur der Reaktionsmischung stieg dabei auf 42°C. Nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung weitere 2 h bei 38°C gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer und im HV entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in wenig Dichlormethan gelöst und über 1 kg Kieselgel gereinigt (Eluens: zuerst 3 Liter Cyclohexan / Essigsäureethylester 5:1
 10 dann 6 Liter Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1). Die geeigneten Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt im HV getrocknet. Man erhielt 51.2 g (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.76 - 1.91 (m, 1H), 2.40 (ddt, 1H), 2.86 (dt, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

Chirale analytische HPLC (Methode 25): R_t = 7.49 min; 99 % ee

15 Beispiel 15A

(R)-4-Trifluormethyl-indan-1-ol



Analog zu Beispiel 14A wurden 5 g (25.0 mmol) 4-Trifluormethyl-1-indanon in Gegenwart von 143 mg (0.225 mmol) RuCl(p-cymene)[(R,R)-TsDPEN] (CAS-Nr: 192139-92-7; IUPAC-Name: (R,R)-N-(p-Toluolsulfonyl)-
 20 1,2-diphenylethandiamin(chlor)[1-methyl-4-(propan-2-yl)benzol]-ruthenium(II)) reduziert. Man erhielt 4.60 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

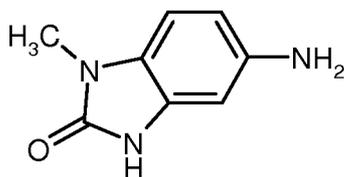
GC-MS (Methode 6): R_t = 3.43 min; MS (CI-pos): m/z = 202 (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.94 (br d, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 2.55 (dddd, 1H), 2.91 - 3.04 (m, 1H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 5.27 (q, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

25 Chirale analytische HPLC (Methode 25): R_t = 6.51 min; ee ca. 96 %.

Beispiel 16A

5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

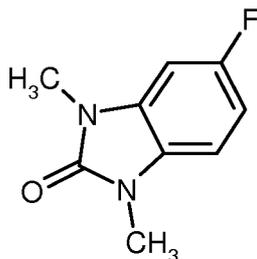


In 78.0 mL einer THF/Methanol-Mischung (1:2) wurden 2.43 g (12.6 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on [Synthese beschrieben in US 6,114,532] vorgelegt, danach 134 mg (0.13 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit THF nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Man erhielt 1.89 g (92 % d. Th.) der Zielverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.16 (s, 3H), 4.66 - 4.71 (m, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 10.39 (s, 1H).

Beispiel 17A

10 5-Fluor-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



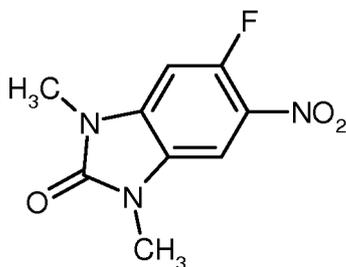
Unter Argon wurden 5.0 mL DMF bei 0°C vorgelegt und mit 318 mg (7.96 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 881 mg (5.30 mmol) 5-Fluor-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on [Synthese beschrieben in US 2010/0305102, Seite 28, Beispiel 26.3] in 5.0 mL DMF zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Danach wurden 0.43 mL (6.90 mmol) Iodmethan zugetropft und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde erneut bei 0°C Natriumhydrid (1.0 eq) zugefügt, weitere 15 min gerührt und schließlich Iodmethan (1.0 eq) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt, anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester, Gradient 7:1 - 4:1) gereinigt. Man erhielt 672 mg (69 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 181 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.3 (s, durch Wassersignal verdeckt), 6.85 - 6.93 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H).

Beispiel 18A

5-Fluor-1,3-dimethyl-6-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



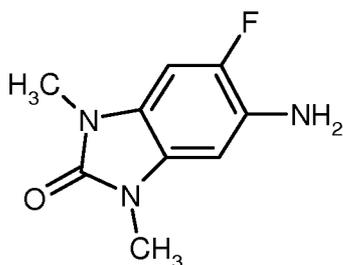
In 3.5 mL THF wurden unter Argon 670 mg (3.72 mmol) 5-Fluor-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 17A bei 0°C vorgelegt. Danach wurden 0.24 mL (3.72 mmol) Salpetersäure (65 %ig) zuge-
 5 tropft und die Mischung für 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser (50 mL) gegeben, der gebildete Feststoff abfiltriert, mit Wasser (20 mL) gewaschen und anschließend bei 40°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 807 mg (92 % d. Th.) der Zielverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

10 Beispiel 19A

5-Amino-6-fluor-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



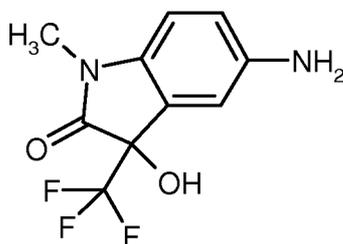
In 22.2 mL einer THF/Methanol-Mischung (1:2) wurden 806 mg (3.58 mmol) 5-Fluor-1,3-dimethyl-6-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 18A vorgelegt, danach 38 mg (0.04 mmol) Palladium (10 %-ig
 15 auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 668 mg (85 %-ige Reinheit, 81 % d. Th.) der Zielverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 196$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.78 (br.s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.98 (d, 1H).

Beispiel 20A

5-Amino-3-hydroxy-1-methyl-3-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



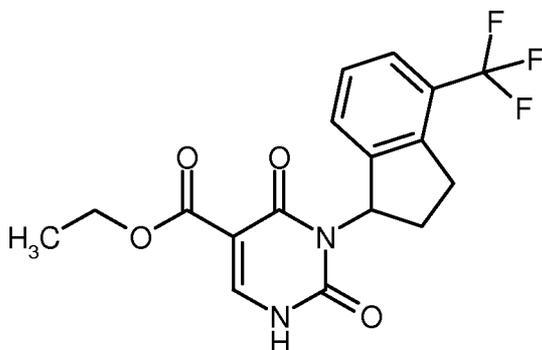
In 20.0 mL Ethanol wurden 2.45 g (8.87 mmol) 3-Hydroxy-1-methyl-5-nitro-3-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [Darstellung siehe: Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, p. 969-973] vorgelegt, danach 600 mg Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung 4 h bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Methanol (30 mL) gewaschen und das Filtrat eingengt. Man erhielt 2.06 g (91 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.07 (s, 3H), 4.97 - 5.33 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 2H), 7.51 (s, 1H).

Beispiel 21A

- 10 Ethyl-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



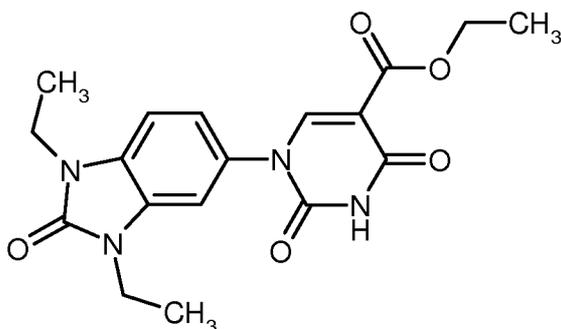
Eine Mischung aus 5.2 g (20 mmol) 1-[4-(Trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]harnstoff aus Beispiel 13A und 8.26 mL (41 mmol) Diethyl(ethoxymethylen)malonat wurde bei 140°C für 24 h zum Rückfluss erhitzt (am Anfang kaum rührbar, dann homogen und rührbar). Nach Abkühlen auf RT wurden 47.7 mL Ethanol sowie 2.78 g (41 mmol) Natriumethylat zugefügt und die Mischung weitere 24 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt, mit 1M Salzsäure (80 mL) angesäuert und dreimal mit je 80 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 bis 1:3). Man erhielt 4.20 g (56 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 1H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 6.29 - 6.46 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 11.74 - 11.99 (m, 1H).

25 Beispiel 22A

Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



In 31 mL Ethanol wurden 1.00 g (4.13 mmol) 5-Amino-1,3-diethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on – Hydrochlorid, 0.63 mL (4.55 mmol) Triethylamin sowie 1.07 g (4.13 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden bei RT 464 mg (4.13 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde bei RT mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, je einmal mit Wasser sowie Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

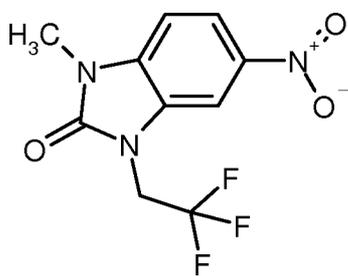
Man erhielt 783 mg (51 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 - 1.26 (m, 9H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 23A

1-Methyl-5-nitro-3-(2,2,2-trifluorethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

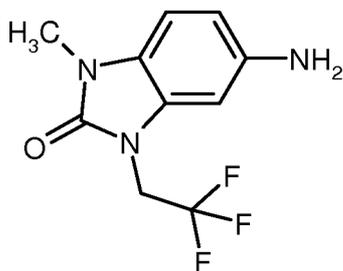


8.00 g (41.4 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on [Synthese beschrieben in US 6,114,532] wurden mit 11.45 g (82.8 mmol) Kaliumcarbonat in 600 ml Acetonitril / DMF 2:1 (v/v) vorgelegt und mit 7.48 ml (45.6 mmol) 2,2,2-Trifluorethyl-Trichlormethansulfonat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch in 1.8 L 0.1N Salzsäure gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Man erhielt 11.3 g (97 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.44 (s, 3H), 4.97 (q, 2H), 7.44 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

Beispiel 24A

5-Amino-1-methyl-3-(2,2,2-trifluorethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



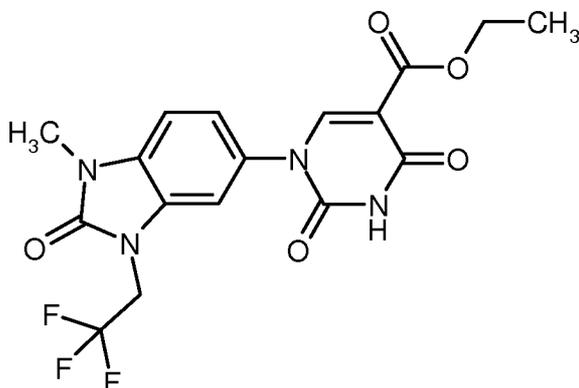
11.3 g (41.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A wurden in 623 ml Methanol / Tetrahydrofuran 2:1 (v/v) vorgelegt. 1.66 g Palladium auf Kohle (10 % auf Kohle) und 25.9 g (410.6 mmol) Ammoniumformiat wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 4 h bei 70°C verrührt. Nach Abkühlung auf RT wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde mit 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 400 ml Wasser versetzt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit 50 ml Wasser gewaschen und in HV getrocknet. Man erhielt 8.90 g (86 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.41$ min; $m/z = 246$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.25 (s, 3H), 4.63 (q, 2H), 4.89 (br. s, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.85 (d, 1H).

Beispiel 25A

Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



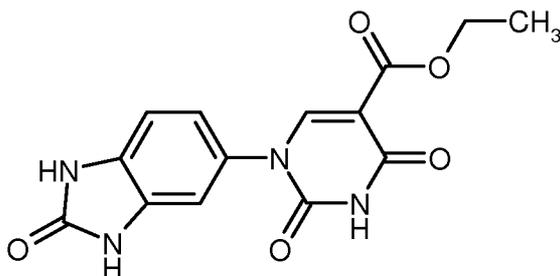
8.90 g (36.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A und 9.41 g (36.3 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) wurden in 784 ml Ethanol 1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach leichtem Abkühlen (ca. 60°C) wurden 4.07 g (36.3 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde wieder auf Rückflußtemperatur 30 min erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in 5 L eisgekühlte 1N Salzsäure gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 800 ml Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 12.7 g (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.70$ min; $m/z = 413$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.78 (q, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 26A

Ethyl-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



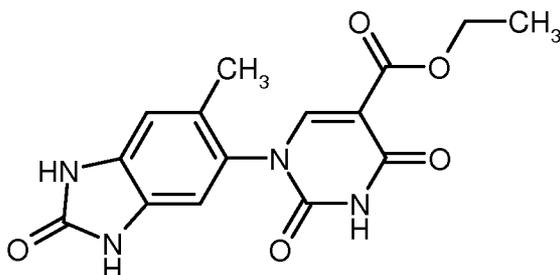
Die Darstellung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 25A unter Verwendung von 1.00 g (6.71 mmol) 5-Amino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on und 1.74 g (6.71 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Man erhielt 1.60 g (75 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 317$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.84 - 10.90 (m, 2H), 11.61 (s, 1H).

10 Beispiel 27A

Ethyl-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



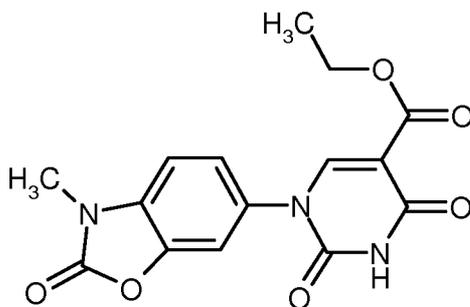
1.59 g (6.13 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) sowie 1.00 g (6.13 mmol) 5-Amino-6-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on wurden in 46 mL Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 0.69 g (6.13 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT sowie 1h zum Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser sowie Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 1.46 g (72 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

25 Beispiel 28A

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



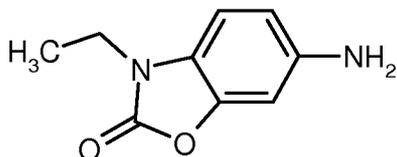
40.0 g (243.7 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on wurden in 2.5 L Ethanol vorgelegt und mit 63.2 g (243.7 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) versetzt. Nach einigen Minuten bildete sich eine dicke Suspension. Diese Mischung wurde 1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach leichtem Abkühlen (ca. 60°C) wurden 27.3 g (243.7 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch 4.5 h bei Rückflusstemperatur weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionssuspension leicht abgekühlt (ca. 60°C) dann in 10 Liter kalte 1N Salzsäure eingerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Trockenschrank bei 70°C über Nacht getrocknet. Man erhielt 64.0 g (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 29A

6-Amino-3-ethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on



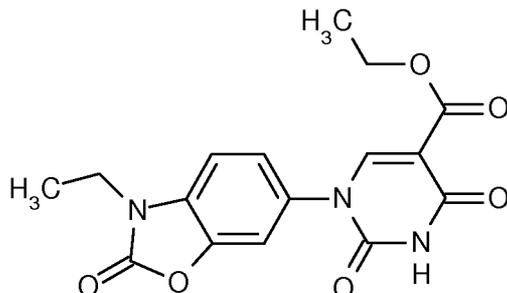
In 32.5 mL Ethanol wurden 1.00 g (4.80 mmol) 3-Ethyl-6-nitro-1,3-benzoxazol-2(3H)-on [Darstellung siehe: WO 2007/120339 A1, 37-38] vorgelegt, danach 51 mg (0.05 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 50.0 mL einer Ethanol/THF-Mischung (1:1) aufgenommen, mit 50 mg (0.05 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) versetzt und die Mischung weiter über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde erneut über Kieselgur filtriert, der Filterkuchen mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Ethanol ausgerührt, der Feststoff abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Man erhielt nach Trocknung im Hochvakuum 747 mg der Zielverbindung (83 % d. Th.).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 179$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.74 (q, 2H), 4.99 - 5.05 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.94 (d, 1H).

Beispiel 30A

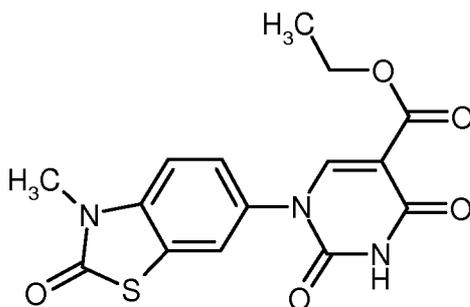
Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



746 mg (4.19 mmol) 6-Amino-3-ethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on aus Beispiel 29A sowie 1.09 g (4.19 mmol)
 5 Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat wurden in 32 mL Ethanol vorgelegt und die Mischung
 für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 470 mg (4.19 mmol) Kalium-tert.-butylat zuge-
 geben und das Reaktionsgemisch weiter über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung für 1 h
 zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung bei RT mit Wasser versetzt und mit 1M
 Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser sowie Essigsäureethyles-
 10 ter/MTBE (1:1) gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 951 mg (66 % d. Th.)
 der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).15 Beispiel 31A

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



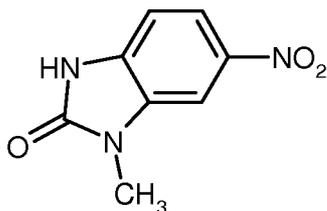
450 mg (2.50 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076,
 20 Beispiel 8b) sowie 647 mg (2.50 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat wurden in 19
 mL Ethanol vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 280 mg
 (2.50 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch weiter über Nacht bei RT gerührt. Zur
 Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und der ent-
 standene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser sowie Essigsäureethylester gewaschen und über
 25 Nacht im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 736 mg (85 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 348$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 32A

1-Methyl-6-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



5

In DMF (9 mL) wurden 500 mg (2.99 mmol) N^2 -Methyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin [Synthese beschrieben in WO 2008/128009, Seite 49] vorgelegt, danach 4.17 mL (0.73 mmol) Triethylamin sowie 2.42 g (15.0 mmol) $\text{N,N}'$ -Carbonyldiimidazol zugefügt und die Mischung 5 h bei 100°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit 1M Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 482 mg (91 %-ige Reinheit 76 % d. Th.) der Zielverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10

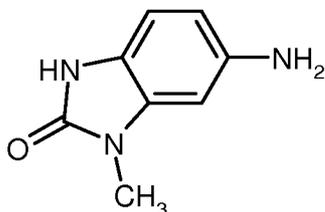
LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 194$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.37 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H), 11.64 (s, 1H).

15

Beispiel 33A

6-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



In 31 mL Ethanol wurden 480 mg (2.49 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 32A vorgelegt, danach 132 mg (0.12 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung 2 h bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Man erhielt 418 mg (90 %-ige Reinheit 93 % d. Th.) der Zielverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

20

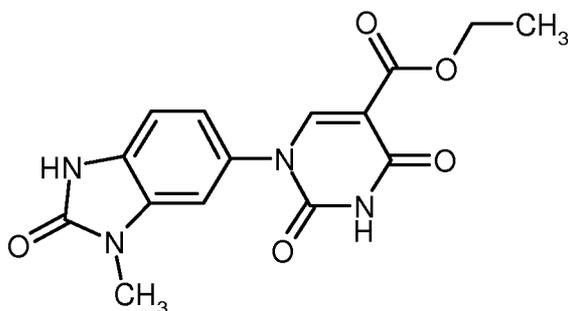
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 164$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.16 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.28 - 6.31 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

25

Beispiel 34A

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat

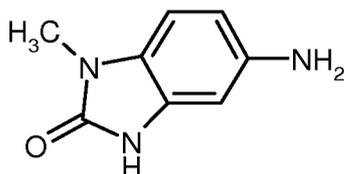


410 mg (2.51 mmol) 6-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 33A sowie 651 mg (2.51 mmol) Ethyl-(2E)-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat [Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-1388] wurden in 19 mL Ethanol vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden bei RT 282 mg (2.51 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure bis pH3 angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 251 mg (73 %-ige Reinheit, 22 % d. Th.) der Zielverbindung, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurden. Das verbliebene Filtrat wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester/MTBE-Mischung ausgerührt, der Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt so weitere 443 mg (53 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

15 Beispiel 35A

5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

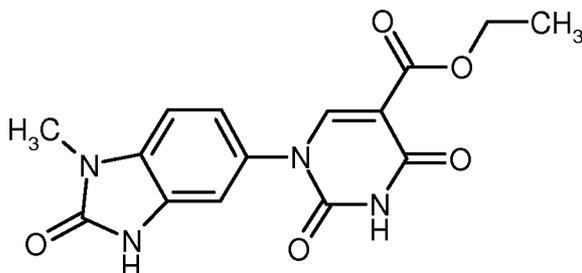


29.5 g (150 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on [Synthese beschrieben in US 6,114,532] wurden in 630 ml Methanol und 315 ml THF vorgelegt, mit 1.62 g Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) versetzt und unter Wasserstoff-Normaldruck bei RT hydriert. Am Ende der Reaktion wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 24.5 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 164$ (M+H)⁺.

Beispiel 36A

25 Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



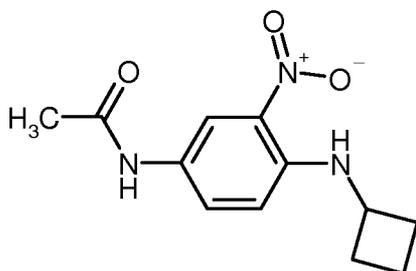
5.00 g (29.3 mmol) 5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 35A und 7.60 g (29.3 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat wurden in 250 mL Ethanol 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 3.29 g (29.3 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung bei RT mit 4M Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die Mischung wurde im Vakuum teilweise eingengt und die verbliebene Suspension filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser sowie Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Man erhielt 7.56 g (78 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

Beispiel 37A

N-[4-(Cyclobutylamino)-3-nitrophenyl]acetamid



15 In 40 mL Ethanol wurden 1.00 g (5.04 mmol) N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)acetamid (Herstellung siehe: WO2005/72741 Seite 26, [Beispiel 117A](#)) sowie 0.86 mL (10.09 mmol) Cyclobutylamin vorgelegt, anschließend 1.40 mL (10.09 mmol) Triethylamin zugefügt und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung im Vakuum eingengt, der Rückstand mit MTBE ver-rührt, der gebildete Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 185 mg (69 %-ige Rein-

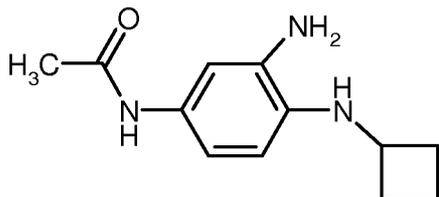
20 heit, 10 % d. Th.) der Zielverbindung. Das verbliebene Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, je einmal mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt nach Trocknung im Hochvakuum weitere 1.01 g (78 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.93 - 2.04 (m, 5H), 2.39 - 2.47 (m, 2H), 4.12 (sxt, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.97 (s, 1H).

Beispiel 38A

N-[3-Amino-4-(cyclobutylamino)phenyl]acetamid



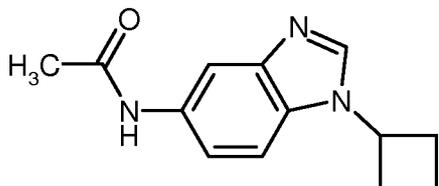
In 96 mL Essigsäureethylester wurden 1.02 g (4.07 mmol) N-[4-(Cyclobutylamino)-3-nitrophenyl]acetamid aus
 5 Beispiel 37A vorgelegt, danach 216 mg (0.20 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung 2 h bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Man erhielt 870 mg (90 %-ige Reinheit, 87 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 220$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.64 - 1.87 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 3.76 (sxt, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.51 - 4.60 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 9.34 (s, 1H).

Beispiel 39A

N-(1-Cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)acetamid



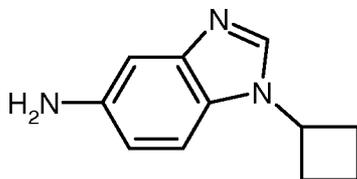
15 In 25 mL (Diethoxymethoxy)ethan wurden 870 mg (3.96 mmol) N-[3-Amino-4-(cyclobutylamino)phenyl]acetamid aus Beispiel 38A vorgelegt, anschließend 0.43 mL (5.17 mmol) konz. Salzsäure zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 930 mg (100 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 230$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.89 - 2.00 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 4H), 5.15 (quin, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

Beispiel 40A

1-Cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-amin



25 920 mg (4.01 mmol) N-(1-Cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)acetamid aus Beispiel 39A wurden in 20 mL einer 1:1-Mischung von 1M Salzsäure und Ethanol vorgelegt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 120°C gerührt. Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde eingengt, in Essigsäureethylester aufgenommen, je einmal mit 1N

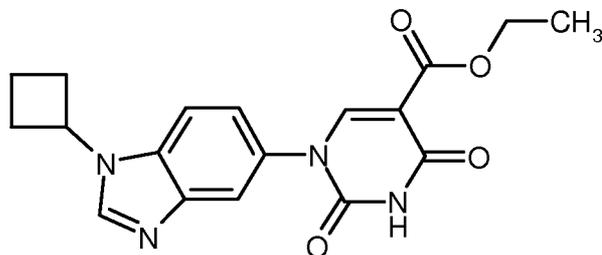
Natronlauge sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhielt 593 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 189$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.80 - 1.92 (m, 2H), 2.43 - 2.48 (m, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.66 - 4.76 (m, 2H), 4.82 (quin, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).

Beispiel 41A

Ethyl-1-(1-cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



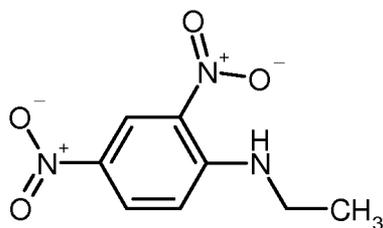
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 27A bei einer Reaktionsdauer von 3 h unter Rückfluss. Ausgehend von 590 mg (3.15 mmol) 1-Cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-amin aus Beispiel 40A und 817 mg (3.15 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat erhielt man 832 mg (67 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (t, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.55 - 2.58 (m, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 5.01 (quin, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 42A

N-Ethyl-2,4-dinitroanilin



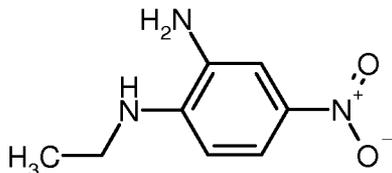
2.00 g (9.87 mmol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol wurden in 20 mL THF vorgelegt, anschließend bei 0°C 5.92 mL (11.84 mmol) einer 2M Lösung von Ethylamin in THF zugetropft und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Danach wurden bei 0°C erneut 9.86 mL (19.73 mmol) einer 2M Lösung von Ethylamin in THF zugegeben und die Reaktion weitere 5 h bei RT gerührt. Anschließend wurden bei 0°C weitere 4.93 mL (9.86 mmol) einer 2M Lösung von Ethylamin in THF zugegeben und weiter über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in MTBE ausgerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde eingengt und man erhielt eine Gesamtausbeute von 2.29 g (100 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 212$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.81 - 8.89 (m, 2H).

Beispiel 43A

5 N¹-Ethyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin



1.20 g (5.68 mmol) N-Ethyl-2,4-dinitroanilin aus Beispiel 42A wurden in 3 mL Acetonitril unter Argon vorgelegt und 64 mg (0.06 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) sowie 3.40 mL (24.38 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf -15°C abgekühlt und mit einer Lösung von 1.03 mL (27.44

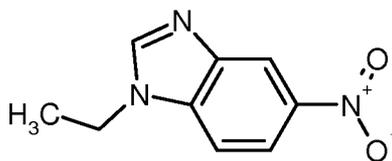
10 mmol) Ameisensäure in 3 mL Acetonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 40°C sowie 2 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch bei RT über Kieselgur filtriert, mit Essigsäureethylester/Methanol (1:1) nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 546 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 182$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 5.09 - 5.20 (m, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H).

Beispiel 44A

1-Ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol



20

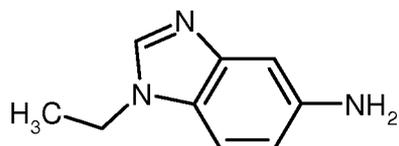
In 19 mL (Diethoxymethoxy)ethan wurden 540 mg (2.98 mmol) N¹-Ethyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin aus Beispiel 43A vorgelegt, anschließend 0.32 mL (3.89 mmol) konz. Salzsäure zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in MTBE ausgerührt, abfiltriert, mit MTBE gewaschen und getrocknet. Man erhielt 486 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung.

25 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 192$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.83 - 8.90 (m, 1H).

Beispiel 45A

1-Ethyl-1H-benzimidazol-5-amin

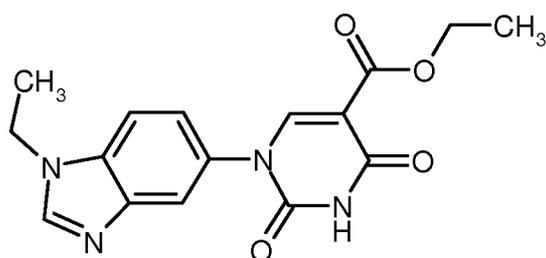


Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 33A und einer Reaktionsdauer über Nacht. Ausgehend von 485 mg (2.53 mmol) 1-Ethyl-5-nitro-1H-benzimidazol aus Beispiel 44A erhielt man 417 mg (101 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 162$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

Beispiel 46A

Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



10

In 19 mL Ethanol wurden 659 mg (2.54 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 410 mg g (2.54 mmol) 1-Ethyl-1H-benzimidazol-5-amin aus Beispiel 45A vorgelegt und die Mischung 2 h bei Rückfluss gerührt. Danach wurden bei RT 285 mg (2.54 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung 3h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und die Mischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan/Methanol verrührt, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in MTBE/Essigsäureethylester verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 491 mg (59 % d. Th.) der Titelverbindung.

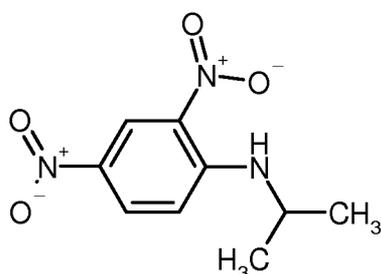
15

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 - 1.23 (m, 3H), 1.42 (t, 3H), 4.08 - 4.16 (m, 2H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Beispiel 47A

N-Isopropyl-2,4-dinitroanilin



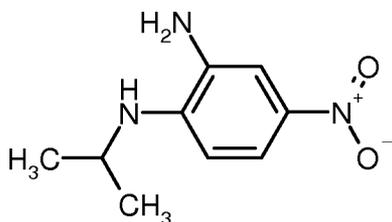
1.00 g (4.93 mmol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol wurden in 10 mL THF vorgelegt, anschließend 0.84 mL (9.87 mmol) Isopropylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, dreimal mit Essigsäureethylester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 1.13 g (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.31 (d, 6H), 4.02 - 4.15 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

Beispiel 48A

10 N¹-Isopropyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin



Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 43A mit einer Reaktionsdauer von 7 h. Ausgehend von 1.13 g (5.01 mmol) N-Isopropyl-2,4-dinitroanilin aus Beispiel 47A erhielt man 708 mg (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 196$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (d, 6H), 3.69 - 3.81 (m, 1H), 5.11 - 5.24 (m, 2H), 5.62 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H).

Beispiel 49A

1-Isopropyl-5-nitro-1H-benzimidazol



20

Darstellung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 39A unter Verwendung von 700 mg (3.58 mmol) N¹-Isopropyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin aus Beispiel 48A sowie 23 mL (137.49 mmol) (Diethoxymethoxy)ethan. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung eingengt, der Rückstand mit MTBE verrührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 760 mg der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere

25

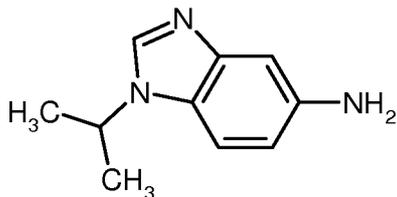
Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 206$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.58 (d, 6H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.94 - 9.01 (m, 1H).

Beispiel 50A

1-Isopropyl-1H-benzimidazol-5-amin



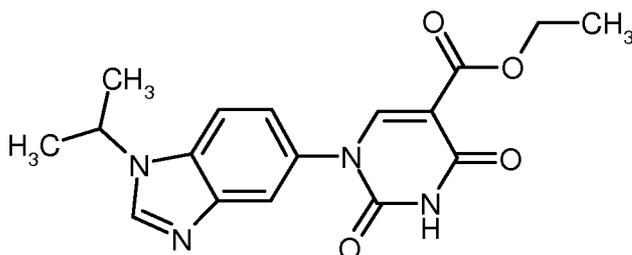
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 33A mit einer Reaktionsdauer von 16h. Ausgehend von 750 mg (3.65 mmol) 1-Isopropyl-5-nitro-1H-benzimidazol aus Beispiel 49A erhielt man 612 mg (95 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 176$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.56 (d, 6H), 3.34 (s, durch Wassersignal verdeckt), 4.77-4.90 (m 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

10 Beispiel 51A

Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



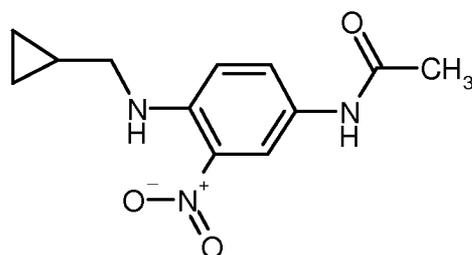
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 27A. Ausgehend von 612 mg (3.49 mmol) 1-Isopropyl-1H-benzimidazol-5-amin aus Beispiel 50A und 905 mg (3.49 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat erhielt man 684 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 343$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.15 (q, 2H), 4.81 (spt, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.71 - 7.79 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.66 (br.s, 1H).

Beispiel 52A

20 N-{4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrophenyl}acetamid



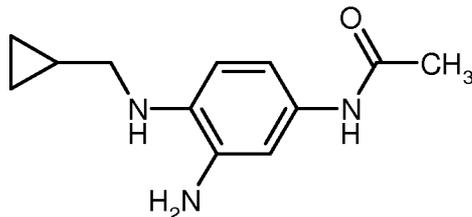
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 37A Ausgehend von 1.00 g (5.04 mmol) N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)acetamid und 1.04 mL (10.09 mmol) Cyclopropylmethylamin erhielt man 1.34 g der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.27 - 0.33 (m, 2H), 0.49 - 0.55 (m, 2H), 1.10 - 1.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.96 (s, 1H).

Beispiel 53A

- 5 N-{3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]phenyl}acetamid



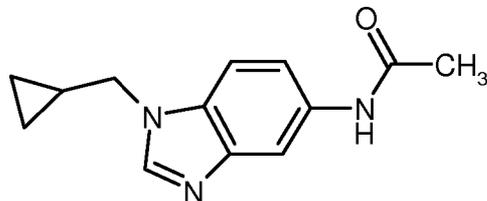
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 38A. Ausgehend von 1.10 g (4.41 mmol) N-{4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrophenyl}acetamid aus Beispiel 52A erhielt man 952 mg (98 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 220$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.17 - 0.23 (m, 2H), 0.42 - 0.52 (m, 2H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 4.22 (t, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 54A

N-[1-(Cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acetamid



15

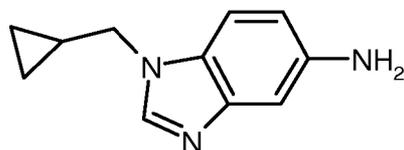
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 39A. Ausgehend von 951 mg (4.33 mmol) N-{3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]phenyl}-acetamid aus Beispiel 53A und 28 mL (166.29 mmol) (Diethoxymethoxy)ethan erhielt man 929 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.39$ min; MS (ESIpos): $m/z = 230$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.47 - 0.53 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

Beispiel 55A

1-(Cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-amin



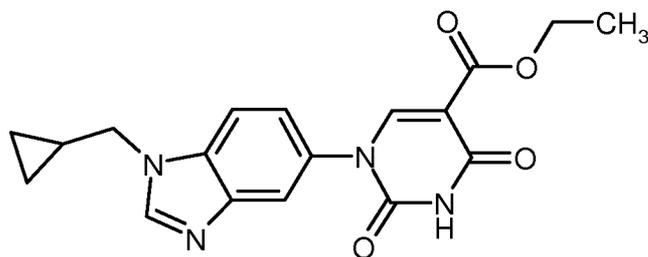
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 40A. Ausgehend von 828 mg (3.61 mmol) N-[1-(Cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acetamid aus Beispiel 54A erhielt man 482 mg (70 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 188$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.48 - 0.55 (m, 2H), 1.19 - 1.30 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 4.71 (br.s, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

Beispiel 56A

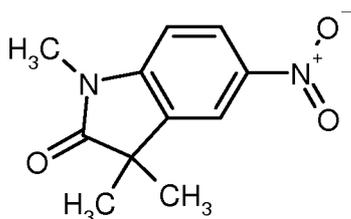
Ethyl-1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



- 10 Darstellung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 31A mit einer Reaktionszeit von 5 h unter Verwendung von 547 mg (2.92 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-amin aus Beispiel 55A sowie 757 mg (2.92 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester/Methanol ausgerührt, der Feststoff abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.02 g (98 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.41 - 0.46 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.15 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

Beispiel 57A

1,3,3-Trimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



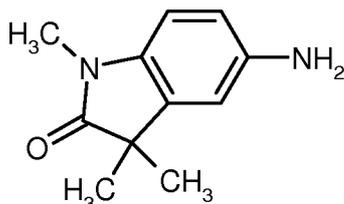
- 20 2.44 g (13.96 mmol) 1,3,3-Trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [Darstellung siehe: Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325] wurden in 12 mL Essigsäure vorgelegt, anschließend 0.96 mL (13.96 mmol) Salpetersäure (65 %ig) bei RT zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Wochen bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegeben, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2.32 g (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

Beispiel 58A

5-Amino-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



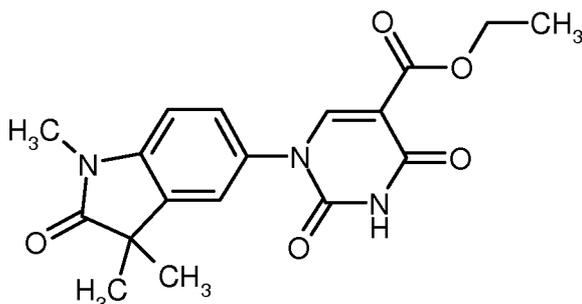
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 33A mit einer Reaktionsdauer von 2 Tagen. Ausgehend von 2.32 g (10.56 mmol) 1,3,3-Trimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 57A erhielt man 1.95 g (93 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H).

10 Beispiel 59A

Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



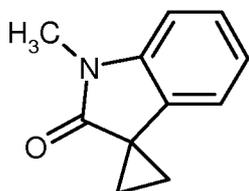
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 1.95 g (10.26 mmol) 5-Amino-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 58A sowie 2.66 g (10.26 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat erhielt man 2.84 g (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 - 11.71 (m, 1H).

20 Beispiel 60A

1'-Methylspiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on



5.43 g (135.89 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurden in 40 mL DMF vorgelegt, anschließend wurde bei 0°C eine Lösung von 5.00 g (33.97 mmol) 1-Methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on in 40 mL DMF zu-

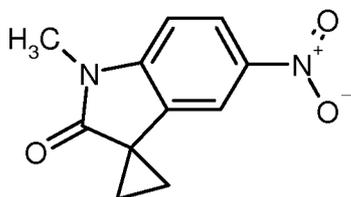
getropft und die Reaktionsmischung bei RT 30 min gerührt. Anschließend wurden 8.81 mL (101.91 mmol) Dibrommethan zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt, dreimal mit Essigsäureethylester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 3.78 g (64 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 174$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.48 - 1.53 (m, 2H), 1.57 - 1.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H).

Beispiel 61A

1'-Methyl-5'-nitrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on



10

In 40 mL Eisessig wurden 3.77 g (21.79 mmol) 1'-Methylspiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on aus Beispiel 60A vorgelegt, anschließend 0.90 mL (21.79 mmol) konz. Salpetersäure zugetropft und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Danach wurden weitere 0.45 mL (10.89 mmol) konz. Salpetersäure zugetropft und das Gemisch weitere 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung auf Eiswasser gegeben, der ausgefallene

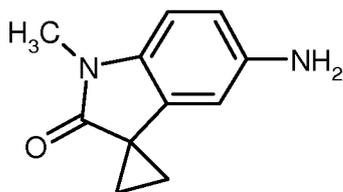
15 Feststoff abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 30°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4.01 g (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 7.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 219$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.80 - 1.99 (m, 2H), 3.3 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 7.17 - 7.38 (m, 1H), 7.91 - 8.09 (m, 1H), 8.14 - 8.31 (m, 1H).

20 Beispiel 62A

5'-Amino-1'-methylspiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on



In 11 mL Essigsäureethylester wurden 1.00 g (4.58 mmol) 1'-Methyl-5'-nitrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1'H)-on aus Beispiel 61A vorgelegt, mit 4.13 g (18.33 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat versetzt und 2.5 h

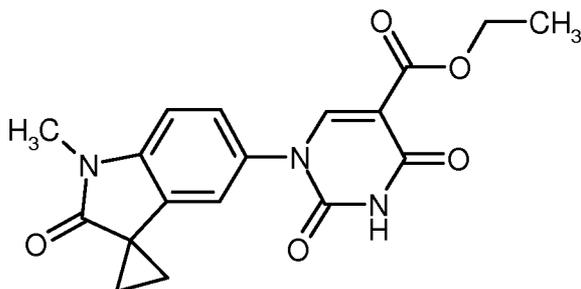
25 zum Rückfluss erhitzt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1N Natronlauge auf pH 10 gestellt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 375 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung.

30 LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 189$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 - 1.46 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 4.65 - 4.76 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H).

Beispiel 63A

Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrimidin-5-carboxylat



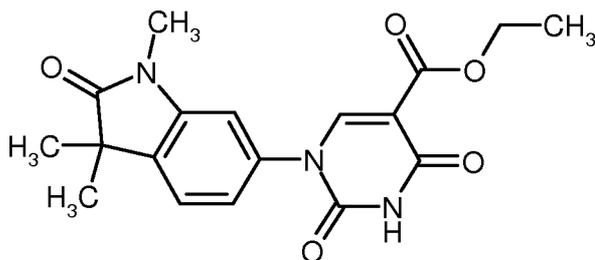
510 mg (1.97 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 370 mg (1.97 mmol) 5'-Amino-1'-methylspiro[cyclopropan-1,3'-indol]-2'(1H)-on aus Beispiel 62A wurden in 10 mL Ethanol 45 min zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 221 mg (1.97 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Mischung 1.5 h bei RT sowie 1 h zum Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum bei 30°C getrocknet. Man erhielt 557 mg (78 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 356 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.54 - 1.59 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 64A

Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



In 10 mL Ethanol wurden 388 mg (1.49 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 285 mg (1.49 mmol) 6-Amino-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [Darstellung siehe: Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, (7), 1481-1491] vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 167 mg (1.49 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Mischung 1 h bei RT sowie 15 min bei Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt, mit 1N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit MTBE/Essigsäureethylester ausgerührt, abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet.

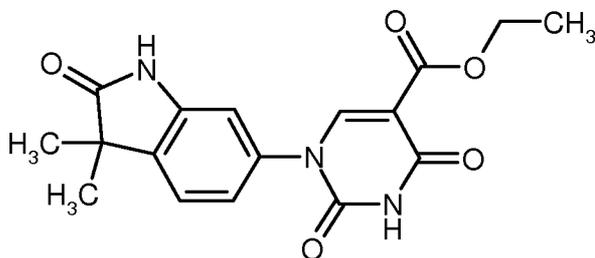
Der im Filtrat ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt insgesamt 388 mg (68 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.16 (d, 1H),
5 7.23 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.73 (s, 3H).

Beispiel 65A

Ethyl-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



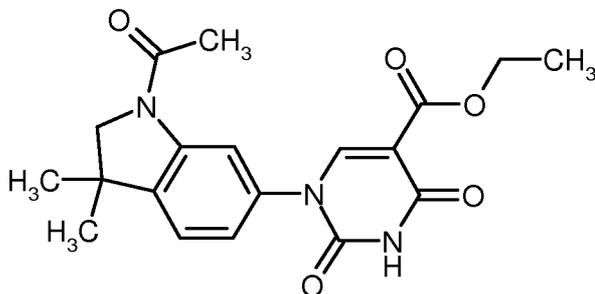
In 14 mL Ethanol wurden 570 mg (2.20 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie
10 388 mg (2.20 mmol) 6-Amino-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [Darstellung siehe: US 2006/258689, Seite 35] vorgelegt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden bei RT 247 mg (2.20 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Mischung 1 h bei RT sowie 1 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit 1N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.
15 Der Rückstand wurde in MTBE/Essigsäureethylester ausgerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 630 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 344$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 7.04 -
20 7.09 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

Beispiel 66A

Ethyl-1-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 0.81 g (3.96
25 mmol) 1-(6-Amino-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)ethanon [Synthese beschrieben in: WO

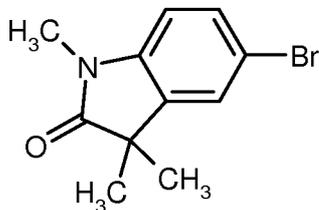
2006/12374 A1, 2006] sowie 1.06 g (3.96 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat erhielt man 626 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.16 (q, 2H),
5 7.13 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.64 (br.s, 1H).

Beispiel 67A

5-Brom-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



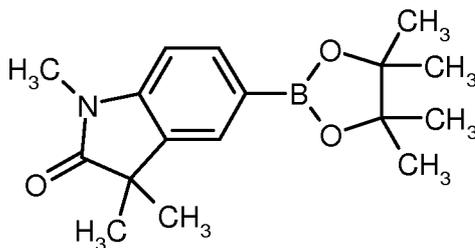
Unter Argon wurden 2.64 g (66 mmol) Natriumhydrid (60 %-ig in Mineralöl) in 25 ml THF suspendiert und
10 auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 4.00 g (18.86 mmol) 5-Brom-1,3-dihydro-2H-indol-2-on in 25 ml DMF
wurde tropfenweise hinzugefügt und die Mischung 30 min bei 0°C gerührt. Anschliessend wurden 4.11 ml (66
mmol) Methyljodid langsam dazu zugetropft, die Reaktionsmischung anschliessend auf RT erwärmt und bei
dieser Temperatur über Nacht weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf 200 ml 1M Salzsäure
15 gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Was-
ser, dann einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotations-
verdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml Acetonitril gelöst und das Mineralöl mit n-Pentan ex-
trahiert. Die abgetrennte Acetonitril-Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende
bräunliche Feststoff im HV getrocknet. Man erhielt 4.45 g (84 % d. Th.) der Titelverbindung in 91 %-iger
Reinheit.

20 LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 254, 256$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.27 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H).

Beispiel 68A

1,3,3-Trimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



25 Eine Lösung von 3.45 g (ca. 12.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67A, 4.71 g (18.5 mmol)
4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (Bis-pinakolato-dibor) und 2.18 g (22.2 mmol) Kalium-
macetat in 60 ml Dioxan wurde entgast und unter Argonatmosphäre gestellt. 1.0 g (1.23 mmol) 1,1'-
Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid-Dichlormethankomplex wurden zugegeben und die
Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch über Celite

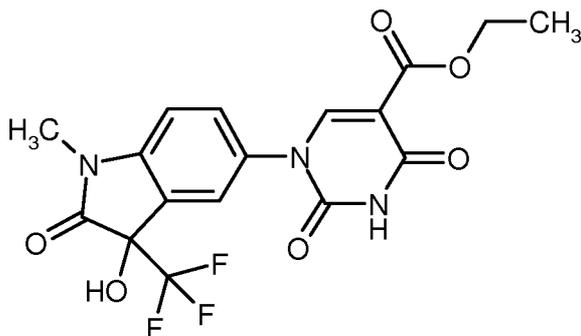
filtriert, Celite mit Essigsäureethylester gewaschen und das gesamte Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan auf Diatomeenerde adsorbiert und auf eine Biotage Kieselgelkartusche aufgetragen. Die Kartusche wurde mit Cyclohexan / Essigsäureethylester eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 20 ml Diethylether verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt so 1.82 g der Titelverbindung. Durch Einengen der Mutterlauge, Verrühren des Rückstands in Pentan und Abfiltrieren des Feststoffs konnte man zusätzlich 1.13 g Produkt erhalten. Geamtausbeute: 79 % d. Th.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 302$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 12H), 3.14 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.58 (br.s, 1H), 7.62 (br d, 1H).

Beispiel 69A

Ethyl-1-[3-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



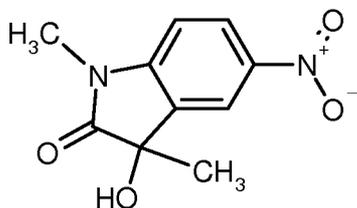
1.00 g (4.06 mmol) 5-Amino-3-hydroxy-1-methyl-3-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 20A und 1.05 g (4.06 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat wurden in 100 mL Ethanol 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 0.46 mg (4.06 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch weiter über Nacht bei RT sowie 1 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 1M Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und teilweise eingengt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhielt 1.47 g (88 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 414$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 70A

3-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (Racemat)



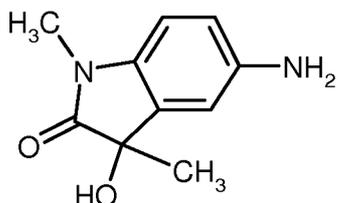
Unter Argon wurden 8.70 g (42.20 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2,3-dion [Darstellung siehe: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), p. 6434-6443] in 200 mL vorgelegt, anschließend bei 0°C 33 mL (46.42 mmol) einer 1.4M Lösung von Magnesiumbromid in Toluol/THF innerhalb von 10 min zugetropft und die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 1.41 g (12 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 223$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H).

Beispiel 71A

5-Amino-3-hydroxy-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (Racemat)



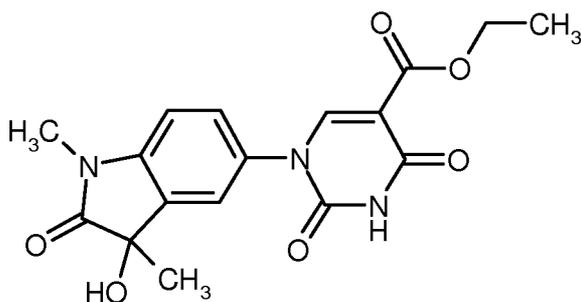
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 33A mit einer Reaktionsdauer von 4h. Ausgehend von 1.40 g (6.30 mmol) 3-Hydroxy-1,3-dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 70A erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 24) 1.15 g (95 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 193$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H).

Beispiel 72A

Ethyl-1-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



In 15 mL Ethanol wurden 674 mg (2.60 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 500 mg (2.60 mmol) 5-Amino-3-hydroxy-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 71A vorgelegt und die Mischung 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 292 mg (2.60 mmol) Kalium-tert-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung 10 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch bei RT mit 1N Salzsäure angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigt-

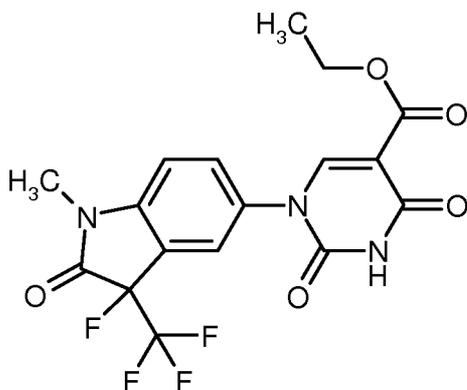
ten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in MTBE/Essigsäureethylester verrührt, der entstandene Feststoff abfiltriert und anschließend im Vakuum bei 30°C getrocknet. Der im Filtrat ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt insgesamt 218 mg (22 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 360$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.67 (s, 1H).

Beispiel 73A

- 10 Ethyl-1-[3-fluor-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



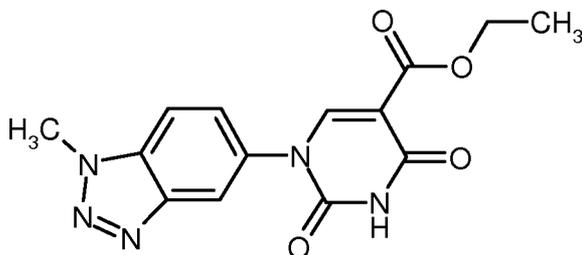
- In 4.74 mL Dichlormethan wurden unter Argon 200 mg (0.48 mmol) Ethyl-1-[3-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 15 69A bei -78°C vorgelegt. Anschließend wurden 128 μ L (0.97 mmol) Diethylaminoschwefeltrifluorid zuge- tropft, die Mischung auf RT gebracht und weiter über Nacht gerührt. Danach wurde erneut bei -78°C Diethyla- minoschwefeltrifluorid (0.5 eq.) zugefügt und für 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt, je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie gesättigter Natri- umchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 191 mg 20 (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 416$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.72 (s, 1H).

Beispiel 74A

- 25 Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



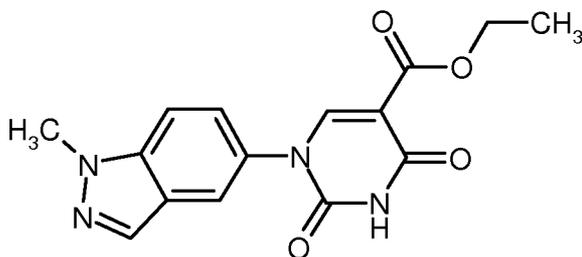
717 mg (2.77 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 410 mg (2.77 mmol) 1-Methyl-1H-benzotriazol-5-amin [Darstellung siehe: WO 2005/092899, Bsp. 142; Preparation 265] wurden in 21 mL Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 311 mg (2.77 mmol) Kalium-tert.-butylat
 5 zugefügt und die Reaktionsmischung weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 659 mg (76 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 316$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.36 (s, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.25 - 8.29 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 75A

Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



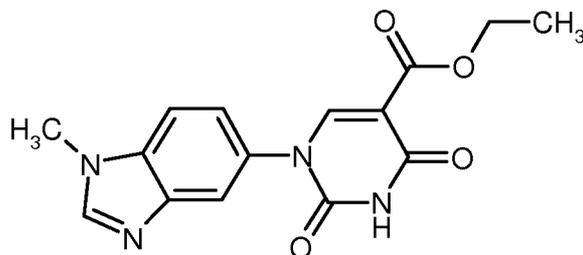
15 1.76 g (6.79 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 1.00 g (6.79 mmol) 1-Methyl-1H-indazol-5-amin wurden in 51 mL Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 762 mg (6.79 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Essigsäureethylester/MTBE (1:1) gewaschen und im Vakuum bei 50°C ge-
 20 trocknet. Man erhielt 1.97 g (92 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 76A

25 Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



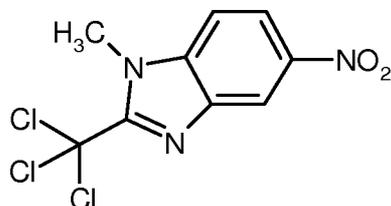
1.76 g (6.79 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 1.00 g (6.79 mmol) 1-Methyl-1H-benzimidazol-5-amin [Darstellung siehe: US 2008/0090856, Bsp. B23] wurden in 51 mL Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 0.76 g (6.79 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde eingengt, mit Dichlormethan/Methanol (1:1) versetzt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt, mit MTBE/Essigsäureethylester (1:1) versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 1.55 g (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.24 (br.s, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 77A

1-Methyl-5-nitro-2-(trichlormethyl)-1H-benzimidazol



15

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 1.50 g (8.97 mmol) N¹-Methyl-4-nitrobenzol-1,2-diamin in 40.0 mL Eisessig wurden 1.22 mL (9.87 mmol) 2,2,2-Trichloracetimid-säuremethylester getropft und die Mischung 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung auf Wasser gegeben, der Feststoff abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Feststoff wurde bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.50 g (93 % d.

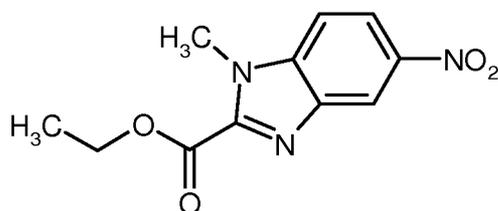
20 Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.20 (s, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H).

Beispiel 78A

Ethyl-1-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxylat



25

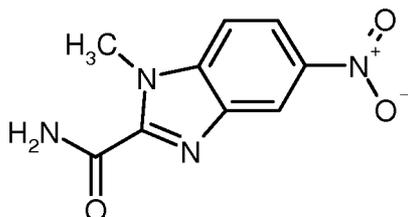
In 24.0 mL Ethanol wurden 2.50 g (8.48 mmol) 1-Methyl-5-nitro-2-(trichlormethyl)-1H-benzimidazol aus Beispiel 77A vorgelegt, anschließend 4.75 g (27.98 mmol) Silber(I)nitrat zugefügt und die Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung eingeeengt und der Rückstand mit 1M Salzsäure sowie Essigsäureethylester versetzt. Danach wurde das Gemisch über Celite filtriert und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Die organische Phase wurde über Mangesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit MTBE verrührt, der gebildete Feststoff abfiltriert und mit MTBE nachgewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.32 g (15 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.39 (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.44 (q, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 8.69 - 8.74 (m, 1H).

Beispiel 79A

1-Methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxamid



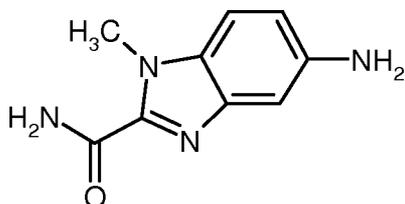
In 10.0 mL THF wurden 745 mg (2.99 mmol) Ethyl-1-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxylat aus Beispiel 78A vorgelegt, anschließend 27.4 mL (54.90 mmol) 25 %ige wässrige Ammoniaklösung zugefügt und die Mischung 2.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 512 mg (88 %-ige Reinheit, 68 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.18 (s, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (br.s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.46 (br.s, 1H), 8.60 (d, 1H).

Beispiel 80A

5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid



25

In 16 mL Ethanol wurden 512 mg (2.33 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 79A vorgelegt, danach 74 mg (0.07 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit

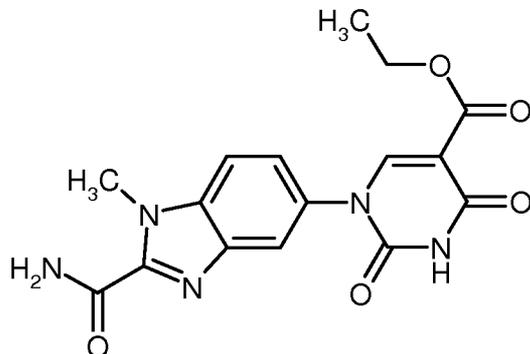
Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeignet. Man erhielt 440 mg (90 %-ige Reinheit, 90 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.02 (s, 3H), 4.88 - 4.96 (m, 2H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.64 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H).

Beispiel 81A

Ethyl-1-(2-carbamoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



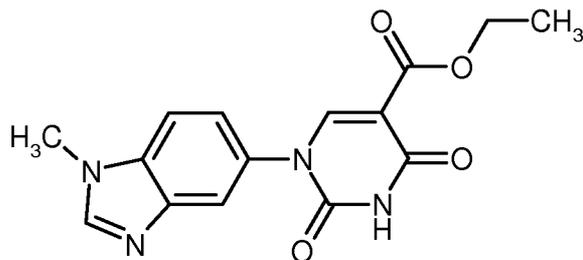
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 440 mg (2.31 mmol) 5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid aus Beispiel 80A und 600 mg (2.31 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]-acrylat erhielt man 158 mg (87 %-ige Reinheit 17 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.13 - 4.21 (m, 5H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 8.31 - 8.37 (m, 2H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 82A

Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



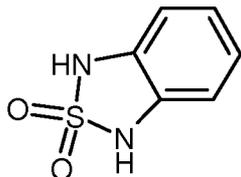
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 1.00 g (6.79 mmol) 1-Methyl-1H-benzimidazol-6-amin und 1.76 g (6.79 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]-acrylat erhielt man 1.03 g (48 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.29 - 9.37 (m, 1H), 11.80 (s, 1H).

Beispiel 83A

1,3-Dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid



In 14 mL Pyridin wurden 1.00 g (9.25 mmol) 1,2-Phenylendiamin sowie 2.67 g (27.74 mmol) Sulfamid vorgelegt und die Mischung über Nacht bei 130°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat-Gradient 7:1, 5:1) getrennt. Man erhielt 659 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 171$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6.76 - 6.83 (m, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 10.95 (br.s, 2H).

10 Beispiel 84A

1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid



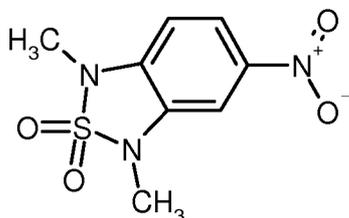
Unter Argon wurden 1.54 g (38.45 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 41 mL DMF vorgelegt, anschließend bei 0°C eine Lösung von 2.62 g (15.38 mmol) 1,3-Dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid aus Beispiel 83A in 5 mL DMF zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei 0°C gerührt. Danach wurden 2.39 mL (38.45 mmol) Iodmethan zugetropft, die Reaktionsmischung auf RT gebracht und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde bei 0°C mit Wasser (200 mL) versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in MTBE ausgerührt, der Feststoff abfiltriert, mit MTBE gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.89 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 199$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.23 (s, 6H), 6.98 - 7.05 (m, 4H).

Beispiel 85A

25 1,3-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid



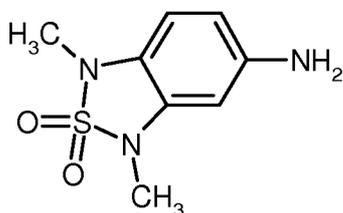
1.88 g (9.52 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid aus Beispiel 84A wurden in 8 mL Essigsäure vorgelegt, anschließend 0.60 mL (9.52 mmol) konz. Salpetersäure zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 2.17 g (93 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.37 - 3.42 (m, 6H), 7.23 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H).

Beispiel 86A

1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-amin-2,2-dioxid



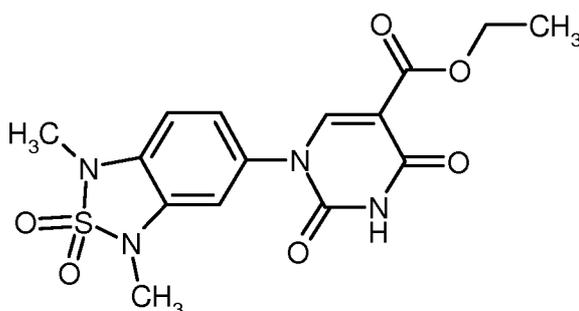
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 33A mit einer Reaktionsdauer von 16h. Ausgehend von 2.17 g (8.92 mmol) 1,3-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-2,2-dioxid aus Beispiel 85A erhielt man 851 mg (44 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 214$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.89 - 4.99 (m, 2H), 6.18 - 6.24 (m, 2H), 6.70 (d, 1H).

Beispiel 87A

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



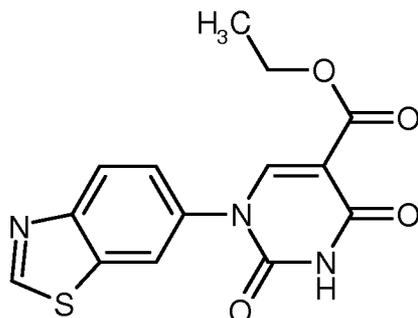
In 30 mL Ethanol wurden 1.03 g (3.99 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 851 mg (3.99 mmol) 1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-amin-2,2-dioxid aus Beispiel 86A vorgelegt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden bei RT 448 mg (3.99 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Mischung 16 h bei RT sowie 5 h bei Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure angesäuert, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Wasser sowie Essigsäureethylester gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 1.36 g (84 %-ige Reinheit, 75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 381$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20 - 1.24 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.71 (br.s, 1H).

Beispiel 88A

Ethyl-1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



5

Darstellung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 76A unter Verwendung von 1.00 g (6.65 mmol) 1,3-Benzothiazol-6-amin und 1.72 g (6.65 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und 1N Salzsäure versetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1.85 g (87 % d. Th.) der Titelverbindung.

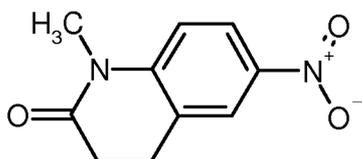
10

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 318 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

Beispiel 89A

15 1-Methyl-6-nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on



In 148 mL THF wurden unter Argon 1.00 g (5.20 mmol) 6-Nitro-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on [Darstellung siehe: WO 2006/71940, 416] vorgelegt, anschließend 229 mg (5.72 mmol) Natriumhydrid (60 %-ig in Mineralöl) bei 0°C zugefügt und 30 min gerührt. Danach wurden 0.36 mL (5.72 mmol) Iodmethan zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt, die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 535 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

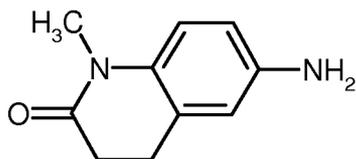
20

25 LC-MS (Methode 3): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 207 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 8.12 - 8.20 (m, 2H).

Beispiel 90A

6-Amino-1-methyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on



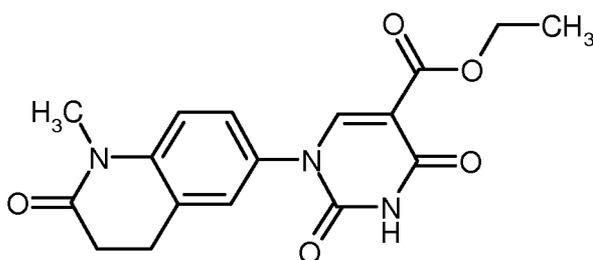
In 36 mL Ethanol wurden 1.10 g (5.33 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel 89A vorgelegt, danach 170 mg
 5 (0.16 mmol) Palladium (10 %-ig auf Aktivkohle) zugefügt und die Mischung über Nacht bei Wasserstoff-
 Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit
 Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Man erhielt 936 mg (99 % d. Th.) der Zielverbindung. Das
 Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 177$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.43 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.79 - 4.90 (m, 2H), 6.41 -
 6.47 (m, 2H), 6.77 (d, 1H).

Beispiel 91A

Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



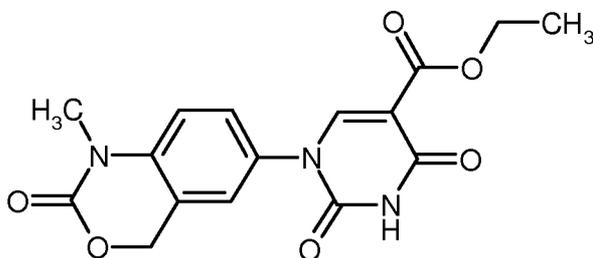
15 Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 935 mg
 (5.30 mmol) 6-Amino-1-methyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on aus Beispiel 90A [Synthese beschrieben in: WO
 2003/72553, Seite 150-151] und 1.37 g (5.30 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat er-
 hielt man 1.33 g (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 344$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.56 - 2.61 (m, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt),
 2.87 - 2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 92A

Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



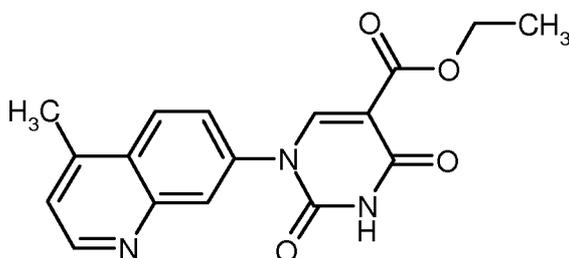
In 20 mL Ethanol wurden 916 mg (3.53 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 630 mg (3.53 mmol) 6-Amino-1-methyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on [Darstellung siehe: WO 2007/93904; p. 22, step 3] vorgelegt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 397 mg (3.53 mmol) Kalium-tert-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung 16 h bei RT sowie 3 h bei Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch bei RT mit 1N Salzsäure angesäuert, der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MTBE gewaschen und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 1.11 g (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.3 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.17 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

10 Beispiel 93A

Ethyl-1-(4-methylchinolin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



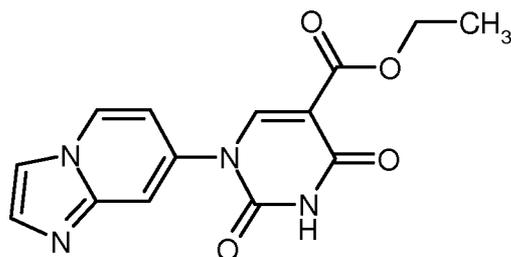
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 987 mg (5.31 mmol) 4-Methylchinolin-7-amin [Darstellung siehe: Nasr, M. et al., J. Med. Chem. 1988, vol. 31 (7), p. 1347 - 1351] und 1.37 g (5.31 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat erhielt man 745 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 326$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 11.82 (s, 1H).

20 Beispiel 94A

Ethyl-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



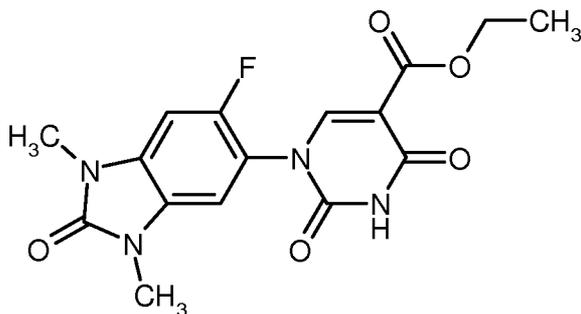
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 31A. Ausgehend von 500 mg (3.75 mmol) Imidazo[1,2-a]pyridin-7-amin [Darstellung siehe: Tetrahedron, 2002, vol. 58 (2), p. 295-308] und 973 mg (3.75 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat erhielt man 1.11 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 11.91 (s, 1H).

Beispiel 95A

Ethyl-1-(6-fluor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrimidin-5-carboxylat



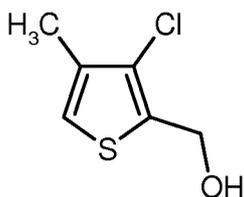
Die Darstellung der Zielverbindung erfolgte analog zum Beispiel 31A unter Verwendung von 660 mg (3.38 mmol) 5-Amino-6-fluor-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 19A und 877 mg (3.38 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-
10 Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/ Methanol-Gradient 54:1 – 20:1) gereinigt und man erhielt 437 mg (36 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 363 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.23 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

15 Beispiel 96A

(3-Chlor-4-methyl-2-thienyl)methanol



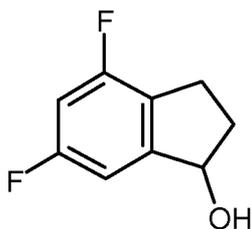
Zu einer Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1M in THF, 3.40 ml, 3.40 mmol) wurden bei RT unter Argon 200 mg (1.13 mmol) 3-Chlor-4-methylthiophen-2-carbonsäure portionsweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung 1h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig 1N Salzsäure bis zum
20 Ende der Gasentwicklung zugegeben. Die gesamte Mischung wurde per präparativer HPLC (Methode 8) getrennt. Man erhielt 115 mg (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): R_t = 4.00 min; EI⁺: m/z = 162 (M)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.12 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.57 (t, 1H), 7.25 (s, 1H).

25 Beispiel 97A

4,6-Difluorindan-1-ol (Racemat)



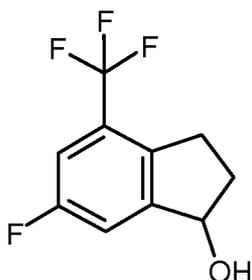
146.3 mg (3.87 mmol) Natriumborhydrid wurden zu einer Lösung von 1.00 g (5.95 mmol) 4,6-Difluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-on in 15 ml Ethanol bei RT zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt und gut geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde kurz am HV getrocknet. Man erhielt 950 mg (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 3.35$ min; MS (CI-pos): $m/z = 170$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.78 – 1.88 (m, 1H), 2.35 – 2.44 (m, 1H), 2.67 (dt, 1H), 2.90 (ddd, 1H), 5.05 (q, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H).

Beispiel 98A

6-Fluor-4-(trifluormethyl)indan-1-ol (Racemat)



23.3 mg (0.62 mmol) Natriumborhydrid wurden zu einer Lösung von 207 mg (0.95 mmol) 6-Fluor-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Herstellung: siehe US2011/53974, Page 77, Example 61C) in 6 ml Ethanol bei RT zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester und 1N Salzsäure versetzt und gut geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 1N Salzsäure und dann mit einer gesättigten Natriumchlorid Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 203 mg (97 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 3.19$ min; MS (CI-pos): $m/z = 220$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.43 - 2.54 (m, 1H), 2.82 (dt, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (d, 1H).

Beispiel 99A

7-(Trifluormethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol (Racemat)

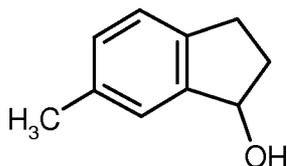


Analog zu Beispiel 98A wurden 388 mg (1.92 mmol) 7-(Trifluormethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-on (Herstellung: siehe US 2011/53974, Page 56, Example 47E) mit Natriumborhydrid reduziert. Man erhielt 210 mg (51 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 GC-MS (Methode 6): $R_t = 3.80$ min; MS (CI-pos): $m/z = 204$ (M)⁺.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.38 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.72 - 5.91 (br. m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H).

Beispiel 100A

6-Methylindan-1-ol (Racemat)



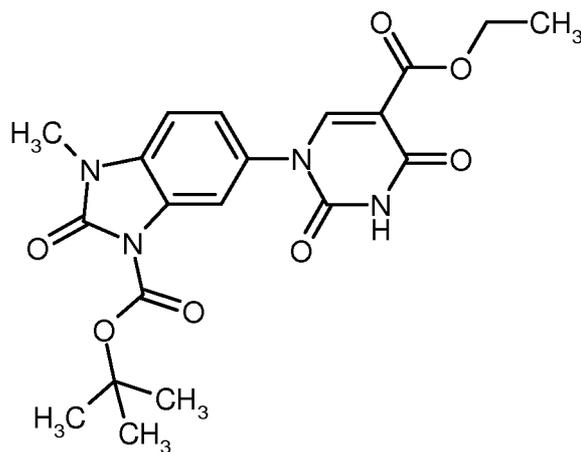
10

Analog zu Beispiel 97A wurde 1.00 g (6.84 mmol) 6-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on mit Natriumborhydrid reduziert. Man erhielt 950 mg (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

- GC-MS (Methode 6): $R_t = 3.89$ min; MS (CI-pos): $m/z = 148$ (M)⁺.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.74 (dddd, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.64 (dt, 1H), 2.84 (ddd, 1H),
 15 4.99 (q, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.99 (br. d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (s, 1H).

Beispiel 101A

tert.-Butyl-6-[5-(ethoxycarbonyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat



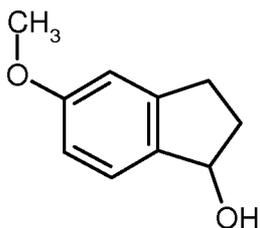
Eine Suspension von 8.00 g (24.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A und 30 mg (0.24 mmol) DMAP in 500 ml DMF und 100 ml Dichlormethan wurde bei RT mit 6.12 ml (26.6 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.6 L Wasser zugegeben und die Mischung dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeht. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt, das ausgefallene Produkt durch Filtration isoliert und im HV getrocknet. Man erhielt 6.00 g (58 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.80$ min; $m/z = 431$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.58 (s, 9H), 4.17 (q, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H) (Methylgruppe wahrscheinlich unter dem DMSO-Signal).

Beispiel 102A

5-Methoxyindan-1-ol (Racemat)



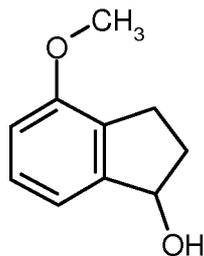
Analog zu Beispiel 97A wurde 1.00 g (6.17 mmol) 5-Methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on mit Natriumborhydrid reduziert. Man erhielt 930 mg (80 %-ige Reinheit, 73 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.70$ min; MS (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.71 - 1.82 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.83 - 2.93 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.97 (q, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 7.21 (d, 1H).

Beispiel 103A

4-Methoxyindan-1-ol (Racemat)



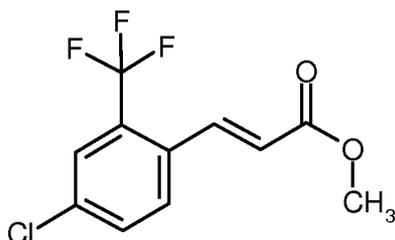
Analog zu Beispiel 97A wurde 1.00 g (6.17 mmol) 4-Methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on mit Natriumborhydrid reduziert. Man erhielt 910 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.65$ min; MS (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.68 - 1.80 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.83 (ddd, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.02 (q, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (t, 1H).

Beispiel 104A

Methyl-(2E)-3-[4-chlor-2-(trifluormethyl)phenyl]acrylat

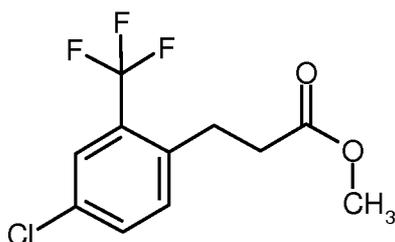


Eine Mischung von 8.00 g (26.1 mmol) 4-Chlor-1-iod-2-(trifluoromethyl)benzol, 3.76 ml (41.8 mmol) Acrylsäuremethylester, 7.47 g (26.9 mmol) Tetra-n-butylammoniumchlorid, 117 mg (0.52 mmol) Palladium(II)acetat und 7.22 g (52.2 mmol) Kaliumcarbonat in 80 ml DMF wurde 3 Tage bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 L Diethylether verdünnt und dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde nach einiger Zeit fest. Man erhielt 6.65 g (92 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 7.79 (dq, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

10 Beispiel 105A

Methyl-3-[4-chlor-2-(trifluormethyl)phenyl]propanoat

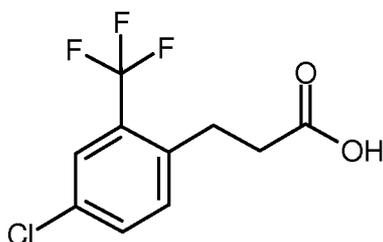


6.65 g (25.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 104A wurden in 250 ml Essigsäureethylester in Gegenwart von 2 g Palladium (10 % auf Kohle) unter Wasserstoff-Normaldruck 2 Tage hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration über Kieselgur abgetrennt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhielt 5.26 g der Titelverbindung in ca. 75 %-iger Reinheit (59 % d. Th.).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.62 - 2.68 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H).

Beispiel 106A

20 3-[4-Chlor-2-(trifluormethyl)phenyl]propansäure



Eine Lösung von 5.26 g (19.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105A in 150 ml Methanol wurde mit 59.2 ml (59.2 mmol) 1M Natronlauge versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende wässrige Rückstand wurde mit 600 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat

wurde mit 1M Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 4.45 g der Titelverbindung in ca. 90 %-iger Reinheit (80 % d. Th.).

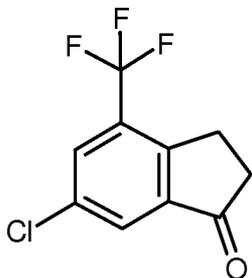
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.02$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 251$ (M-H)⁻.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H, teilweise unter dem DMSO Signal versteckt),

5 2.97 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 12.32 (br.s, 1H).

Beispiel 107A

6-Chlor-4-(trifluormethyl)indan-1-on



4.08 g (92 %-ige Reinheit, 14.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106A wurden unter Eiskühlung mit 44 ml

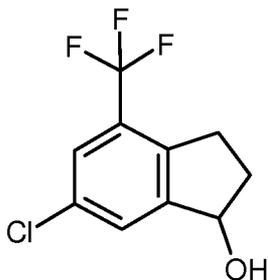
10 Chlorsulfonsäure versetzt und dann bei RT 5 h verrührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vorsichtig auf 600 g zerstoßenes Eis getropft (sehr exotherm). Das Gemisch wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit einer 1M Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde nur kurz im HV getrocknet. Man erhielt 2.38 g der Titelverbindung in ca. 92 %-iger Reinheit (63 % d. Th.).

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.73 - 2.82 (m, 2H), 3.19 - 3.28 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

Beispiel 108A

6-Chlor-4-(trifluormethyl)indan-1-ol (Racemat)



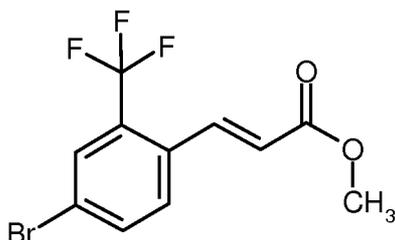
Analog zu Beispiel 98A wurden 2.38 g (10.1 mmol) 6-Chlor-4-(trifluormethyl)indan-1-on aus Beispiel 107A

20 mit Natriumborhydrid reduziert. Man erhielt 1.97 g (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.79 - 1.92 (m, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.84 (dt, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.64 (br. d, 2H).

Beispiel 109A

Methyl-(2E)-3-[4-brom-2-(trifluormethyl)phenyl]acrylat



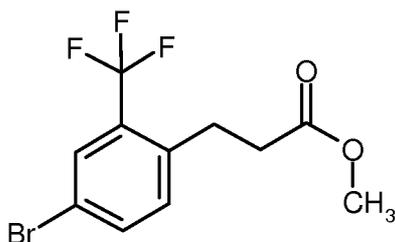
Analog zu Beispiel 104A wurden 8.00 g (22.8 mmol) 4-Brom-1-iod-2-(trifluoromethyl)benzol mit 3.29 ml (36.5 mmol) Acrylsäuremethylester umgesetzt und das Produkt isoliert. Das Rohprodukt wurde über Chromatographie am Kieselgel (Eluent Cyclohexan / Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Man erhielt 5.70 g (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.75$ min; MS (CI-pos): $m/z = 308 / 310$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.77 (dq, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 3H).

Beispiel 110A

Methyl-3-[4-Brom-2-(trifluormethyl)phenyl]propanoat



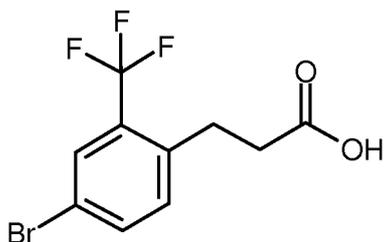
5.70 g (18.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 109A wurden zuerst analog zu Beispiel 105A mit Palladium (10 %-ig auf Kohle) unter Wasserstoff-Normaldruck eingesetzt. Bei der Reaktionskontrolle mittels LC-MS wurde keine Reduktion der Doppelbindung, aber ca. 25 % Debromierung festgestellt. Die Hydrierung wurde unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so zurückgewonnene Edukt (5.0 g) wurde in 30 ml Toluol mit 87 mg (0.16 mmol) [Rh{(S,S)-Phebox-*i*Pr}-(OAc)₂]₂H₂O (Herstellung: siehe H. Nishiyama et al, Chem. Eur. J. 2006, 12 (1), 63-71, Beispiel 3a) auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur mit 3.89 ml (24.26 mmol) Methyldiethoxysilan versetzt. Die Mischung wurde 4 h bei 60°C, dann über Nacht bei Rückflusstemperatur weiter gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 50 ml 1N Salzsäure versetzt und mit 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser, zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand entsprach der Titelverbindung in ca. 80 %-iger Reinheit (5.84 g, 93 % d. Th.) und wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.42$ min; MS (CI-pos): $m/z = 310 / 312$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.54 - 2.64 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Beispiel 111A

3-[4-Brom-2-(trifluormethyl)phenyl]propansäure



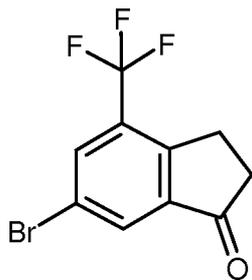
Analog zu Beispiel 106A wurden 5.60 g (18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 110A umgesetzt und isoliert. Man erhielt 3.42 g (54 % d.Th.) der Titelverbindung in ca. 85 %-iger Reinheit.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 295 / 297$ (M-H)⁻.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H, teilweise unter dem DMSO Signal versteckt), 2.95 (t, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 12.37 (br.s, 1H).

Beispiel 112A

6-Brom-4-(trifluormethyl)indan-1-on



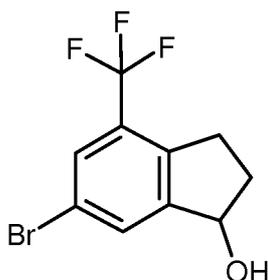
- 10 Analog zu Beispiel 107A wurden 3.42 g (85 %-ige Reinheit, 9.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel_111A umgesetzt und isoliert. Man erhielt 2.10 g (69 % d.Th.) der Titelverbindung in ca. 90 %-iger Reinheit.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.34$ min; MS (CI-pos): $m/z = 278 / 280$ (M)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.75 - 2.82 (m, 2H), 3.23 - 3.31 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

Beispiel 113A

- 15 6-Brom-4-(trifluormethyl)indan-1-ol (Racemat)



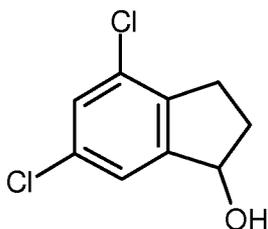
- Eine Lösung von 500 mg (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 112A in 3.9 ml Ethanol wurde mit 44.0 mg (1.16 mmol) Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei RT gerrührt. 3 ml 1N Salzsäure wurden zugegeben, das Gemisch einige Minuten gerührt, dann komplett per HPLC (Methode 7) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vollständig in vacuo eingengt und der Rückstand am HV getrocknet. Man erhielt 352 mg (92 % d. Th.) der Titelverbindung.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 4.58$ min; MS (CI-pos): $m/z = 280 / 282$ (M)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.79 - 1.90 (m, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.82 (dt, 1H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.57 (dd, 1H), 7.74 (br.s, 1H), 7.77 (br.s, 1H).

Beispiel 114A

4,6-Dichlorindan-1-ol (Racemat)



5

Analog zu Beispiel 98A wurden 1.25 g (6.22 mmol) 4,6-Dichlorindan-1-on mit Natriumborhydrid reduziert und das Produkt isoliert. Man erhielt 1.20 g (95 % d. Th.) der Titelverbindung.

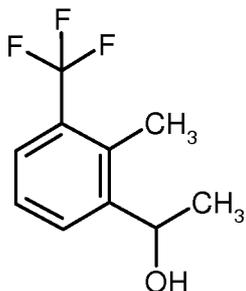
MS (Methode 26 DCI/ NH_3): $m/z = 202$ (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.75 - 1.90 (m, 1H), 2.30 - 2.44 (m, 1H), 2.64 - 2.78 (m, 1H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

10

Beispiel 115A

1-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethanol



15

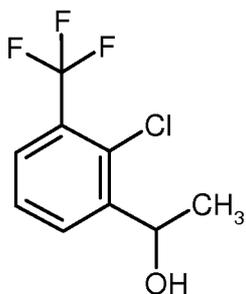
4.25 ml einer Lösung von Methylmagnesiumbromid (3M in Diethylether, 12.75 mmol) wurden tropfenweise auf eine Lösung von 2.00 g (10.6 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehyd in 50 ml Diethylether zugegeben, wobei das Reaktionsgemisch sich auf Rückflusstemperatur erwärmte. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden kleine Eisstücke zugegeben, dann tropfenweise 6N Salzsäure bis der gebildete Niederschlag sich wieder löste. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 2.40 g der Titelverbindung (100 % d. Th., enthält laut NMR noch ca. 10 % Diethylether).

20

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48 (d, 3H), 5.25 (q, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.76 (d, 1H).

Beispiel 116A

1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethanol

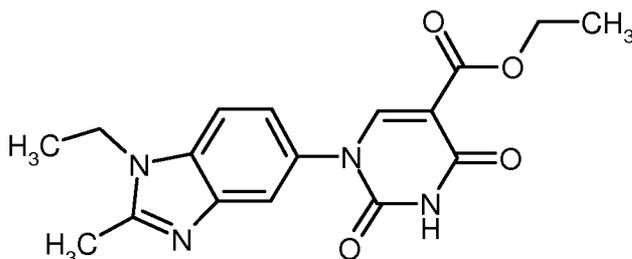


Analog zu Beispiel 115A wurden 2.00 g (9.59 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehyd mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Man erhielt 2.40 g der Titelverbindung (89 % d. Th., enthält laut NMR noch ca. 20 % Diethylether).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.51 (d, 3H), 5.41 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

Beispiel 117A

Ethyl-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



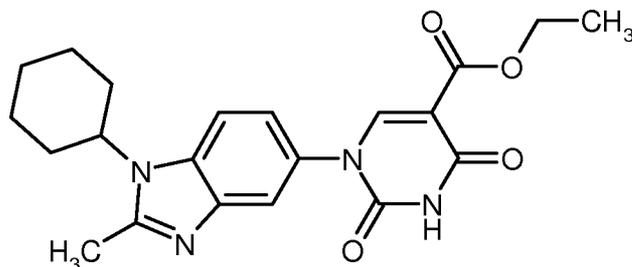
- In 30 mL Ethanol wurden 1.04 g (4.03 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]-acrylat sowie
 10 1.00 g (4.03 mmol) 1-Ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-amin-Dihydrochlorid vorgelegt, anschließend 1.24
 mL (8.87 mmol) Triethylamin zugefügt und die Mischung für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei
 RT 452 mg (4.03 mmol) Kalium-tert.-butylat zugefügt und die Reaktionsmischung zuerst über Nacht bei RT
 weiter gerührt, anschließend zum Rückfluss erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Zur Aufar-
 15 beitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Die Mischung
 wurde zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol (1:1) verrührt und filtriert. Das Filt-
 rat wurde erneut eingengt, der Rückstand mit MTBE/Essigsäureethylester verrührt und der gebildete Feststoff
 abfiltriert. Nach Trocknung im HV erhielt man 1.07 g (87 %rein, 68 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 343 (M+H) $^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.47 (q, 2H),
 20 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 118A

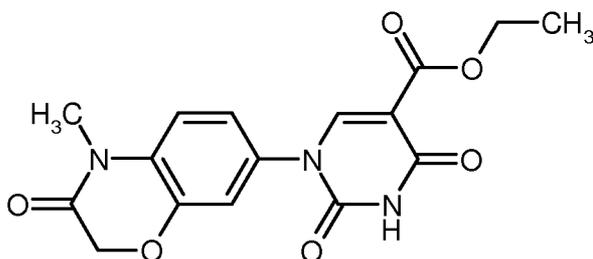
Ethyl-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



In 25 mL Ethanol wurden 0.86 g (3.31 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat sowie 1.00 g (3.31 mmol) 1-Cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-amin Dihydrochlorid vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden bei RT 371 mg (3.31 mmol) Kalium-tert.-butylat zuge-
 5 fügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT sowie 5 Tage bei Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt, mit 1N Salzsäure angesäuert und anschliessend am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol (1:1) verührt und die unlöslichen Reste abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt und mit Ethanol versetzt, der gebildete Feststoff abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 1.85 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.
 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 397$ (M+H)⁺.

Beispiel 119A

Ethyl-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



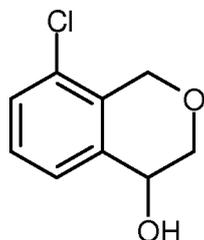
15 2.00 g (11.2 mmol) 7-Amino-4-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on sowie 2.65 g (10.2 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat wurden in 100 mL Ethanol vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 1.15 g (10.2 mmol) Kalium-tert.-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch weiter zwei Tage bei RT und anschließend 1h bei Rückflusstemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit 1M Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 2.79 mg (70 % d. Th.) der
 20 Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

25 Beispiel 120A

8-Chlor-3,4-dihydro-1H-isochromen-4-ol



Zu einer Lösung von 270 mg (1.48 mmol) 8-Chlor-1H-isochromen-4(3H)-on (Edukt selber hergestellt, nicht beschrieben in Lit aber käuflich von ACD Anbieter mit Katalog-Nummer und CAS-Nr) in 5 ml Methanol wurden bei RT 224 mg (5.91 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 5 ml wässrige 1N Salzsäure zugegeben, das Gemisch weitere 10 min gerührt und dann mittels präparativer HPLC (Methode 15) getrennt. Die geeigneten Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer bei 130 mbar vom Acetonitril befreit und die verbleibende wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 130 mbar eingeeengt. Man erhielt 400 mg der Titelverbindung, die laut NMR noch Acetonitril und Dichlormethan enthält. Sie wurde so für die Herstellung von Beispiel 302 eingesetzt.

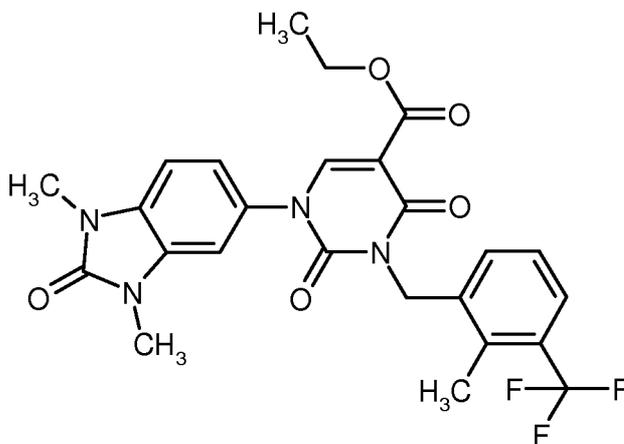
LC/MS (Methode 4): $R_t = 1.69$ min; $m/z = 167$ (M-OH)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.57 (br. s, 1H), 3.85 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 4.62 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 7.39 (d, 1H).

Ausführungsbeispiele:

15 Beispiel 1

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Zu einer Lösung von 14.95 g (43.42 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A in DMF (200 ml) gab man 12.00 g (86.84 mmol) Kaliumcarbonat, 12.09 g (47.76 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid sowie 0.721 g (4.34 mmol) Kaliumiodid und ließ die Reaktionsmischung 3 h bei 80 °C rühren. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde nach-

einander mit Wasser sowie MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 21.04 g (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 517$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

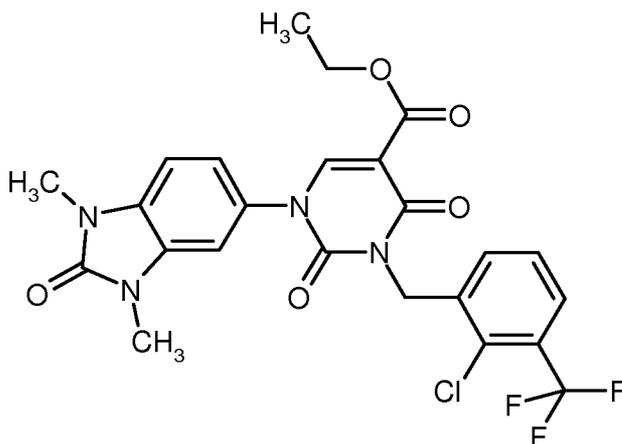
5

In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus den zuvor beschriebenen 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2,4-dion-5-carbonsäureestern (Uracil-5-carbonsäureestern) durch Umsetzung mit den jeweiligen Benzylchloriden oder Benzylbromiden in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kaliumiodid die folgenden Benzyl-substituierten Uracil-Verbindungen erhalten. Abweichend können auch 1-3 Äquivalente Kaliumcarbonat und 0.1 bis 2 Äquivalente Kaliumiodid eingesetzt werden. Bei ausreichend löslichen Verbindungen wurde in einigen Fällen Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

10

Beispiel 2

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



15

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 175 mg (0.64 mmol) 2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzylbromid erhielt man 234 mg (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

20

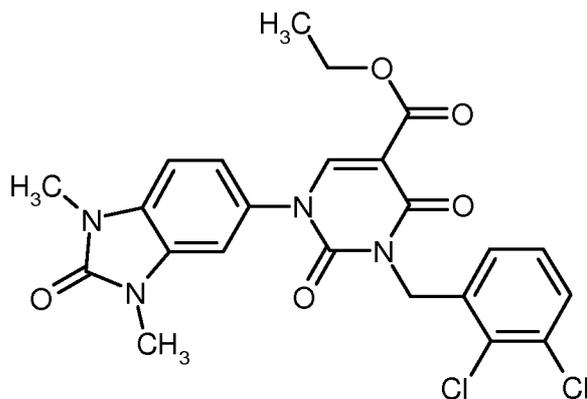
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 3

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

25



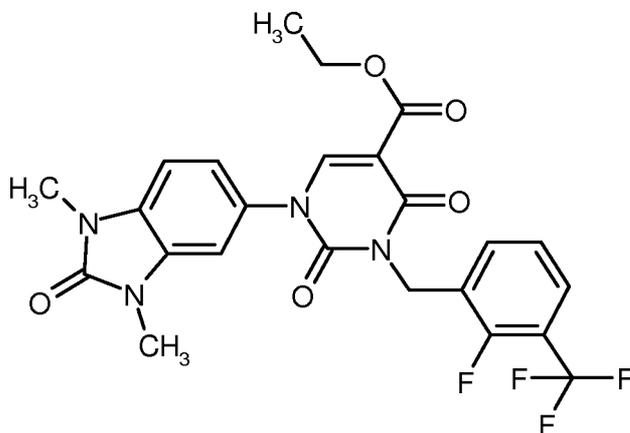
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1 unter Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 125 mg (0.64 mmol) 2,3-Dichlorbenzylchlorid erhielt man 241 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.20 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.43 (s, 1H).

Beispiel 4

10 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



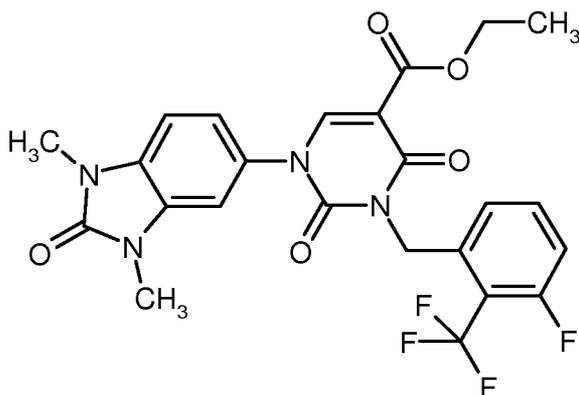
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 164 mg (0.64 mmol) 2-Fluor-3-(trifluormethyl)bromid erhielt man 162 mg (53 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (t, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.40 (s, 1H).

Beispiel 5

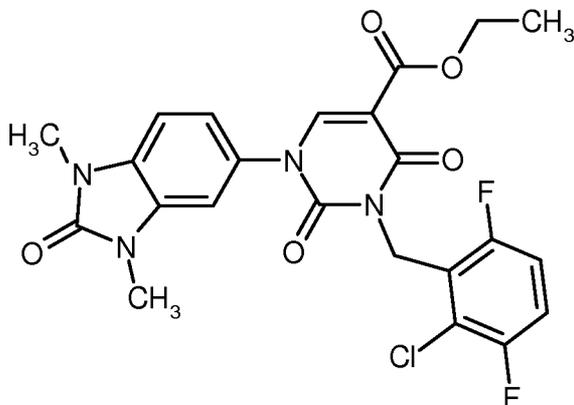
Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 179 mg (0.52 mmol) Ethyl-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 147 mg (0.57 mmol) 3-Fluor-2-trifluorbenzylbromid erhielt man 207 mg (74 % d. Th.) der Titelverbindung. LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H),
 10 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 6

Ethyl-3-(2-chlor-3,6-difluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



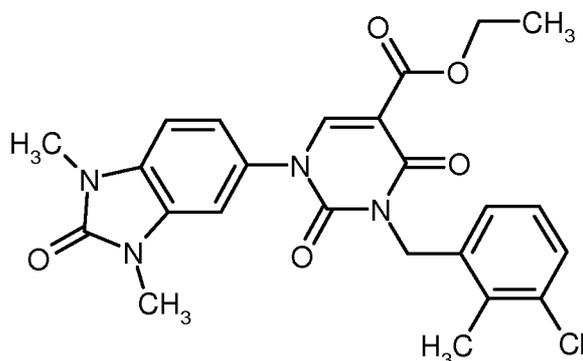
- 15 In Acetonitril (2.06 ml) wurden 150 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A mit 417 mg des Boronsäureesters aus Beispiel 3A (60 %-ige Reinheit, 0.87 mmol) sowie 0.18 ml (1.30 mmol) Triethylamin vorgelegt. Anschließend wurden Molekularsieb (3Å), 118 mg (0.65 mmol) Kupfer(II)acetat sowie 0.13 ml (1.83 mmol) DMSO hinzugefügt und die Reaktionsmischung im geschlossenen Gefäß 3 Tage bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester versetzt, anschließend zweimal mit Salzsäure
 20 (1M), einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Methanol verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 114 mg (84 %-ige Reinheit, 44 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.06$ min; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 7

- 5 Ethyl-3-(3-chlor-2-methylbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



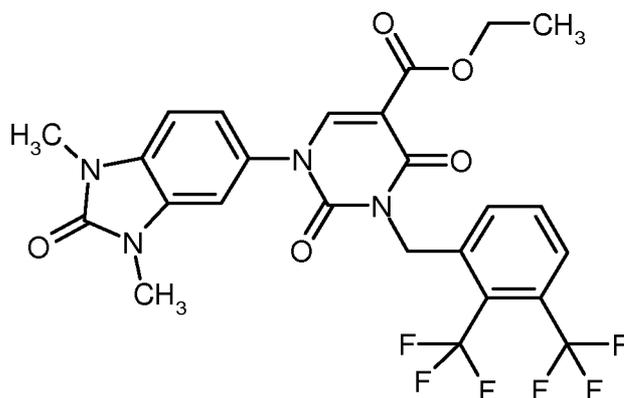
- In Acetonitril (4.00 ml) wurden 150 mg (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A, mit 267 mg des Boronsäureesters aus Beispiel 3A (0.93 mmol) sowie 0.19 ml (1.39 mmol) Triethylamin vorgelegt. Anschließend wurden Molekularsieb (3Å), 126 mg (0.69 mmol) Kupfer(II)acetat sowie 0.13 ml (1.83 mmol) DMSO hinzugefügt und die Reaktionsmischung im geschlossenen Gefäß 1 Tag bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester versetzt, anschließend zweimal mit 1M Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit MTBE verrührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Dieser Feststoff wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 78 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.34$ min; $m/z = 483$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

20 Beispiel 8

- Ethyl-3-[2,3-bis(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



In Acetonitril (4.00 ml) wurden 150 mg (0.37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A, mit 248 mg des Boronsäureester aus Beispiel 3A (85 %-ige Reinheit, 0.73 mmol) sowie 0.15 ml (1.10 mmol) Triethylamin vorgelegt. Anschließend wurden Molekularsieb (3Å), 100 mg (0.54 mmol) Kupfer(II)acetat sowie 0.13 ml (1.83 mmol) DMSO hinzugefügt und die Reaktionsmischung 3 Tage bei 80°C im geschlossenen Gefäß geschüttelt. Zur Auf-

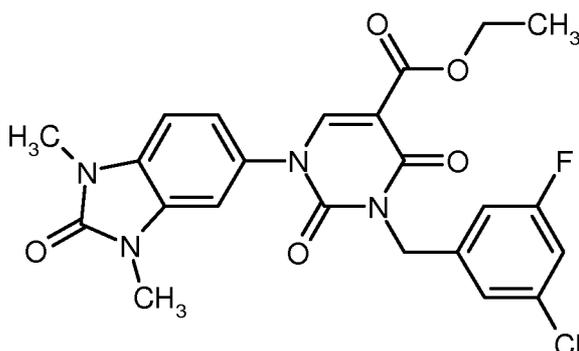
5 arbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt, anschließend zweimal mit 1M Salzsäure sowie je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde danach über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer teilweise eingengt. Der dabei ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 127 mg (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 571$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.2-3.4 (2 s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 5.25 (br.s, 2H), 7.26 (q, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 9

15 Ethyl-3-(3-chlor-5-fluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 1h. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-

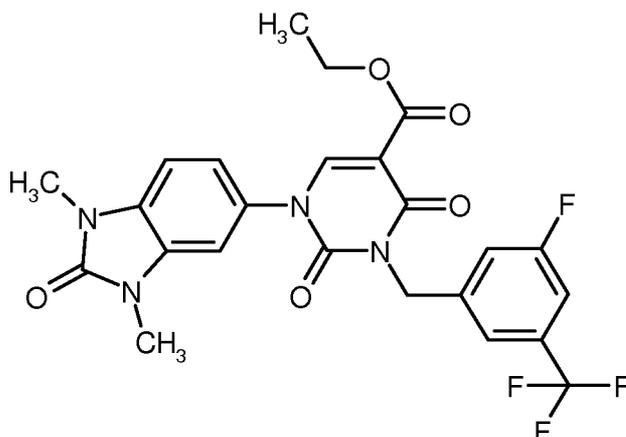
20 dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 142 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-5-fluorbenzol erhielt man 255 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

25 Beispiel 10

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



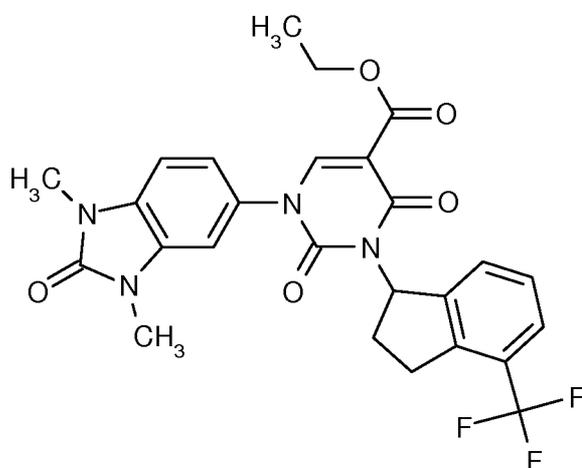
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 1h. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 164 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-5-(trifluormethyl)benzol erhielt man 278 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).

Beispiel 11

10 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



Methode A: Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 8. Die Reaktionszeit betrug 4 Tage. Ausgehend von 300 mg (80 %-ige Reinheit, 0.65 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 21A und 375 mg (1.30 mmol) 1,3-Dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on aus Beispiel 3A erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 98:2) 190 mg (52 % d. Th.) der Titelverbindung.

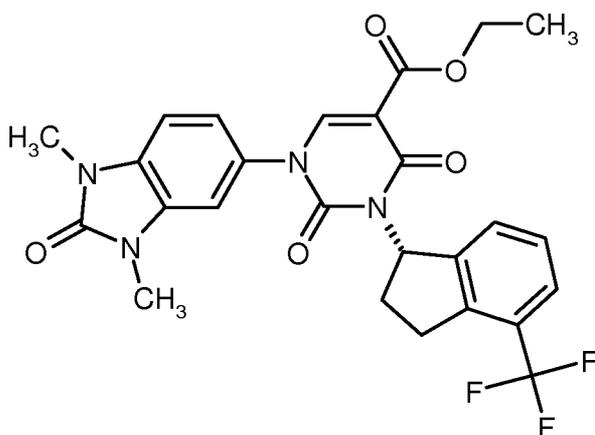
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.21 - 3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.35 - 6.58 (m, 1H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 8.33 (s, 1H).

Methode B: In einem anderen Experiment wurde auf analoger Weise 1.00 g der Verbindung aus Beispiel 21A eingesetzt. Nach der Reinigung durch Flashchromatographie war allerdings das Produkt (1.20 g) nur 63 %-ige Reinheit (entspricht ca. 50 % d. Th.). Dieses wurde direkt per präparativer chiraler HPLC (Methode 12) in die Enantiomeren getrennt: Man erhielt 377 mg (24 % d. Th.) des zuerst eluierenden Enantiomers (siehe Beispiel 12) und 331 mg (21 % d. Th.) des später eluierenden Enantiomers (siehe Beispiel 13)

Beispiel 12

10 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (S-Enantiomer)



Methode A: Zuerst eluierendes Enantiomer (377 mg) aus der Trennung der Verbindung aus Beispiel 11 (*Methode B*) per präparativer HPLC an einer chiralen Phase (*Methode 12*).

15 Chirale HPLC (*Methode 13*): R_t = 9.39 min, 100 % ee.

Spezifischer optischer Drehwert: α_D²⁰ = -117.1° (Acetonitril, c = 0.05 g/100 ml).

Methode B: Unter Argonatmosphäre wurden 5.68 g (16.49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A, 4.00 g (19.79 mmol) (1R)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 15A und 7.78 g (29.68 mmol) Triphenylphosphin in 200 ml DMF und 100 ml THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Tropfenweise wurden 5.19 ml (5.33 g, 26.4 mmol) Diisopropylazodicarboxylat hinzugefügt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 25 ml 1N Salzsäure zugegeben und die Mischung 15 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurden ca. 2 L Essigsäureethylester und 1.33 L verdünnte Salzsäure (ca. 2.5N) zugegeben. Nach Verrühren wurde die organische Phase getrennt, zweimal mit verdünnter Salzsäure, einmal mit einer 1N Natriumcarbonatlösung sowie einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde per präparativer HPLC (*Methode 11*) gereinigt. Man erhielt 5.15 g der Titelverbindung (59 % d. Th.).

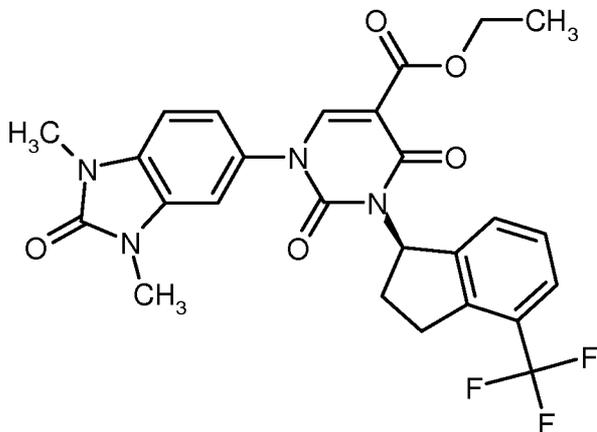
25 LC-MS (*Methode 1*): R_t = 1.04 min; m/z = 529 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.31 (t, 3H), 2.36 - 2.51 (m, 1H), 2.59 (ddt, 1H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.57 - 6.68 (br. m, 1H), 6.94 (br.s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

Chirale HPLC (Methode 13): $R_t = 9.39$ min, 92 % ee.

5 Beispiel 13

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



Methode A: Zuletzt eluierendes Enantiomer (331 mg) aus der Trennung der Verbindung aus Beispiel 11 (Methode B) per präparativer HPLC an einer chiralen Phase (Methode 12).

Chirale HPLC (Methode 13): $R_t = 11.12$ min, 92 % ee.

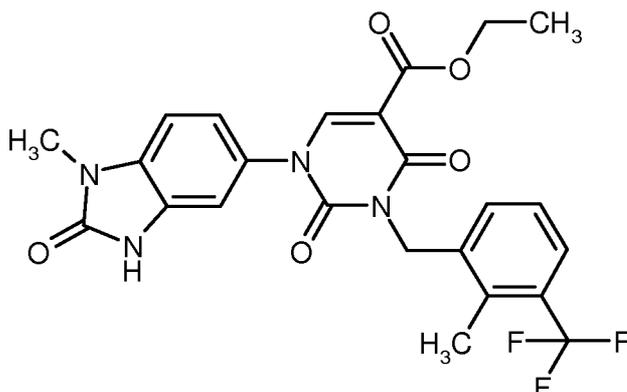
Methode B: 3.05 g (8.86 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A, 2.15 g (10.63 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A und 6.97 g (26.6 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF / DMF 1:1 (1.7 L) vorgelegt und auf -15°C abgekühlt. 3.48 ml (17.71 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden langsam hinzugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch 30 min bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden weitere 0.8 Äquivalente (1.39 ml, 6.86 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft und die Reaktionsmischung 1h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -40°C abgekühlt, mit 1M Salzsäure versetzt, mit Essigsäureethylester verdünnt und einige Minuten kräftig verrührt. Die organische Phase wurde getrennt, zweimal mit 1M Natriumcarbonat-Lösung sowie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit MTBE versetzt und über Nacht bei RT verrührt, anschließend 20 min bei Eisbadkühlung verrührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MTBE nachgewaschen. Das gesamte Filtrat wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 2.90 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 529$ (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.36$ (t, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.57 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.60 - 6.73 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 14

Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 1h. Ausgehend von 500 mg (1.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36A und 421 mg (1.67 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid erhielt man 606 mg (Reinheit ca. 83 %, 66 % d. Th.) der Titelverbindung.

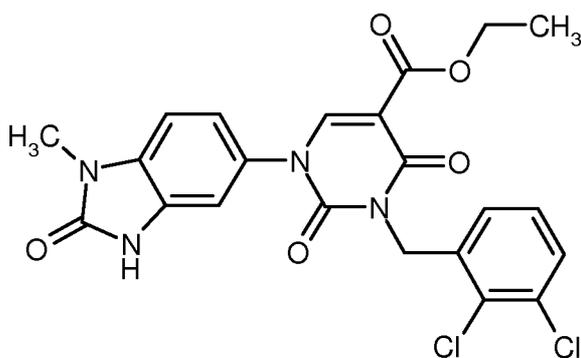
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.19 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 3H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

Beispiel 15

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

- 15 tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



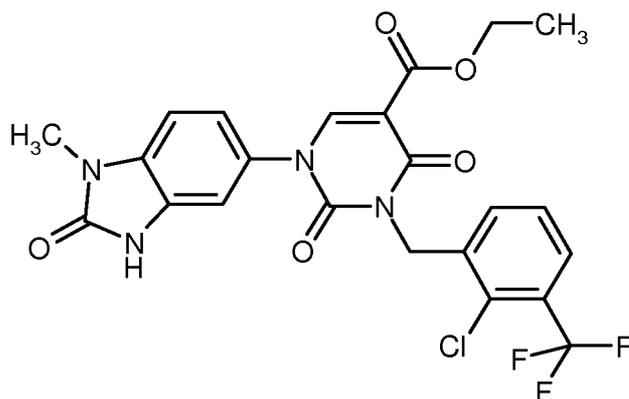
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.61 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36A und 130 mg (0.67 mmol) 2,3-Dichlorbenzylchlorid erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 40 mg (13 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16 - 7.27 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

Beispiel 16

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



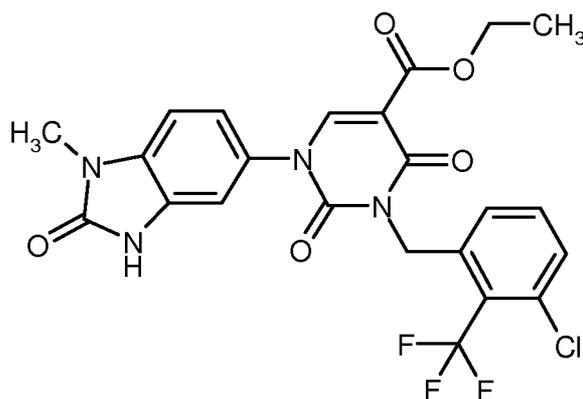
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.61 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36A und 182 mg (0.67 mmol) 2-Chlor-3-(trifluoromethyl)benzylbromid erhielt man nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 33 mg (10 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.97 min; m/z = 523 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 3H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

Beispiel 17

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Zu einer Lösung von 0.74 g (2.24 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36A in 28 mL DMF wurden 1.04 g (65 %-ige Reinheit, 2.46 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol (Herstellung: siehe WO 2004/52858,

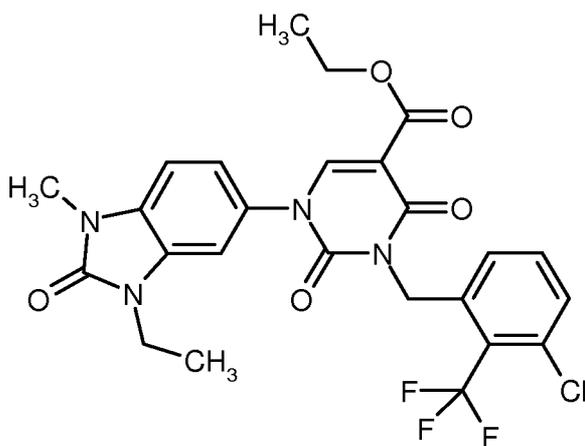
Seite 149, Beispiel 176), 0.62 g (4.48 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0.04 g (0.22 mmol) Kaliumiodid addiert und die Mischung 5 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 50:1) gereinigt. Man erhielt 0.36 g (29 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 523$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.3 (s, durch DMSO-Signal verdeckt), 4.19 (q, 2H), 5.18 - 5.24 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 3H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

10 Beispiel 18

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



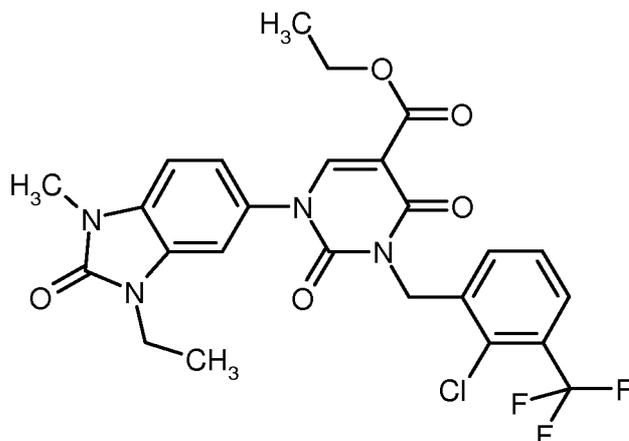
120 mg (0.23 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 17 wurden in DMF (3 ml) vorgelegt, 39 mg (0.25 mmol) Iodethan, 63 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und 4 mg (0.02 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man 5h bei 60°C rühren. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und MTBE nachgewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 70:1) erhielt man 73 mg (55 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.20 - 5.25 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

Beispiel 19

25 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



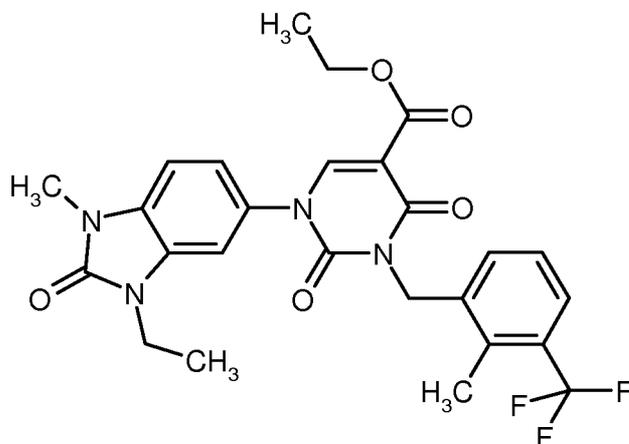
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 18. Ausgehend von 90 mg (0.17 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 16 und 29 mg (0.19 mmol) Iodethan erhielt man 75 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 - 1.27 (m, 6H), 3.37 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 3.88 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

10 Beispiel 20

Ethyl-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



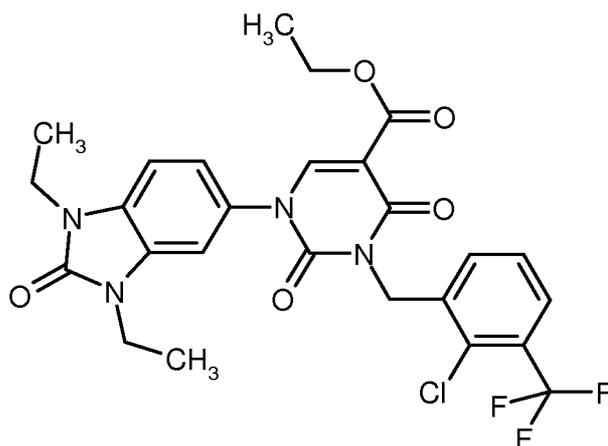
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 18. Ausgehend von 214 mg (0.42 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 und 73 mg (0.47 mmol) Iodethan erhielt man 152 mg (65 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 531$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 6H), 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.37 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 3.87 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 21

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



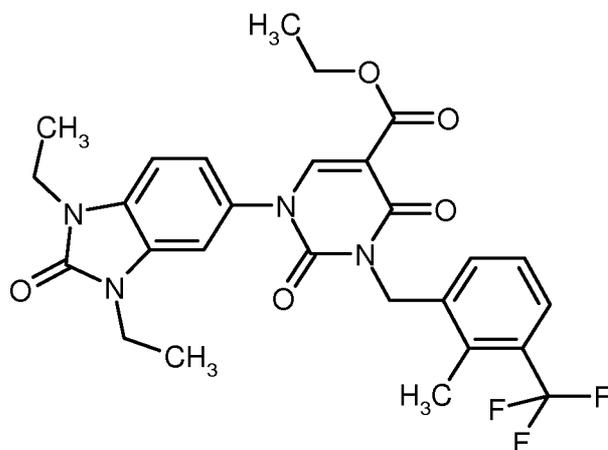
- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 22A und 162 mg (0.59 mmol) 2-Chlor-3-(trifluoromethyl)benzylbromid erhielt man 204 mg (66 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 9H), 3.84 - 3.95 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 22

Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



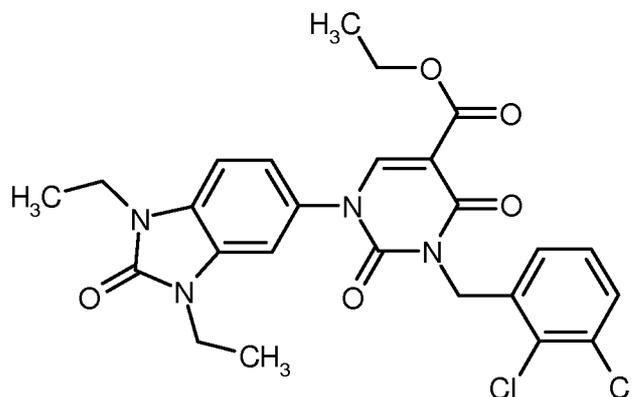
- 15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 22A und 150 mg (0.59 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid erhielt man 174 mg (59 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (d, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 23

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



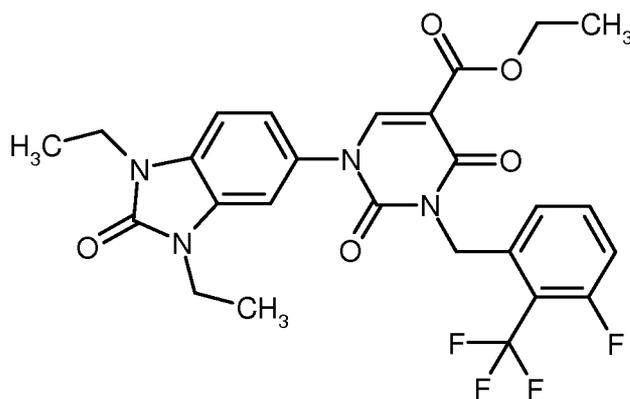
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.53 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 22A und 115 mg (0.59 mmol) 2,3-Dichlorbenzylchlorid erhielt man 244 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.15 min; m/z = 531 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 - 1.27 (m, 9H), 3.82 - 3.97 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Beispiel 24

Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



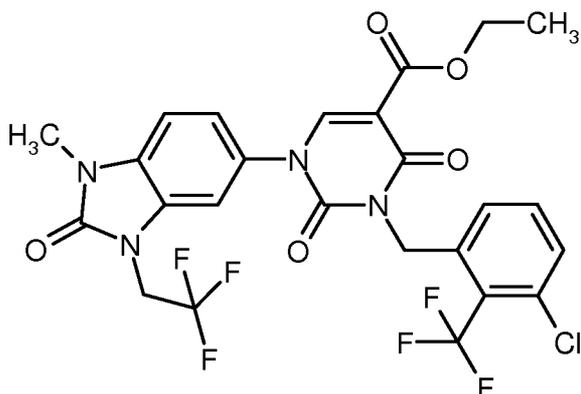
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 165 mg (0.44 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 22A und 125 mg (0.48 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 198 mg (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.28 min; m/z = 549 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (td, 9H), 3.82 - 3.96 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.49 (m, 3H), 7.67 (q, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 25

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



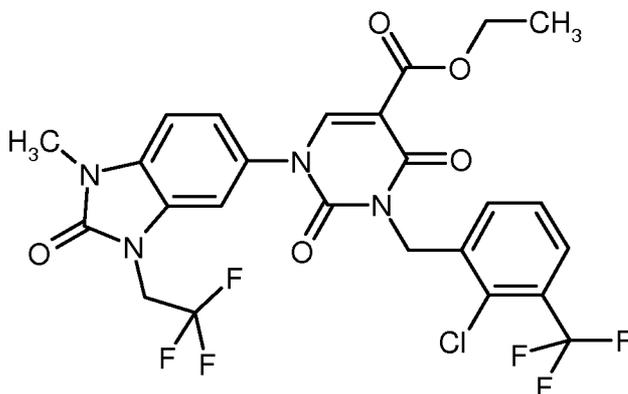
121 mg (0.23 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 17 wurden in DMF (3 ml) vorgelegt, 76 μL (130 mg, 0.46 mmol) 2,2,2-Trifluoroethyltrichlormethansulfonat, 64 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und 4 mg (0.02 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man 5h bei 60°C rühren. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und MTBE nachgewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 70:1) erhielt man 91 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; m/z = 605 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 5.22 (br.s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 26

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



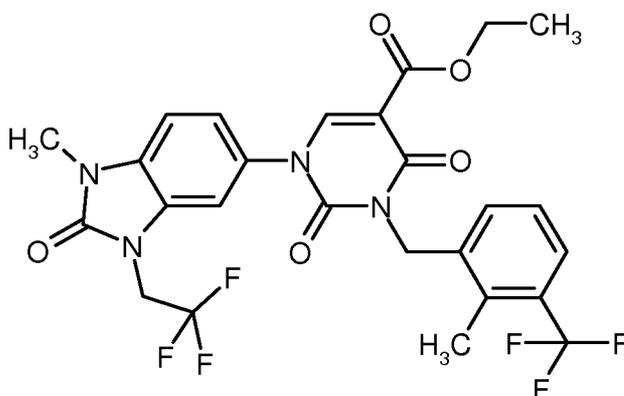
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 25. Ausgehend von 89 mg (0.17 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 16 und 96 mg (0.34 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat erhielt man 80 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 605$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.43 (s, 1H).

Beispiel 27

10 Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



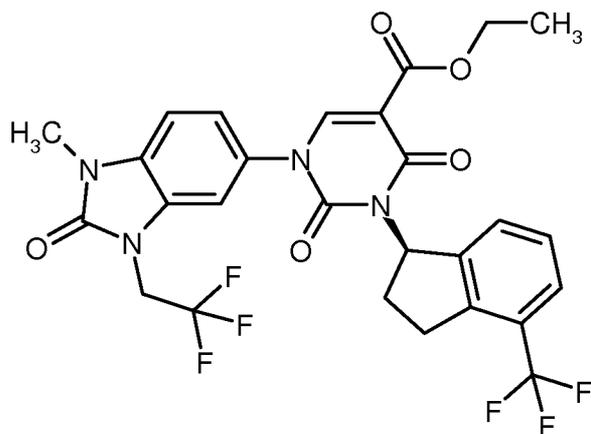
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 25. Ausgehend von 133 mg (Reinheit 75 %, 0.19 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 und 111 mg (0.39 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat erhielt man nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:1) 41 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.79 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 4H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

20 Beispiel 28

Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



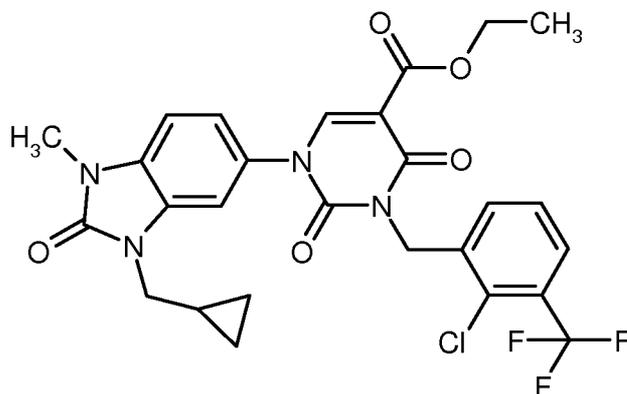
400 mg (0.97 mmol) Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 25A, 235 mg (1.16 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A und 763 mg (2.91 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in DMF/THF 1:1 (19.6 ml) vorgelegt, die Reaktionsmischung auf -15°C abgekühlt und mit 0.53 ml (2.71 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 30 min bei RT rühren, anschließend wurden unter Eiskühlung weitere 0.2 Äquivalente (38 μL , 0.19 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zuge-
 5 tropft und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt, mit 1 N Salzsäure versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die entstandene Lösung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander zweimal mit 1 N Salzsäure, zweimal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rück-
 10 stand wurde per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 370 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5) $R_t = 1.17$ min; $m/z = 597$ (M+H) $^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.29 - 2.42 (m, 1H), 2.43 - 2.57 (m, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.41 (q, 2H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

Beispiel 29

20 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



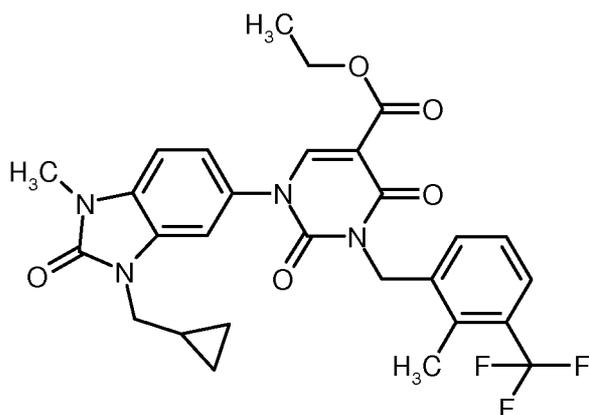
Zu einer Lösung von 90 mg (0.17 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 16 in DMF (2 ml) gab man 254 mg (0.18 mmol) (Brommethyl)cyclopropan, 47 mg Kaliumcarbonat und 3 mg Kaliumiodid. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 5 h bei 60°C rühren. Nach Abkühlung auf RT wurde Wasser zugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde nacheinander mit Wasser und MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 70/1) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 67 mg (66 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.34 - 0.50$ (m, 4H), 1.14 - 1.26 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 30

Ethyl-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



15

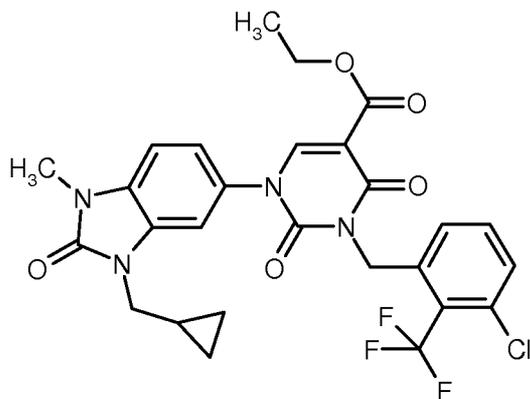
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 29. Ausgehend von 133 mg (75 %ige Reinheit, 0.19 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 und 29 mg (0.18 mmol) (Brommethyl)cyclopropan erhielt man 69 mg (56 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.42 - 0.49 (m, 2H), 1.16 - 1.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 31

25 Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



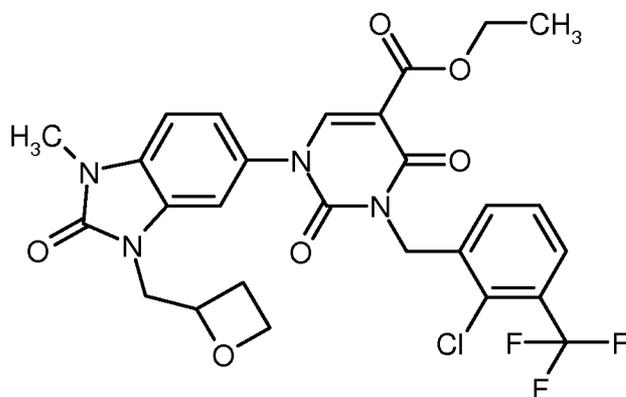
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 29. Ausgehend von 120 mg (0.23 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 17 und 34 mg (0.25 mmol) (Brommethyl)cyclopropan erhielt man 89 mg (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.14 - 1.27 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.22 (br.s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

10 Beispiel 32

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-3-(oxetan-2-ylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



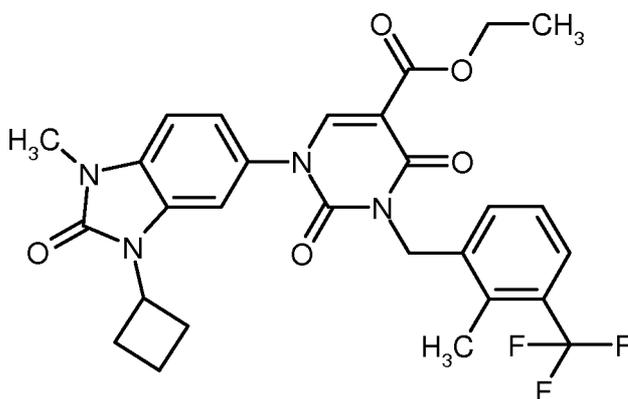
100 mg (0.23 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 16 wurden in 2.4 mL DMF vorgelegt, 32 mg (0.21 mmol) 2-(Brommethyl)oxetan, 53 mg (0.38 mmol) Kaliumcarbonat und 3 mg (0.02 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde bei RT erneut 1 Äquivalent 2-(Brommethyl)oxetan zugefügt und die Reaktionsmischung 2 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Methanol 70:1) gereinigt. Man erhielt 56 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 593$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23 (t, 3H), 2.10 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 3.73 (q, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 4.11 - 4.17 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 33

- 5 Ethyl-1-(3-cyclobutyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



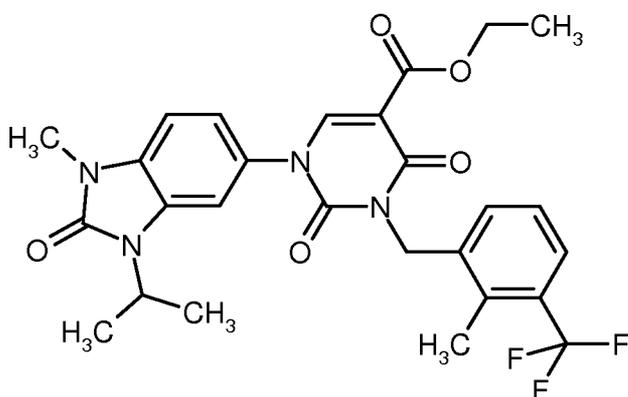
- 39 µL (0.49 mmol) Cyclobutanol und 130 mg (0.49 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF (2.5 ml) vorgelegt, 98 µL (0.49 mmol) Diisopropylazodicarboxylat langsam zugetropft und anschließend 100 mg
 10 (0.19 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde eingengt und mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 46 mg (41 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; m/z = 557 (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 2H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 3.31 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 4.78 - 4.88 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 34

- 20 Ethyl-1-(3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



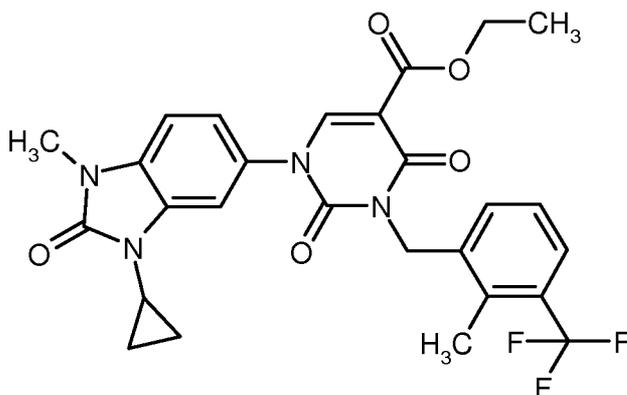
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 33. Ausgehend von 100 mg (0.19 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 und 38 μ L (0.49 mmol) 2-Propanol erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 38 mg (34 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.45 (d, 6H), 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.31 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.43 (s, 1H).

10 Beispiel 35

Ethyl-1-(3-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



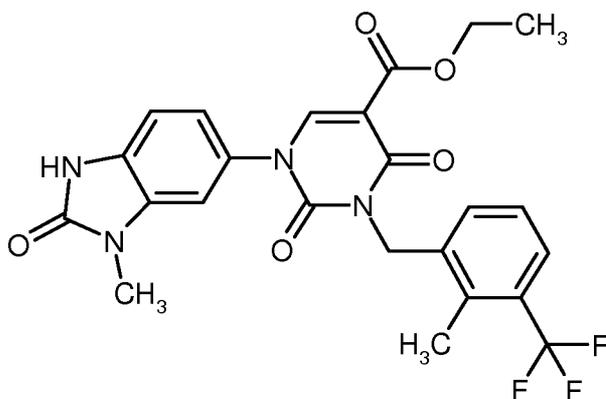
250 mg (0.49 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14, 85 mg (0.99 mmol) Cyclopropylboronsäure und 0.41 ml (2.98 mmol) Triethylamin wurden in Dichlormethan (4 ml) vorgelegt. Molekularsieb (3Å) und 271 mg (1.49 mmol) Kupfer(II)acetat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Tage bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit 1M Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 155 mg (56 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.86 - 0.92 (m, 2H), 0.99 - 1.06 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 3.31 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 36

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



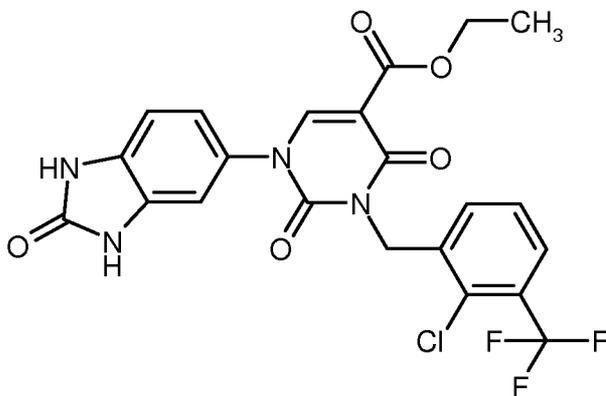
Zu einer Lösung von 250 mg (0.76 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 34A in 10 mL DMF wurden 211 mg (0.83 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 209 mg (1.51 mmol) Kaliumcarbonat sowie 13 mg (0.08 mmol) Kaliumiodid addiert und die Mischung 3 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sowie MTBE gewaschen und über Nacht bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 42 mg (11 % d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 503$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 3H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

Beispiel 37

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



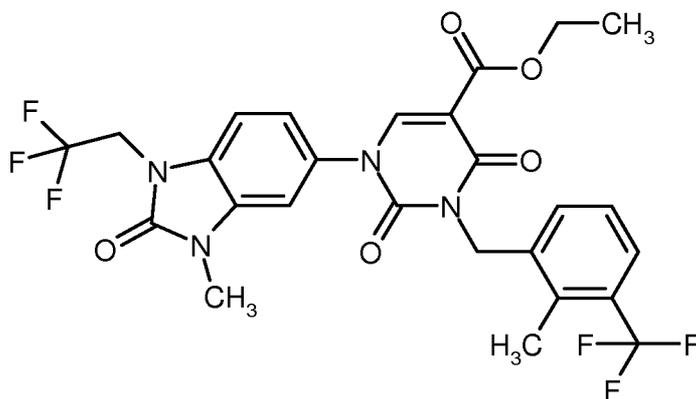
200 mg (0.63 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 26A wurden in 8 ml DMF vorgelegt. 190 mg (0.70 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol, 175 mg (1.27 mmol) Kaliumcarbonat und 10.5 mg (63 μ mol) Kaliumiodid wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 5 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Wasser und MTBE gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde in wenig DMF gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 111 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.88 (d, 2H).

Beispiel 38

5 Ethyl-1-[3-methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



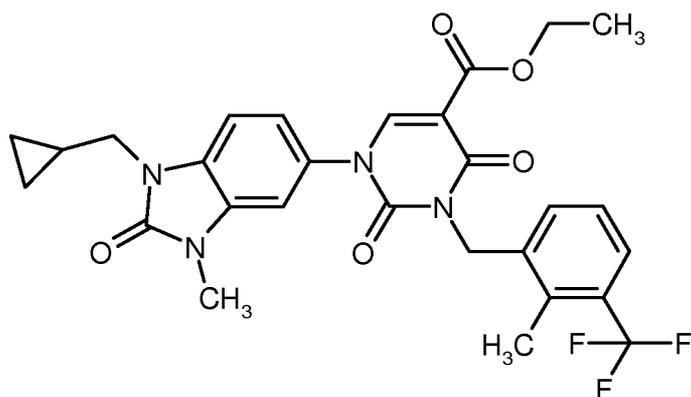
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 25. Ausgehend von 91 mg (0.18 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36 und 101 mg (0.36 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat erhielt man 57 mg (52 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.11 min; m/z = 585 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.86 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Beispiel 39

15 Ethyl-1-[1-(cyclopropylmethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



91 mg (0.18 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 36 wurden analog zu Beispiel 29 mit 26 mg (0.19 mmol) (Brommethyl)cyclopropan umgesetzt. Nach 2h Reaktionszeit wurden zusätzlich 24 mg (0.17 mmol) (Brommethyl)cyclopropan zugegeben und die Reaktionsmischung noch 1h bei 80°C gerührt.

Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser gefällt und abfiltriert. Nach zusätzlicher Reinigung mittels Flash-chromatographie (Dichlormethan/Methanol 70:1) erhielt man 51 mg (51 % d. Th.) der Titelverbindung.

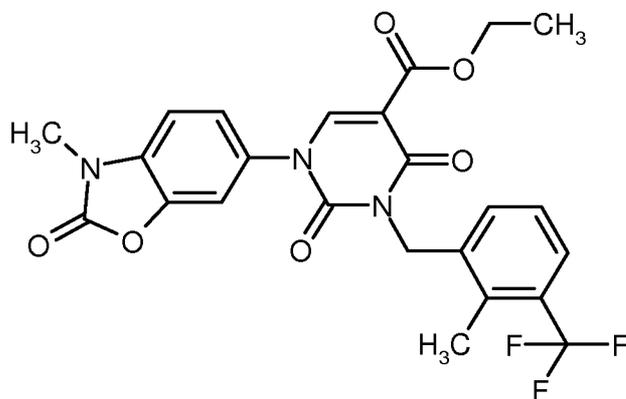
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.36 - 0.42$ (m, 2H), $0.42 - 0.50$ (m, 2H), $1.14 - 1.20$ (m, 1H), 1.23 (t, 3H),

5 2.46 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), $7.32 - 7.44$ (m, 4H), $7.58 - 7.62$ (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 40

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



10

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1 mit 2 h Reaktionszeit. Ausgehend von 200 mg (0.60 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 28A und 168 mg (0.66 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 288 mg (93 % d. Th.) der Titelverbindung.

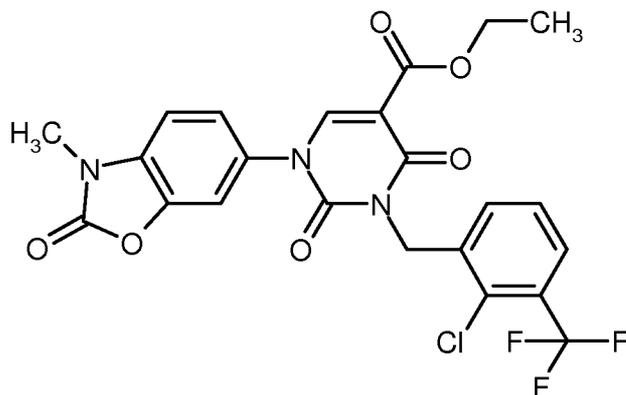
15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), $7.31 - 7.42$ (m, 3H), $7.43 - 7.48$ (m, 1H), $7.58 - 7.62$ (m, 1H), $7.63 - 7.66$ (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 41

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

20



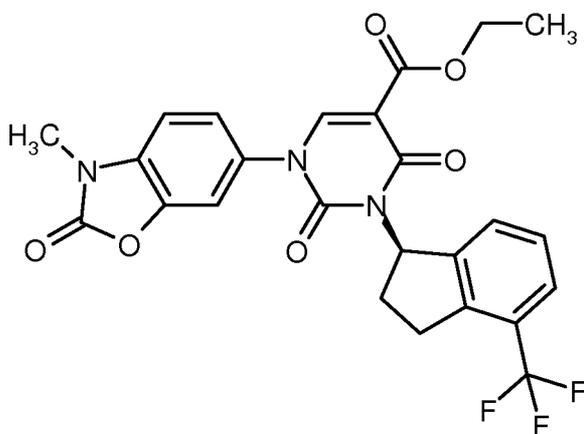
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 2h. Ausgehend von 200 mg (0.60 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 28A und 181 mg (0.66 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 263 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Beispiel 42

10 Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



15 *Methode A:* Eine Lösung von 200 mg (0.60 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 28A und 475 mg (1.81 mmol) Triphenylphosphin wurde unter Argon in THF/DMF 1:1 (7.6 ml) auf -30°C abgekühlt. 238 μ l (1.20 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zugetropft und anschließend eine Lösung von 146 mg (0.69 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A in ca. 1 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt, mit 5 ml 1M Salzsäure versetzt, auf RT erwärmt und 30 min gerührt. Anschließend wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 1M Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-

20 Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol ausgerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingengt, in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 120:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Man erhielt 135 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung in ca. 95 %-iger Reinheit.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 3.38 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.34 - 6.56 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

30 In einem analogen Versuch konnte eine Fraktion mit 99 %-iger Reinheit isoliert werden. Für diese Charge wurde der spezifische optische Drehwert gemessen:

Spezifischer optischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = +132.9^\circ$, (Chloroform, $c = 0.395$ g/100 ml).

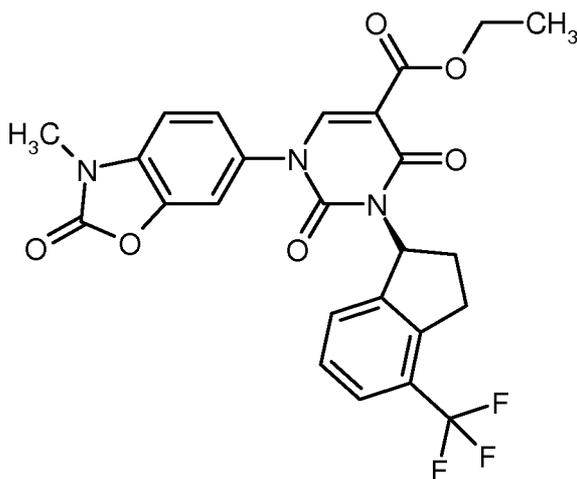
Methode B: Eine Lösung von 5.0 g (15.1 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel, 6.73 g (25.7 mmol) Triphenylphosphin und 3.66 g (18.1 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A wurde unter Argon in 240 ml
 5 DMF/THF 2:1 (v/v) vorgelegt und auf -15°C abgekühlt. 4.76 ml (24.15 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden langsam so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über -10°C anstieg. Am Ende der Zugabe wurde die Mischung noch 1 h bei -10°C gerührt, dann auf RT erwärmt und auf 1.3 L Wasser gegossen. Das Gemisch wurde zweimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
 10 am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (18 g) wurde in zwei chromatographischen Schritten gereinigt: zuerst über eine 200 g Kieselgel-Säule mit Dichlormethan / Aceton 97.5 : 2.5 als Eluent. Die erhaltenen produkthaltigen Fraktionen wurden eingeengt und der Rückstand erneut über eine 200 g Kieselgel-Säule appliziert. Mit 2.5 L Cyclohexan/ Essigsäureethylester 1:1 als Eluent wurden weitere Verunreinigungen eluiert, dann wurde das gewünschte Produkt mit Dichlormethan / Methanol 95 : 5 aus der Säule eluiert.
 15 Man erhielt so 3.40 g (44 % d. Th.) der Titelverbindung in 95 %-iger Reinheit (NMR zeigte ca. 5 % Essigsäureethylester). Weitere 920 mg konnten durch erneute Reinigung einer Mischfraktion erhalten werden. Gesamtausbeute: 4.32 g (56 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.59 (dtd, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Beispiel 43

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (S-Enantiomer)



25

1.00 g (3.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A, 732 mg (3.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A und 1.35 g (5.13 mmol) Triphenylphosphin wurden in 9 ml THF und 18 ml DMF vorgelegt und bei RT tropfenweise mit 951 μl (4.83 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei

RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde dem Reaktionsgemisch unter Eiskühlung 5 ml 1N Salzsäure hinzugefügt und 10 min gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde zweimal mit 1N Salzsäure, zweimal mit einer 1M Natriumcarbonatlösung, einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde per präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 590 mg (38 % d. Th.) der Titelverbindung.

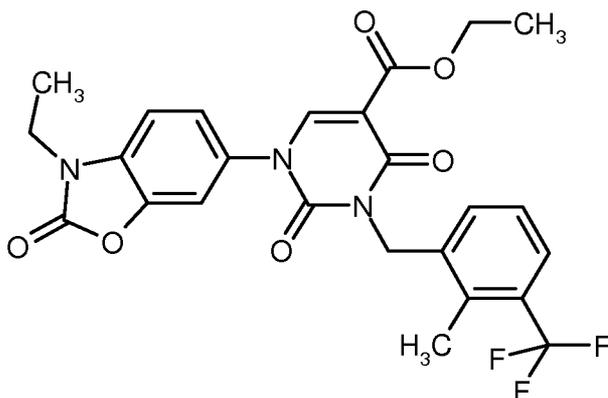
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.33 - 2.50 (m, 1H), 2.51 - 2.67 (m, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.55 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Chirale analytische HPLC (Methode 27): $R_t = 9.94$ min; ca. 93 % ee

Beispiel 44

Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



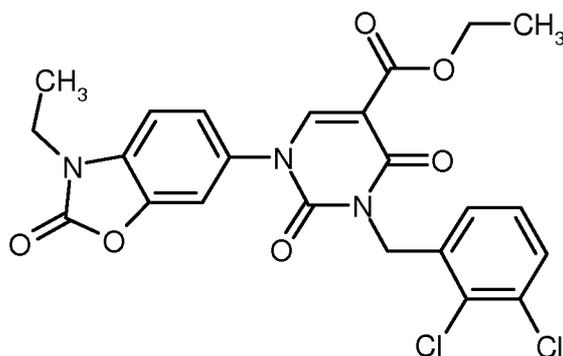
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 30A und 161 mg (0.64 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid erhielt man 192 mg (64 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 45

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



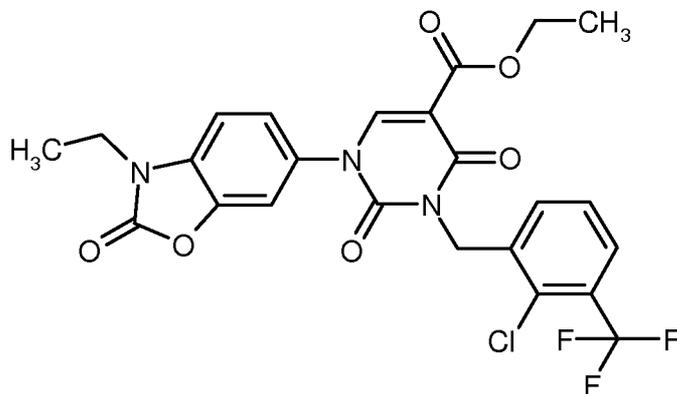
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 5h. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 30A und 124 mg (0.64 mmol) 1,2-Dichlor-3-(chloromethyl)benzol erhielt man 220 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

10 Beispiel 46

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



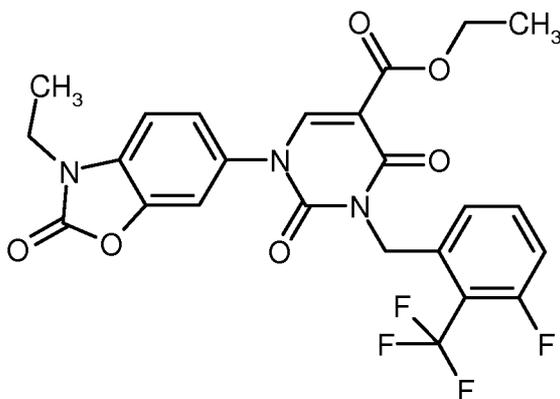
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 30A und 174 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 209 mg (67 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 47

Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



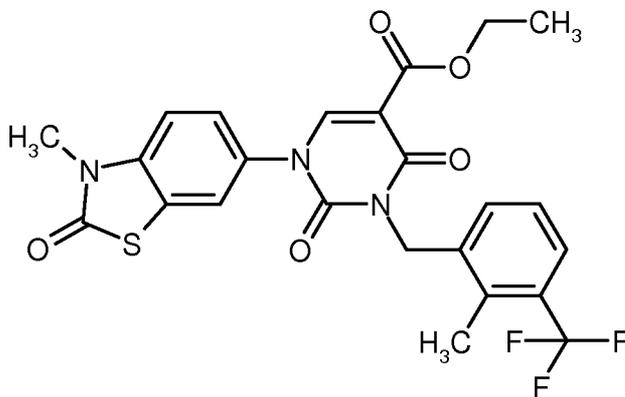
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 30A und 163 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 159 mg (52 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 48

10 Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



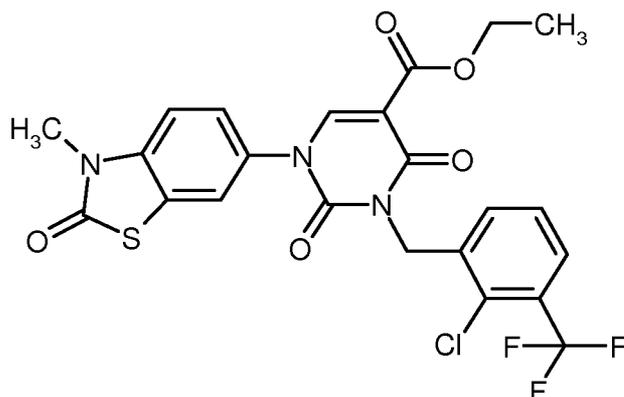
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 500 mg (1.44 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A und 400 mg (1.58 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 392 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 49

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



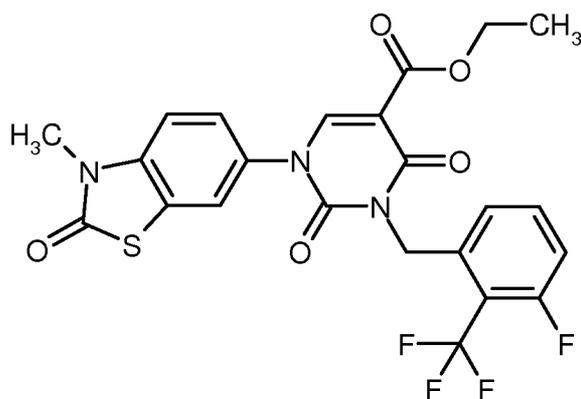
- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 184 mg (0.53 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A und 159 mg (0.58 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 216 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H).

Beispiel 50

Ethyl-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



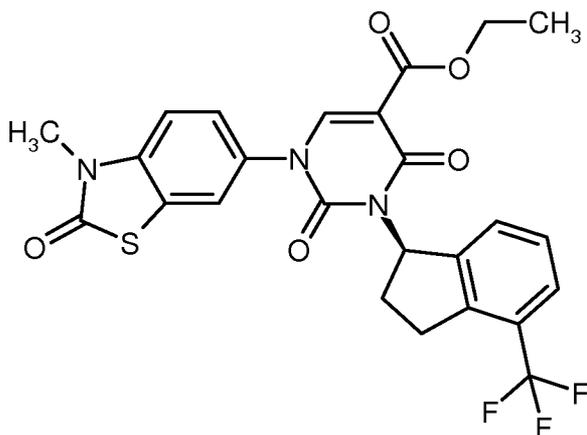
- 15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.53 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A 149 mg (0.58 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 241 mg (87 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 524$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

Beispiel 51

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



- 5 8.00 g (23.03 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A, 5.12 g (25.33 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A und 10.27 g (39.15 mmol) Triphenylphosphin wurden in 317 ml THF und 317 ml DMF vorgelegt und auf 5°C gekühlt. 7.25 ml (36.85 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden portionsweise zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml 1N Salzsäure zugegeben
- 10 und die Mischung 5 min kräftig gerührt. 400 ml Essigsäureethylester wurden hinzugefügt. Nach 10-minütigem kräftigem Rühren wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung, dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 400 ml MTBE
- 15 versetzt und 30 min unter Eisbadkühlung verrührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und zweimal mit kaltem MTBE gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2 → 1:4) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde aus Acetonitril umkristallisiert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 6.3 g (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

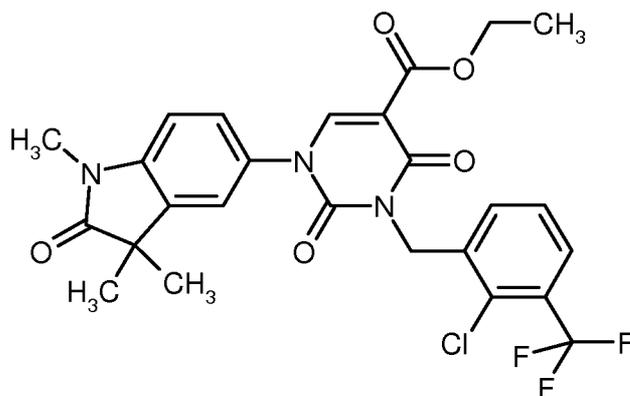
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 52

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

25



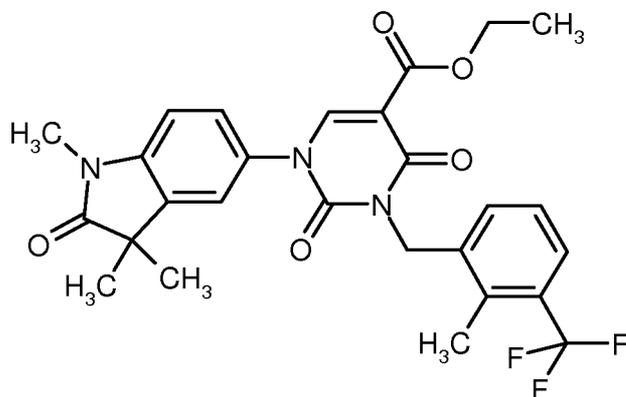
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.56 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 59A und 168 mg (0.61 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 241 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 53

10 Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



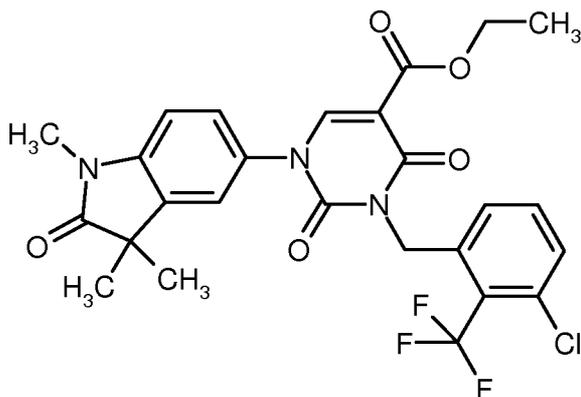
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 500 mg (1.39 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 59A und 389 mg (1.53 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 571 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Beispiel 54

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



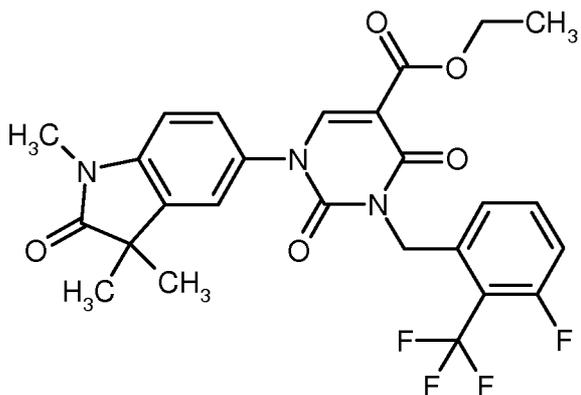
153 mg (0.42 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-
 5 pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 59A wurden analog zu Beispiel 37 mit 198 mg (65 %-ige Reinheit 0.47
 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol (Herstellung: siehe WO 2004/52858, Seite 149, Bei-
 spiel 176) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung mit Wasser versetzt
 und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter
 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit
 10 MTBE verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit MTBE nachgewaschen und an der Hochvakuum-
 pumpe getrocknet. Man erhielt 109 mg (46 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (br.s, 2H),
 7.16 (d, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

15 Beispiel 55

Ethyl-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



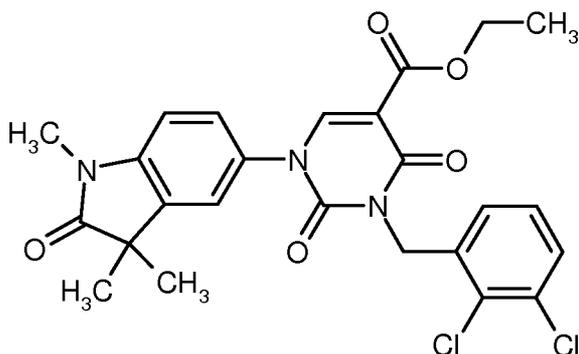
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.56
 20 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-
 carboxylat aus Beispiel 59A und 158 mg (0.61 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt
 man 247 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 56

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrimidin-5-carboxylat



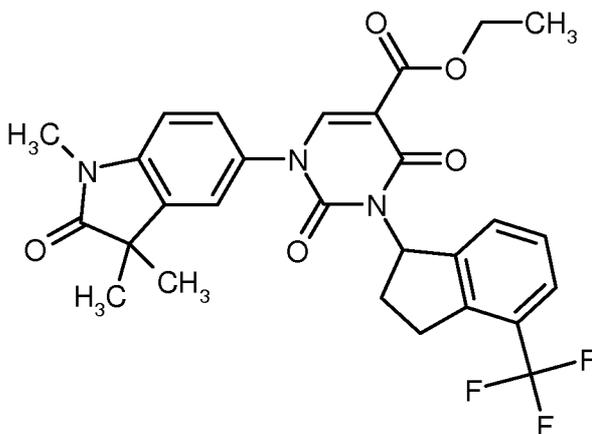
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.56 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 59A und 120 mg (0.61 mmol) 1,2-Dichlor-3-(chlormethyl)benzol erhielt man 230 mg
10 (78 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; m/z = 520 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).

Beispiel 57

15 Ethyl-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 8 mit einer Reaktionsdauer von 2 Tagen. Ausgehend von 190 mg (0.51 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-
20 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 21A und 310 mg (1.03 mmol) 1,3,3-Trimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 68A erhielt man nach

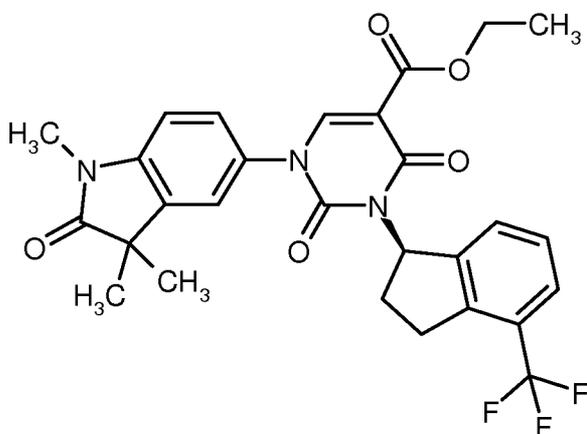
zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 98:2) zusammen 169 mg (60 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20 - 1.25 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.03 - 3.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.23 - 3.29 (m, 1H, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.18 (q, 2H), 6.33 - 6.56 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

Beispiel 58

Ethyl-2,4-Dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



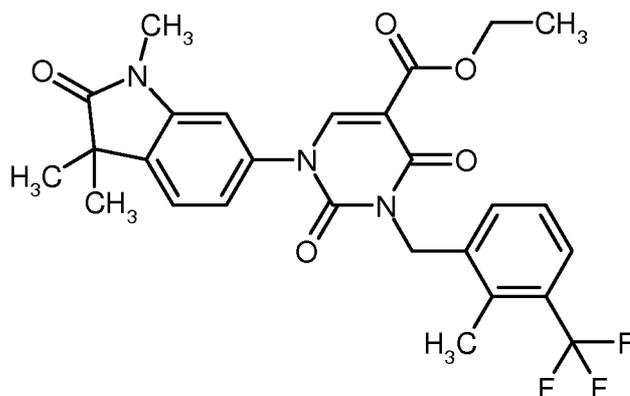
700 mg (1.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59A, 515 mg (2.55 mmol) (S)-4-Trifluormethyl-indan-1-ol aus Beispiel 14A und 1.54 g (5.88 mmol) Triphenylphosphin wurden in 20 ml THF und 20 ml DMF bei -15°C vorgelegt und tropfenweise mit 1.12 ml (5.68 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch wieder auf -15°C gekühlt, mit 30 ml 1N Salzsäure versetzt, 10 min bei RT gerührt und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 1N Salzsäure, einmal mit einer 1M Natriumcarbonatlösung, einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 725 mg (68 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.35 (s., 3H), 1.36 (s., 3H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.58 (dtd, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.47 (br.s, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (br.s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 59

Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



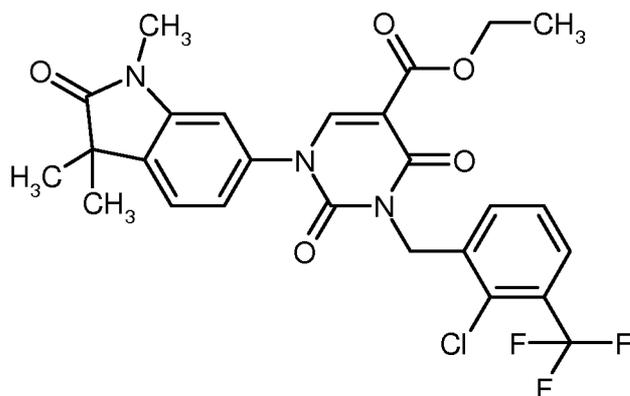
125 mg (0.35 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 64A wurden in 3 ml DMF vorgelegt. 97 mg (0.38 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 97 mg (0.70 mmol) Kaliumcarbonat und 6 mg (0.04 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Wasser und Cyclohexan gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Man erhielt 134 mg (90 %-ige Reinheit, 65 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Beispiel 60

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



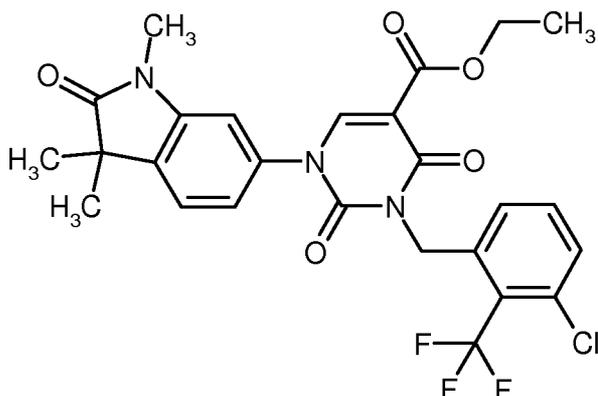
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 59. Ausgehend von 125 mg (0.35 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 64A und 105 mg (0.38 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 182 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 61

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



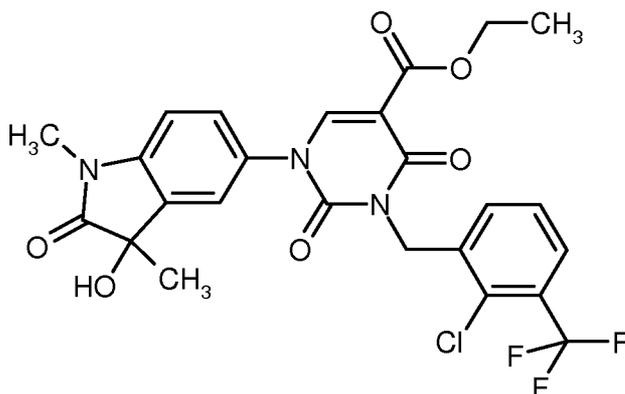
- 5 125 mg (0.35 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 64A wurden in DMF (3 ml) vorgelegt. 161 mg (65 %-ige Reinheit, 0.38 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol, 96 mg (0.70 mmol) Kaliumcarbonat und 6 mg (0.03 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 2h bei 60°C rühren. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert.
- 10 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 133 mg (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.22 (br.s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

Beispiel 62

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



20

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionsdauer betrug 1h. Ausgehend von 105 mg (0.29 mmol) Ethyl-1-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-

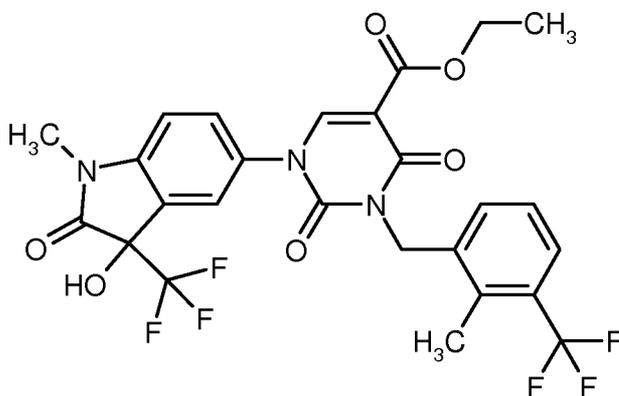
dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 72A und 88 mg (0.32 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 133 mg (74 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 552$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

Beispiel 63

Ethyl-1-[3-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



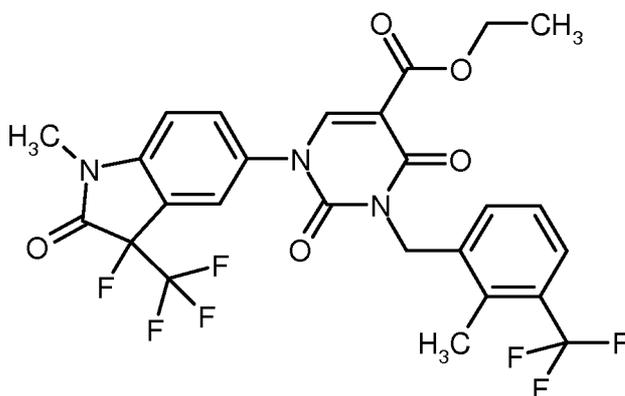
10 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 45 min. Ausgehend von 200 mg (0.48 mmol) Ethyl-1-[3-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 69A und 134 mg (0.53 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels HPLC (Methode 8) 76 mg (26 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

Beispiel 64

20 Ethyl-1-[3-fluor-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



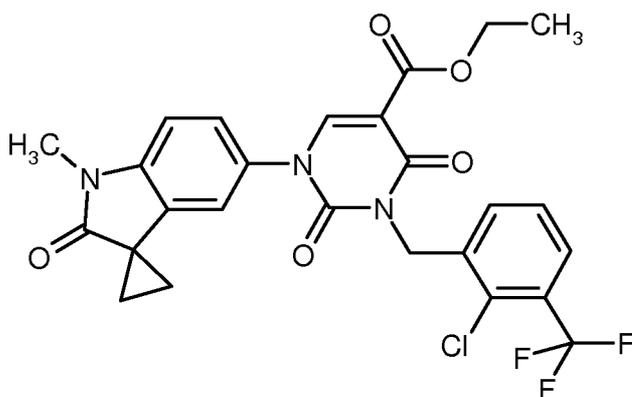
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 45 min. Ausgehend von 90 mg (0.21 mmol) Ethyl-1-[3-fluor-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 73A und 60 mg (0.23 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels HPLC (Methode 8) 97 mg (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.24$ min; $m/z = 588$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Beispiel 65

- 10 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



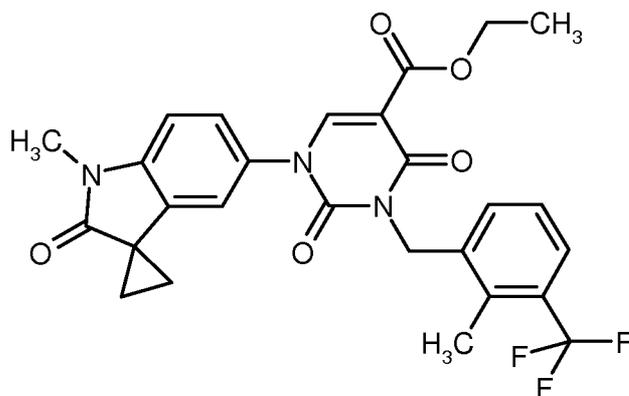
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 1h. Ausgehend von 120 mg (0.33 mmol) Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 63A und 101 mg (0.37 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 177 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 548$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 66

Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



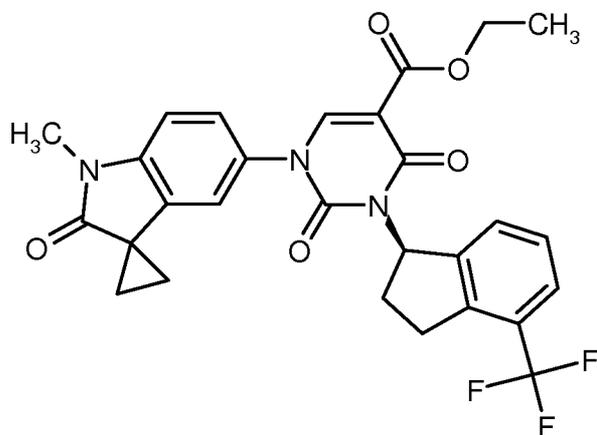
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 1.5h. Ausgehend von 120 mg (0.33 mmol) Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 63A und 94 mg (0.37 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 140 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.26 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

10 Beispiel 67

Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



8.00 g (22.5 mmol) Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 63A, 5.46 g (27.0 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (aus Beispiel 14A) und 10.0 g (38.26 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF / DMF 1:1 (215 ml) bei RT vorgelegt. Zu diesem Gemisch wurden unter Rühren 7.09 ml (36.02 mmol) Diisopropylazodicarboxylat getropft. Nach 1 h wurden zusätzlich 1.2 g (4.51 mmol) Triphenylphosphin und 0.89 ml (4.51 mmol) Diisopropylazodicarboxylat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde weiter 1.5 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde das Gemisch mit 10 ml 1M Salzsäure versetzt, 15 min gerührt, dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 1M Salzsäure, dann zweimal mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung und einmal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen,

über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 ml MTBE verrührt und über Nacht stehen gelassen. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen und mittels Flashchromatographie (Eluens Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:2) gereinigt. Man erhielt 7.81 g

5 (59 % d. Th., 92 %-ige Reinheit laut NMR) der Titelverbindung.

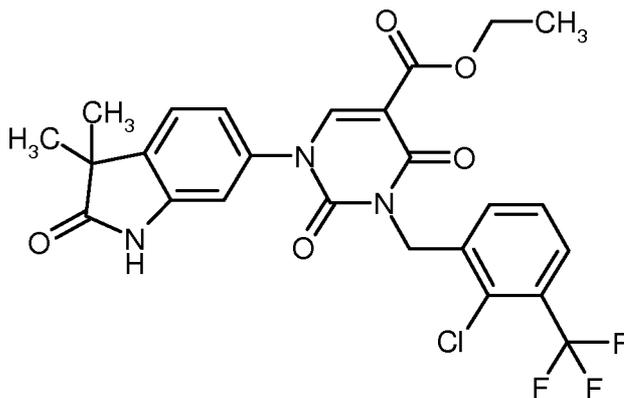
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.49$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.54 - 1.61 (m, 2H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 2.51 - 2.66 (m, 1H), 3.05 - 3.21 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.54 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 6.54 - 6.67 (m, 1H), 6.80 (br.s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

10 Spezifischer optischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = +131.7^\circ$, (Chloroform, $c = 0.405$ g/100 ml).

Beispiel 68

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



15 Zu einer Lösung von 629 mg (1.83 mmol) Ethyl-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 65A in 10 mL DMF wurden 551 mg (2.02 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol, 506 mg (3.66 mmol) Kaliumcarbonat sowie 30 mg (0.18 mmol) Kaliumiodid addiert und die Mischung 1.5 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das so

20 erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 98:2) gereinigt. Man erhielt 371 mg (88 %-ige Reinheit, 33 % d. Th.) der Zielverbindung.

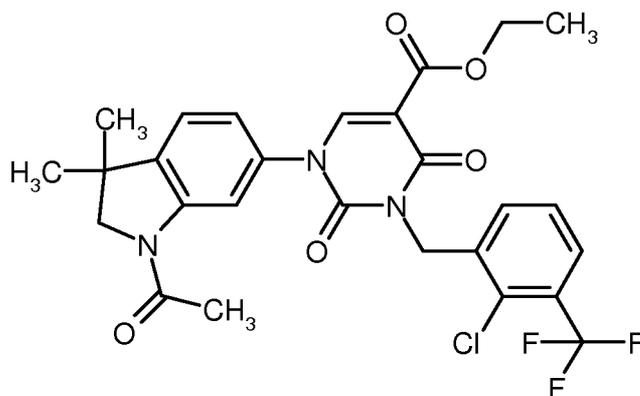
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 536$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 6H), 4.19 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H),

25 8.47 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

Beispiel 69

Ethyl-1-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



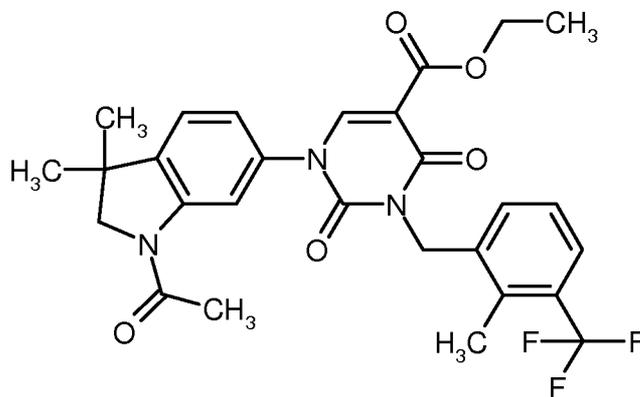
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 2h. Ausgehend von 200 mg (0.53 mmol) Ethyl-1-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 66A und 162 mg (0.59 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 228 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 564$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 70

10 Ethyl-1-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



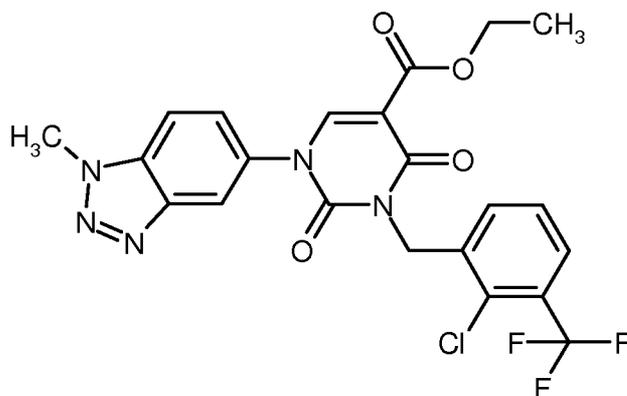
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 2h. Ausgehend von 200 mg (0.53 mmol) Ethyl-1-(1-acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 66A und 149 mg (0.59 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 253 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; $m/z = 544$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

20 Beispiel 71

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



162 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 74A wurden in 6.5 ml DMF vorgelegt. 155 mg (0.56 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol, 142 mg (1.03 mmol) Kaliumcarbonat und 9 mg (52 μ mol) Kaliumiodid wurden zuge-

5 gegeben und die Reaktionsmischung 5 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Wasser und MTBE gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Man erhielt 149 mg (95 %-ige Reinheit, 54 % d. Th.) der Titelverbindung.

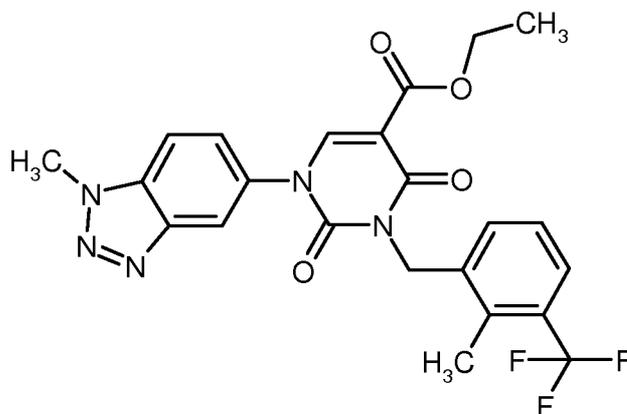
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; m/z = 508 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

10

Beispiel 72

Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



15

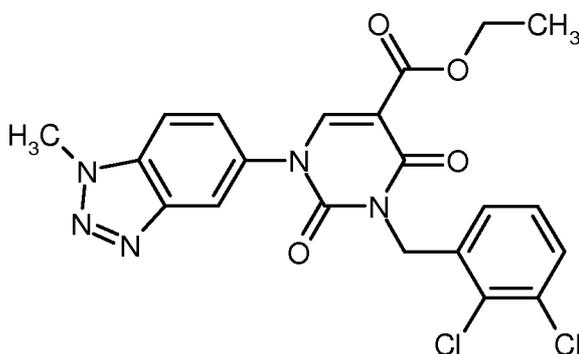
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 71. Ausgehend von 162 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 74A und 143 mg (0.56 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 152 mg (59 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min; m/z = 488 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 - 8.34 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

Beispiel 73

- 5 Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



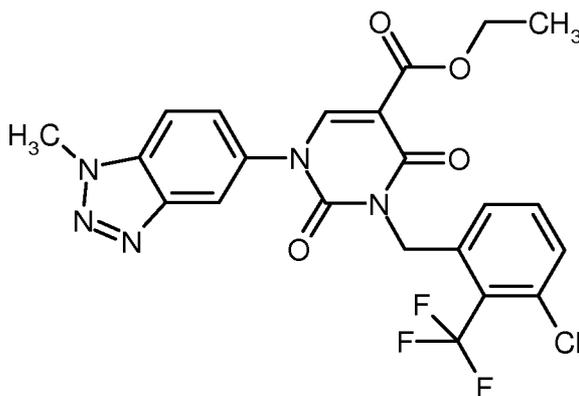
- 10 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 71. Ausgehend von 162 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 74A und 136 mg (0.56 mmol) 2,3-Dichlorbenzylbromid erhielt man 188 mg (74 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; m/z = 474 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

- 15 Beispiel 74

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



- 20 162 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 74A wurden in DMF (6 ml) vorgelegt, 238 mg (65 %-ige Reinheit, 0.56 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol, 142 mg (1.03 mmol) Kaliumcarbonat und 8 mg (0.05 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 5 h bei 60°C rühren. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die verei-

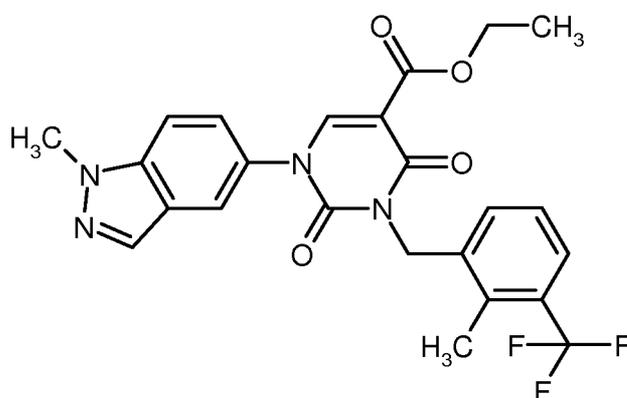
nigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 115 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 508$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.23 (br.s, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H).

Beispiel 75

10 Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



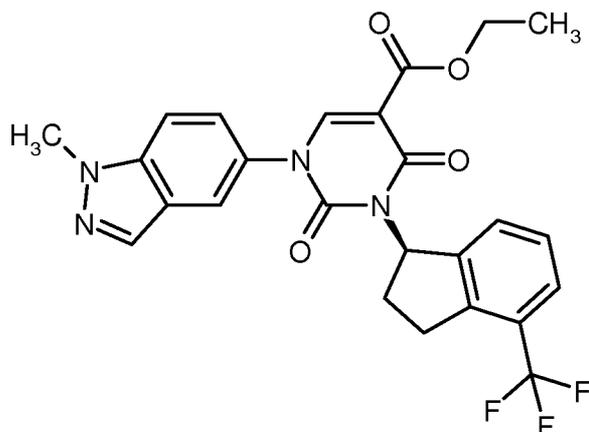
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug 2h. Ausgehend von 200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 75A und 177 mg (0.70 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 254 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 76

20 Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 75A und 500 mg (1.90 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF/DMF 1:1 (8.4 ml) vorgelegt und auf -30°C abgekühlt. 257 mg (1.27 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und eine Lösung von 154 mg (0.76 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A in 1 ml THF wurden zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf -40°C abgekühlt, mit 1M Salzsäure versetzt, auf RT erwärmt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander zweimal mit 1M Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC (Methode 8) gereinigt.

Man erhielt 142 mg (43 % d. Th.) der Titelverbindung.

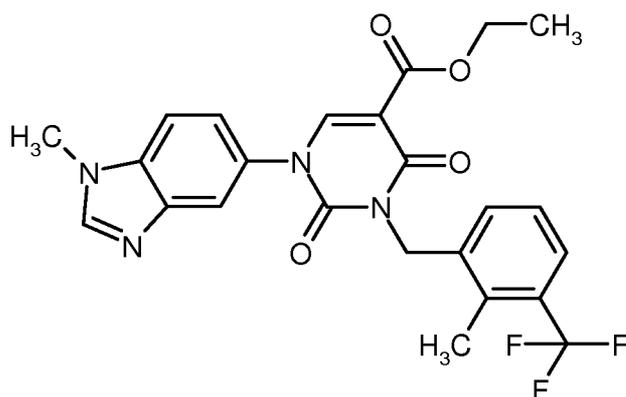
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 499$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.61 - 6.77 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 3H, teilweise verdeckt durch CDCl₃-Signal), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

Spezifischer optischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = +146.6^{\circ}$, (Chloroform, $c = 0.405$ g/100 ml).

Beispiel 77

Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



20

1.00 g (3.18 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 76A wurden in DMF (8 ml) vorgelegt, 886 mg (3.50 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-

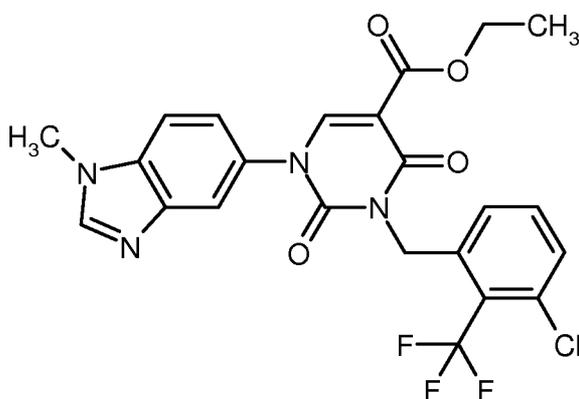
3-(trifluormethyl)benzol, 879 mg (6.36 mmol) Kaliumcarbonat und 53 mg (0.32 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 5h bei 60°C rühren. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sowie Ethanol/MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Man erhielt 1.06 g (68 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 78

10 Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrimidin-5-carboxylat



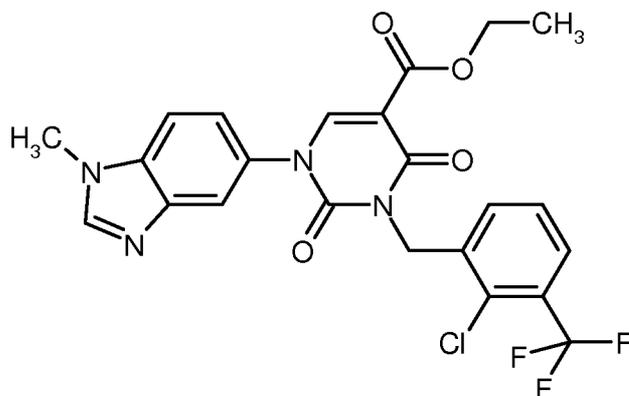
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 77. Ausgehend von 200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 76A und 295 mg (65 %-ige Reinheit, 0.70 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 82 mg (26 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 79

20 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrimidin-5-carboxylat



Darstellung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel Beispiel 77. Ausgehend von 200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 76A und 191 mg (0.70 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher

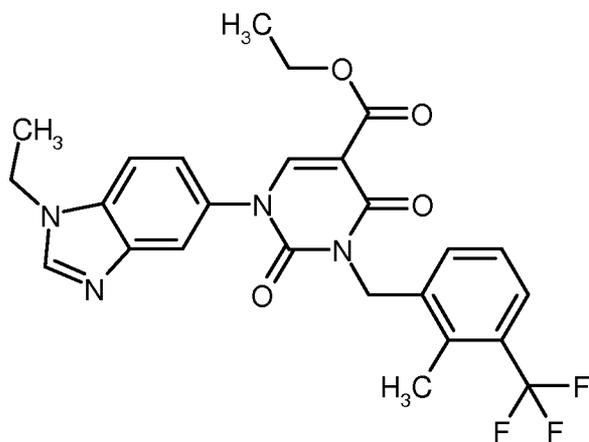
5 Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 153 g (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

10 Beispiel 80

Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



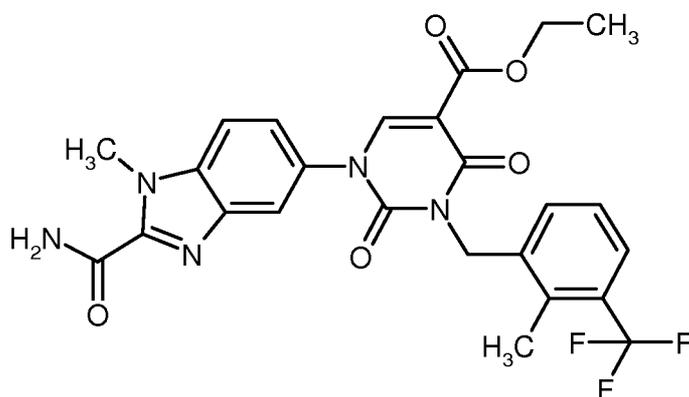
122.5 mg (0.37 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 46A und 103 mg (0.41 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol wurden in DMF (4 ml) vorgelegt und mit 103 mg (0.74 mmol) Kaliumcarbonat sowie 6 mg (0.04 mmol) Kaliumiodid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei 60°C gerührt, anschließend auf RT gebracht und mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser und MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50°C über Nacht getrocknet. Man erhielt 38 mg (19 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.31 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 81

- 5 Ethyl-1-(2-carbamoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



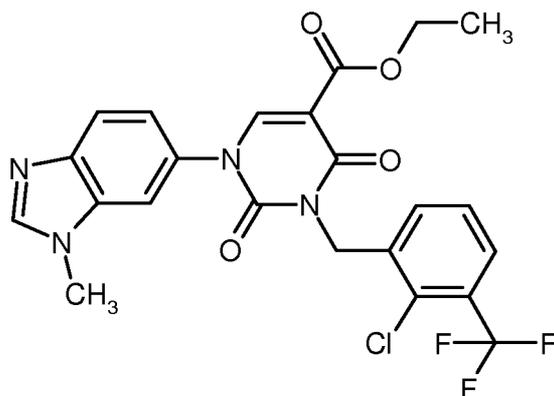
- 158 mg (0.44 mmol) Ethyl-1-(2-carbamoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 81A wurden in DMF (3 ml) vorgelegt und mit 123 mg (0.48 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 122 mg (0.88 mmol) Kaliumcarbonat und 7 mg (0.04 mmol) Kaliumiodid versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 1 h bei 80°C rühren. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde zweimal mit Dichlormethan extahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde zusammen mit dem vorher isolierten Feststoff vereinigt und mittels präparativer (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 131 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min; m/z = 530 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.16 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (br.s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H).

20 Beispiel 82

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



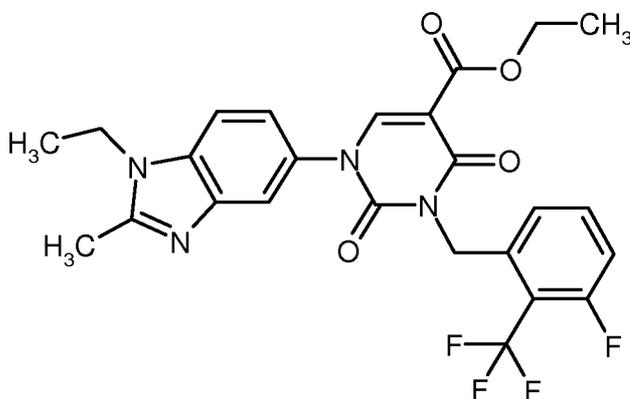
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 80. Die Reaktionszeit betrug 1h. Ausgehend von 150 mg (0.47 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 82A und 143 mg (0.52 mmol) 1-(Bromomethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 98:2) 110 mg (44 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

10 Beispiel 83

Ethyl-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



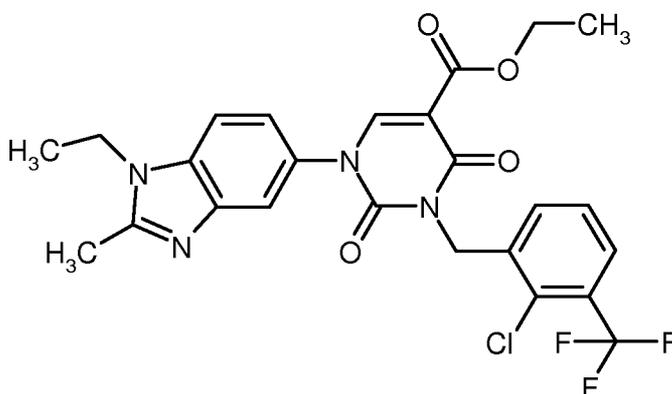
200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus 117A wurden in DMF (7 ml) vorgelegt und mit 165 mg (0.64 mmol) 1-(Bromomethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol, 161 mg (1.17 mmol) Kaliumcarbonat und 10 mg (0.06 mmol) Kaliumiodid versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung 5 h bei 60°C rühren. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und mittels Flash-Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 30:1) gereinigt. Man erhielt 153 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.28 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H).

Beispiel 84

- 5 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



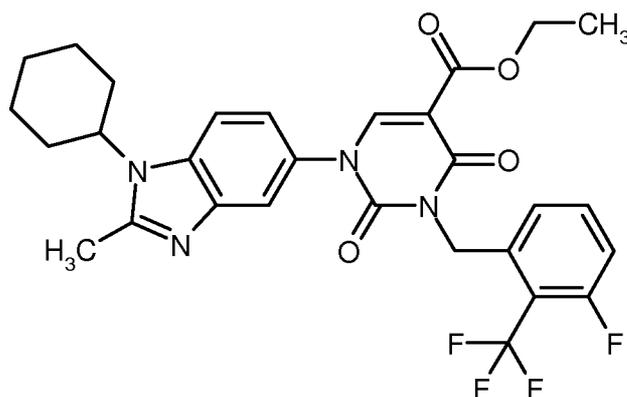
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 83. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 117A und 175 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 114 mg (36 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; m/z = 535 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.27 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

- 15 Beispiel 85

Ethyl-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



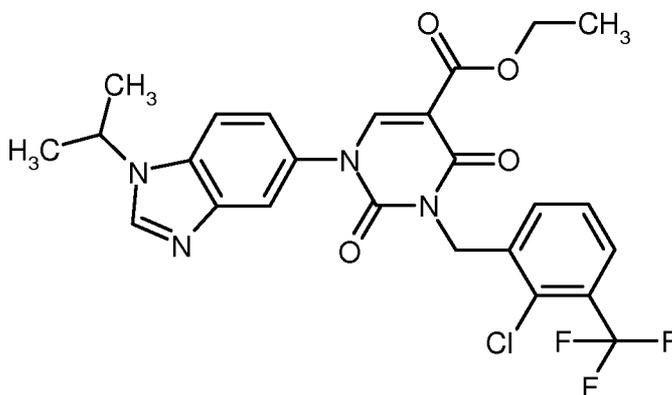
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 83. Ausgehend von 200 mg (0.50 mmol) Ethyl-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 118A und 142 mg (0.55 mmol) 1-(Brommethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 90 mg (30 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34 - 1.57 (m, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 4H), 2.10 - 2.23 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26 - 4.37 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

5 Beispiel 86

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



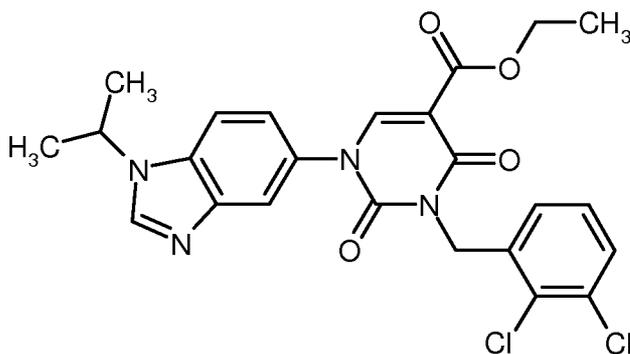
Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 83. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 51A und 175 mg (0.64 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 50:1) 64 mg (19 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 535$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

Beispiel 87

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 83. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 51A und

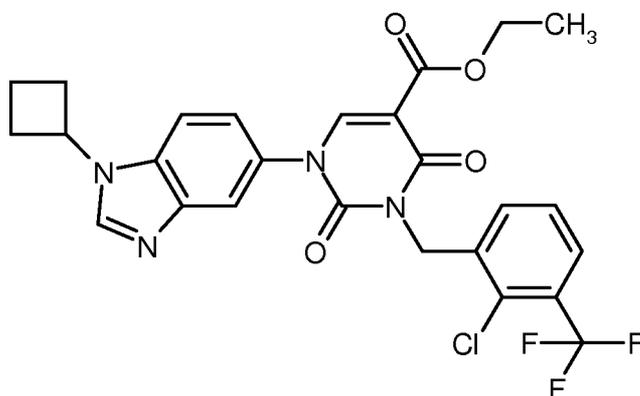
154 mg (0.64 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-dichlorbenzol erhielt man nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 50:1) 83 mg (28 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.11 (s, 2H),
 5 7.26 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 2H).

Beispiel 88

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



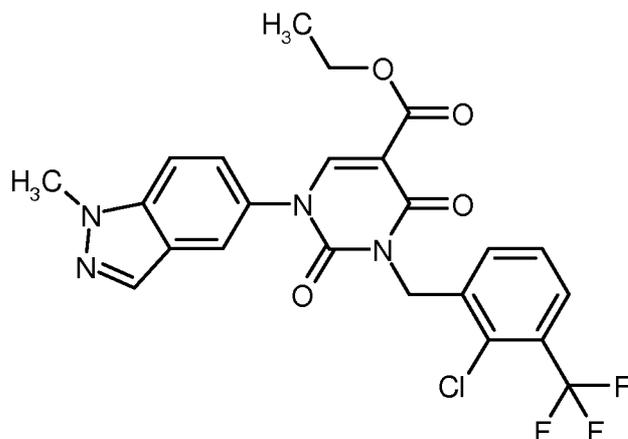
10 Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 83 unter Verwendung von 200 mg (0.56 mmol) Ethyl-1-(1-cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 41A und 169 mg (0.62 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sowie MTBE gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 70:1) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand in Ethanol ausgerührt, abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 141 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.56 (s, 4H, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 5.04 (quin, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.62 (d, 1H),
 20 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

Beispiel 89

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



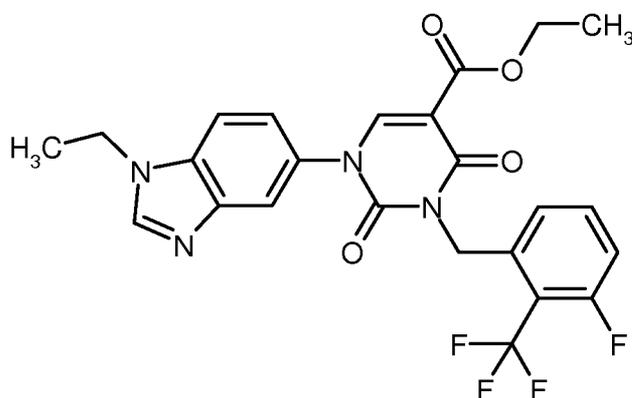
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 75A und 191 mg (0.70 mmol) 1-(Bromomethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 228 mg (67 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

Beispiel 90

10 Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



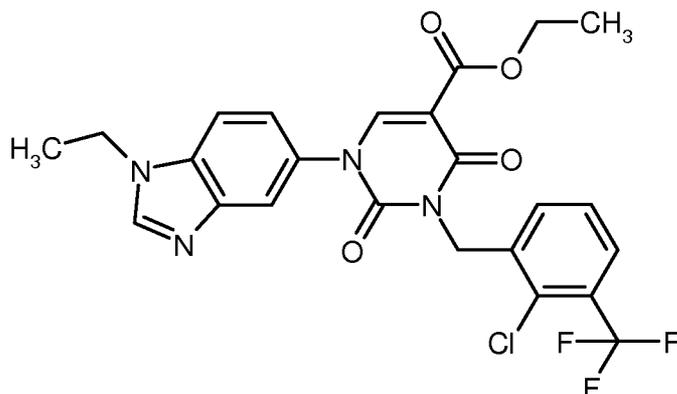
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 122.5 mg (0.37 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 46A und 105 mg (0.41 mmol) 1-(Bromomethyl)-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzol erhielt man 73 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.21 (br. s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.67 (q, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

Beispiel 91

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



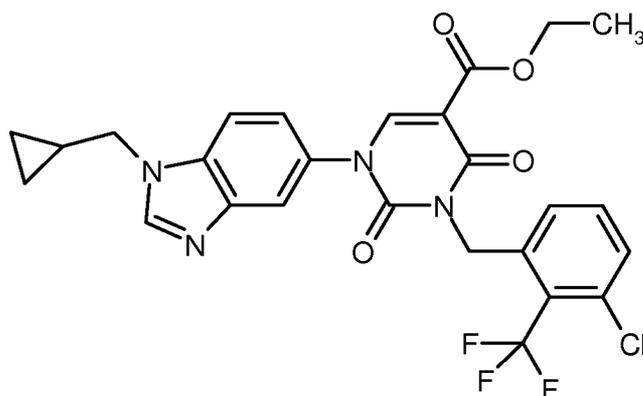
- 5 Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 122.5 mg (0.37 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 46A und 112 mg (0.41 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 30:1) 52 mg (27 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

Beispiel 92

Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



- 15 200 mg (0.56 mmol) Ethyl-1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 56A wurden in 7.1 ml DMF vorgelegt. 156 mg (1.13 mmol) Kaliumcarbonat, 9 mg (0.05 mmol) Kaliumiodid und 261 mg (65 %-ige Reinheit, 0.62 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol wurde zugegeben und die Mischung 5 h auf 60°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.
- 20 Der Rückstand wurde in Ethanol verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und an der Hochvakuumpumpe

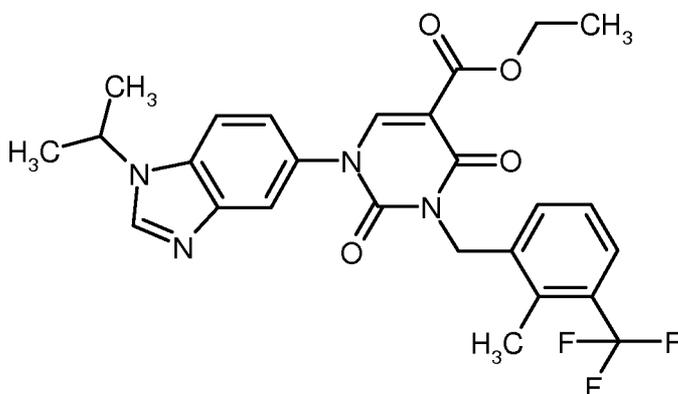
getrocknet. Man erhielt 137 mg (44 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 50:1) gereinigt. Damit konnten zusätzlich 56 mg der Titelverbindung isoliert werden (Gesamtausbeute 61 % d. Th.).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.29$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Beispiel 93

10 Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 51A und 162 mg (0.64 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Reini-

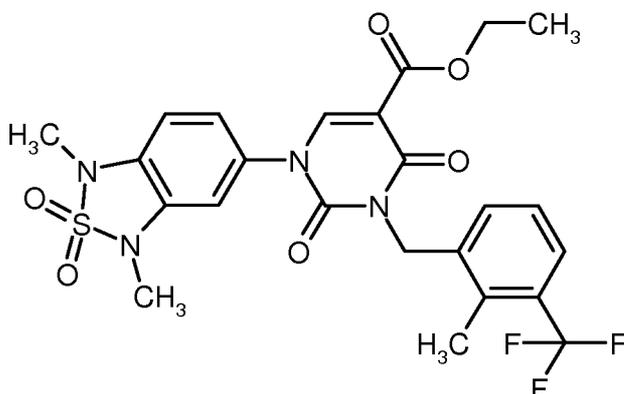
15 gung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 50:1) 90 mg (29 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 2.46 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.48 (d, 2H).

Beispiel 94

- 20 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



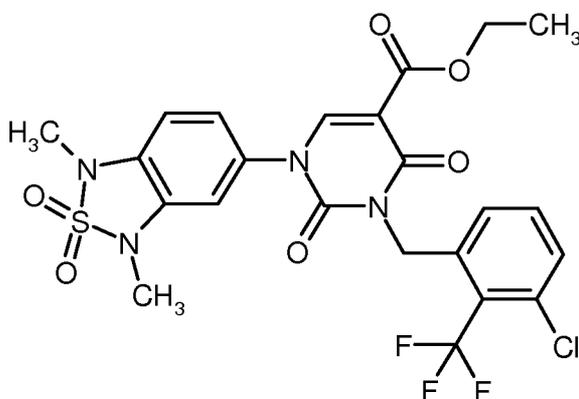
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionsdauer betrug 2h. Ausgehend von 160 mg (0.42 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 87A und 117 mg (0.46 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 195 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 95

10 Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



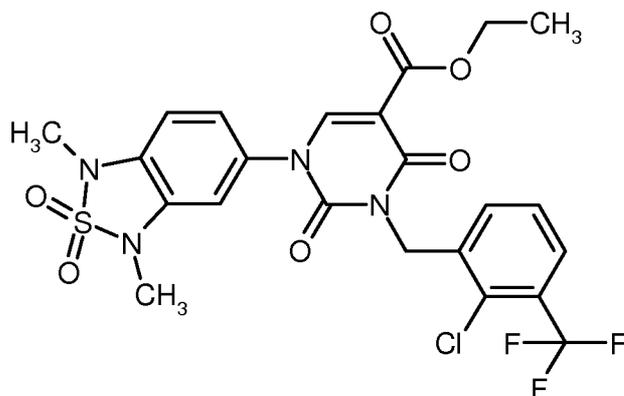
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionsdauer betrug 2h. Ausgehend von 160 mg (0.42 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 87A und 194 mg (65 %-ige Reinheit, 0.46 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzol (Herstellung: siehe WO 2004/52858, Seite 149, Beispiel 176) erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol 250:1) 120 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (br.s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 96

20 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 160 mg (0.42 mmol)

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 87A und 126 mg (0.46 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-

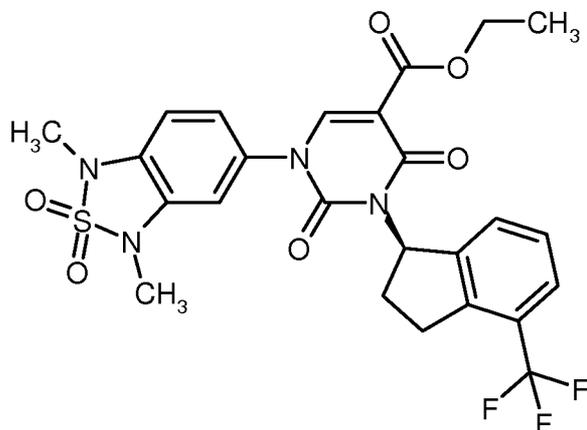
5 (trifluormethyl)benzol erhielt man 167 mg (69 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 97

10 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 42 (Methode A). Ausgehend von 200 mg (0.52 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-

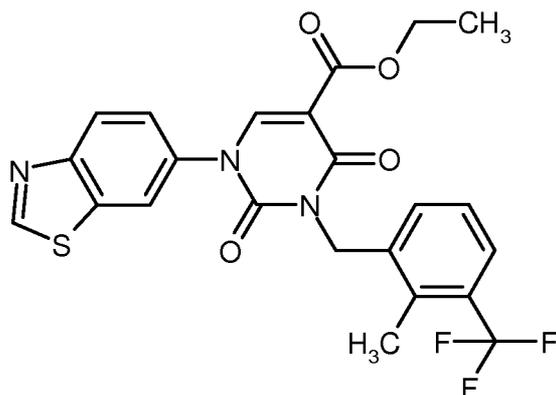
15 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 87A und 127 mg (0.63 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A erhielt man 149 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.22 - 3.27 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.31 - 6.59 (m, 20 1H), 7.09 - 7.31 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H).

Beispiel 98

Ethyl-1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



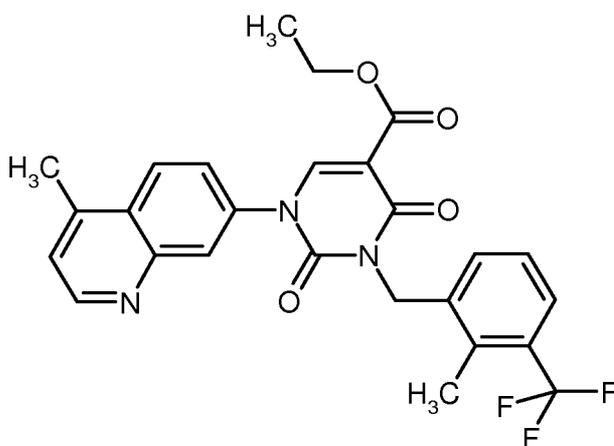
- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 200 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 88A und 175 mg (0.69 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 204 mg (65 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

Beispiel 99

Ethyl-1-(4-methylchinolin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



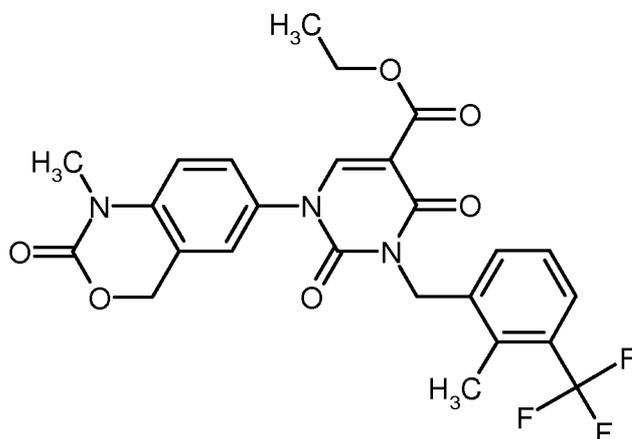
- 15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 200 mg (0.61 mmol) Ethyl-1-(4-methylchinolin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 93A und 171 mg (0.67 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 230 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 498$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.85 (d, 1H).

Beispiel 100

- 5 Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



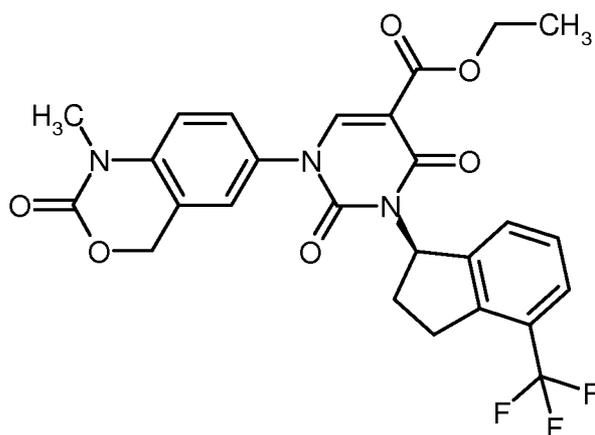
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Die Reaktionszeit betrug ca. 16h. Ausgehend von 200 mg (0.57 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 92A und 161 mg (0.63 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 255 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min; m/z = 518 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 101

Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 67. 200 mg (0.56 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 92A und 140 mg (0.69 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A erhielt man nach Reinigung mittels HPLC (Methode 8) 160 mg (51 % d. Th.) der Titelverbindung.

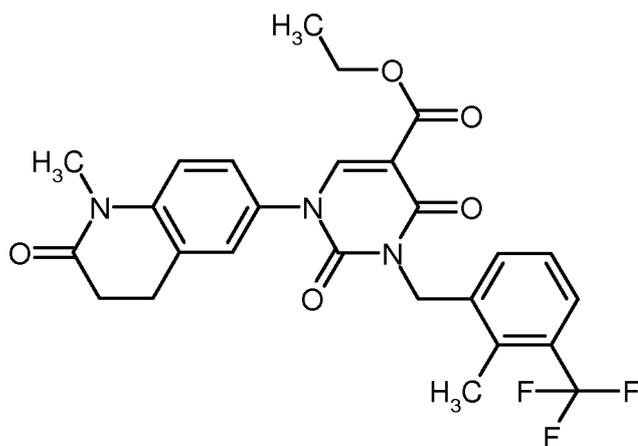
5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.37 - 2.48 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.61 - 6.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, 3H, teilweise verdeckt durch CHCl₃-Signal), 7.47 (d, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 1H).

Spezifischer optischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = +124.4^\circ$, (Chloroform c = 0.360 g/100 ml).

10 Beispiel 102

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



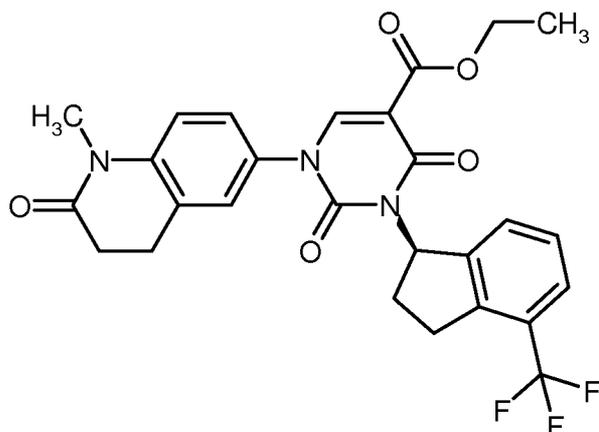
15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 80. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 91A und 162 mg (0.64 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 267 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 103

Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
 pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 91A und 475 mg (1.81 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in
 THF/DMF 1:1 (7.6 ml) vorgelegt. 235 mg (1.16 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurde zugetropft und an-
 5 schließend 141 mg (0.69 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A zugegeben. Die Reakti-
 onsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 1M Salzsäure versetzt, mit
 Essigsäureethylester verdünnt und Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander zweimal mit 1M
 Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfil-
 triert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 125
 10 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung.

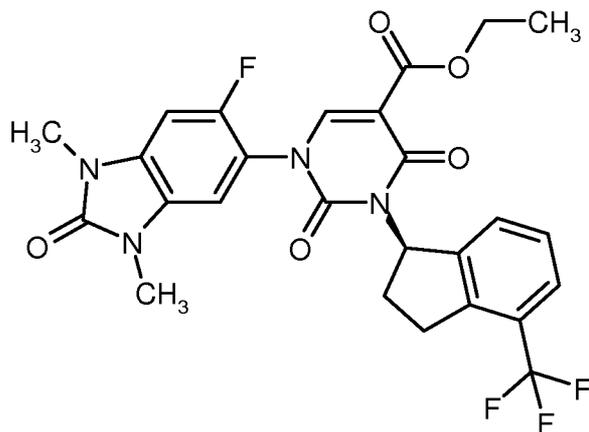
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.38 - 2.50 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 1H, teilweise verdeckt
 durch DMSO-Signal), 2.67 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 4.36 (q,
 2H), 6.62 - 6.74 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 8.29
 15 (s, 1H).

Spezifischer optischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = +128.5^\circ$, (Chloroform, $c = 0.415$ g/100 ml).

Beispiel 104

Ethyl-1-(6-fluor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-
 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



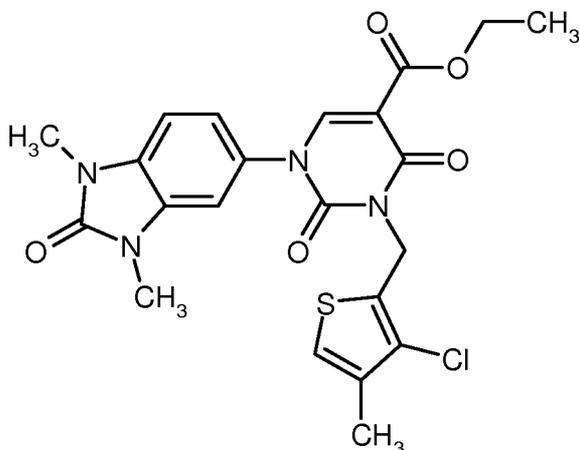
200 mg (0.55 mmol) Ethyl-1-(6-fluor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 95A und 434 mg (1.66 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF/DMF 1:1 (7.3 ml) vorgelegt und auf -30°C abgekühlt. 218 µl (1.10 mmol) Diisopropylazodicarboxylat, dann eine Lösung von 134 mg (0.66 mmol (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 14A in 3 ml THF wurden dazu getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 30 min bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt, mit 5 ml 1M Salzsäure versetzt, dann bei RT mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander zweimal mit 1M Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol ausgerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Flashchromatographie (Eluens Dichlormethan/Methanol 120:1 → 20:1) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde im HV getrocknet, dann in 10 ml Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1 verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Man erhielt 146 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 2.52 - 2.53 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.37 - 6.57 (m, 1H), 7.33 - 7.50 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Beispiel 105

Ethyl-3-[(3-chlor-4-methyl-2-thienyl)methyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



45 µl (0.23 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zu einer unter Argon vorgelegten Lösung von 33 mg (0.20 mmol) (3-Chlor-4-methyl-2-thienyl)methanol aus Beispiel 96A und 74 mg (0.28 mmol) in 2 ml wasserfreiem THF bei RT zugetropft. Nach 5 min wurden 65 mg (0.18 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 3 Tropfen 1N Salzsäure zugegeben und die gesamte Reaktionsmischung mittels präparativen HPLC (Methode 8) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in Diethylether verrührt. Der

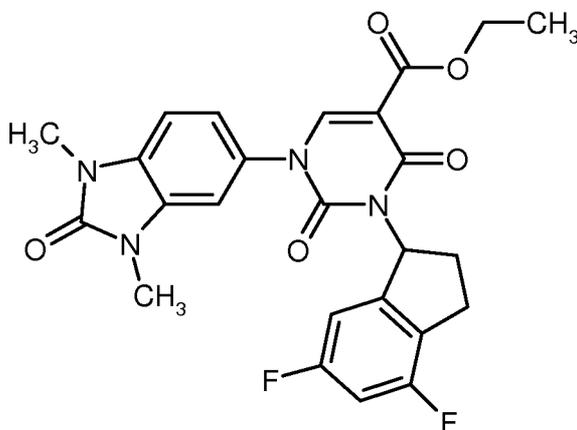
Feststoff wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 26 mg (26 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.30 (s, 3H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 106

Ethyl-3-(4,6-difluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



10

229 μ l (1.16 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zu einer unter Argon bei -40°C vorgelegten Lösung von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 457 mg (1.74 mmol) Triphenylphosphin in 16 ml THF / DMF 1:1 zugetropft. 128 mg (1.16 mmol) 4,6-Difluorindan-1-ol aus Beispiel 97A wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und über Nacht weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 5 ml 1N Salzsäure zugegeben, die Mischung 15 min weiter gerührt dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 1N Salzsäure, zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativen HPLC (Methode 8)

20

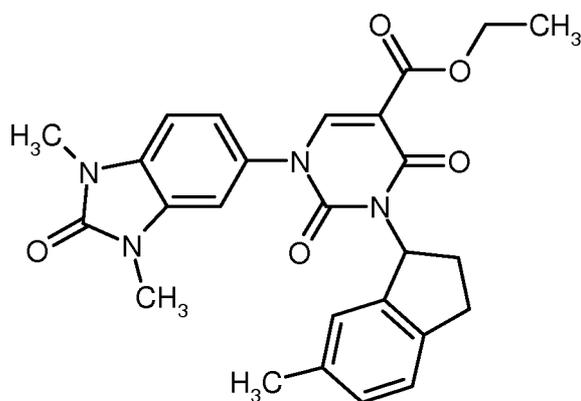
gereinigt. Man erhielt 178 mg (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 497$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.25 - 6.55 (m, 1H), 6.93 - 7.08 (m, 2H), 7.13 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

25 Beispiel 107

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



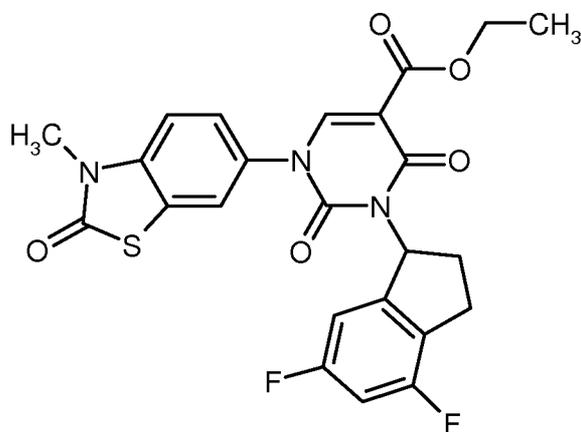
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 106. Ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 112 mg (0.75 mmol) 6-Methylindan-1-ol aus Beispiel 100A erhielt man 130 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.24 - 6.51 (m, 1H), 6.93 - 7.01 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.47 (m, 1H), 8.31 (s, 1H).

10 Beispiel 108

Ethyl-3-(4,6-difluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



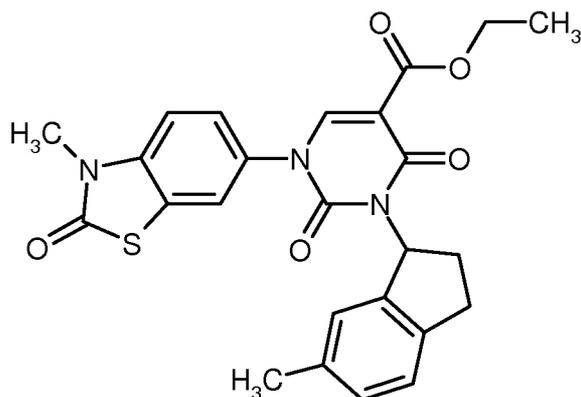
Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 103 aber mit einer Reaktionszeit von 1 h, ausgehend von 200 mg (0.57 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A und 127 mg (0.74 mmol) 4,6-Difluorindan-1-ol aus Beispiel 97A. Das Produkt wurde per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 173 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.27 - 6.52 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 2H), 7.39 - 7.65 (m, 2H), 7.76 - 7.92 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

Beispiel 109

Ethyl-3-(6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 108. Ausgehend von 200 mg (0.57 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A und 111 mg (0.74 mmol) 6-Methylindan-1-ol aus Beispiel 100A erhielt man 131 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

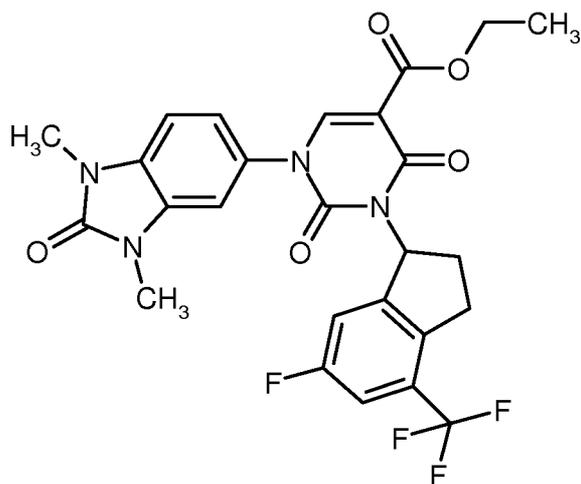
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 478$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 3.01 - 3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.21 - 6.51 (m, 1H), 6.91 - 7.02 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.92 (m, 1H), 8.38 (s, 1H).

Beispiel 110

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[6-fluor-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)

- 15



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 108. Ausgehend von 60 mg (0.17 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2A und 50 mg (0.22 mmol) 6-Fluor-4-(trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 98A erhielt man 68 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

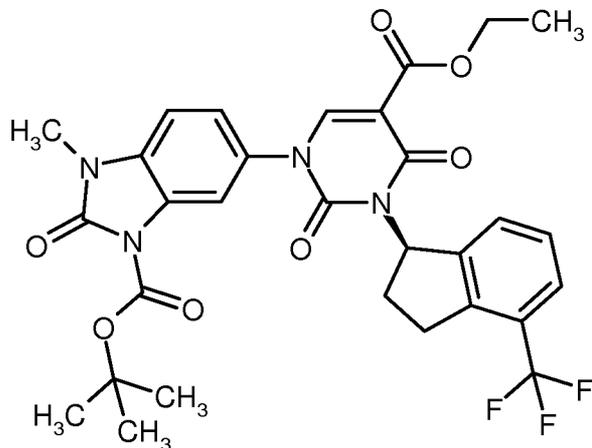
- 20

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.38$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.48 - 2.60 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 1H), 3.26 - 3.40 (m, 7H), 4.21 (q, 2H), 6.47 - 6.57 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

5 Beispiel 111

tert.-Butyl-6-[5-(ethoxycarbonyl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat (R-Enantiomer)



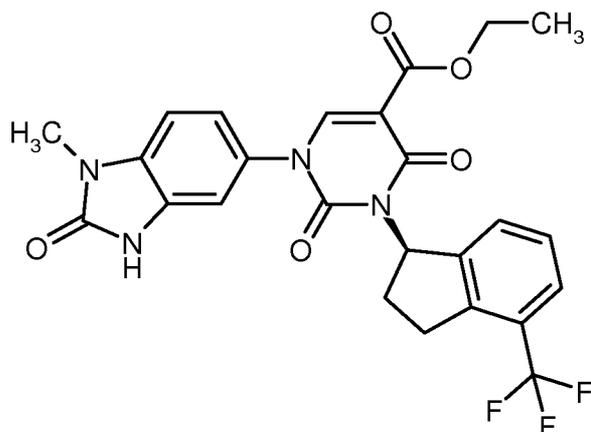
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 108 mit anfänglicher Eisbadkühlung. Ausgehend von 2.50 g (5.80 mmol) tert.-Butyl-6-[5-(ethoxycarbonyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-carboxylat aus Beispiel 101A und 1.29 g (6.39 mmol) 4-(Trifluormethyl)indan-1-ol (S-Enantiomer) aus Beispiel 14A erhielt man 2.29 g (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min; $m/z = 615$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.48 (m, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.32 (br.s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.33 - 6.59 (m, 1H), 7.26 - 7.45 (m, 3H), 7.46 - 7.58 (m, 2H), 7.77 - 7.96 (m, 1H), 8.32 (s, 1H).

Beispiel 112

Ethyl-1-(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



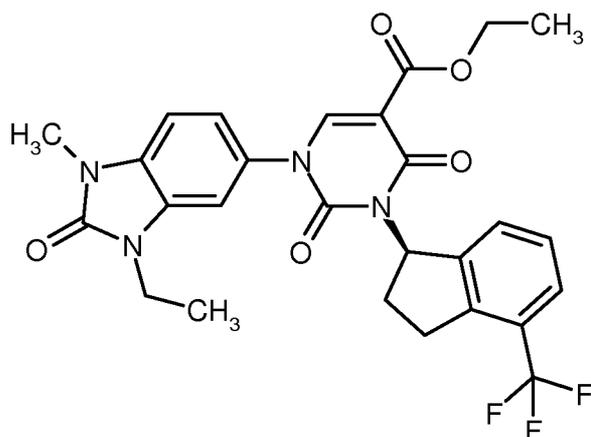
2.29 g (3.73 mmol) der Verbindung aus Beispiel 111 wurden 1 h in 50 ml Dichlormethan und 50 ml Trifluoressigsäure bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester und einer 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wurde getrennt, mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wurde im HV getrocknet. Man erhielt 1.66 g (84 % d. Th) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 2.34 - 2.55 (m, 2H), 3.01 - 3.15 (m, 1H), 3.21 - 3.33 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.46 (br. m., 1H), 7.06 - 7.23 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.12 (br.s, 1H).

Beispiel 113

Ethyl-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



15

100 mg (0.19 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer) aus Beispiel 112 wurde in DMF (3 ml) vorgelegt. 36 mg (0.23 mmol) Iodethan und 126 mg (0.38 mmol) Cäsiumcarbonat wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man 1 h bei 60°C rühren. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmi-

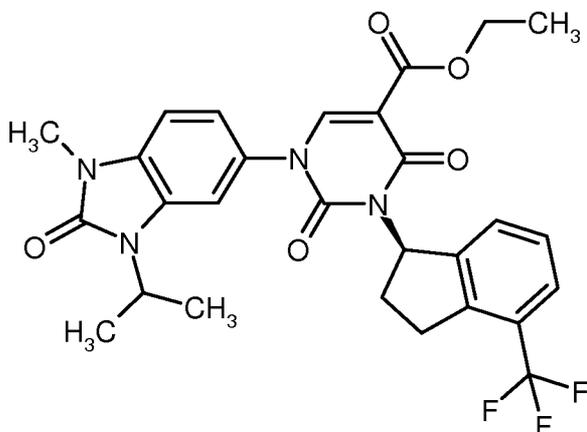
schung wurde filtriert und das Filtrat per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 77 mg (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.40$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.22 (t, 6H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.56 (m, 1H), 2.99 - 3.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.82 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 6.48 - 6.59 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 2H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Beispiel 114

Ethyl-1-(3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



10

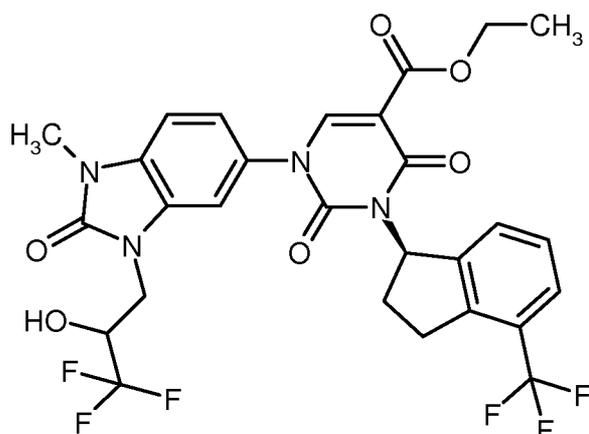
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 113. Ausgehend von 200 mg (0.30 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer) aus Beispiel 112 und 79 mg (0.46 mmol) 2-Iodpropan erhielt man 125 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.40 - 1.44 (m, 6H), 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.49 - 4.59 (m, 1H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.93 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

Beispiel 115

20 Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Diastereomerenmischung)



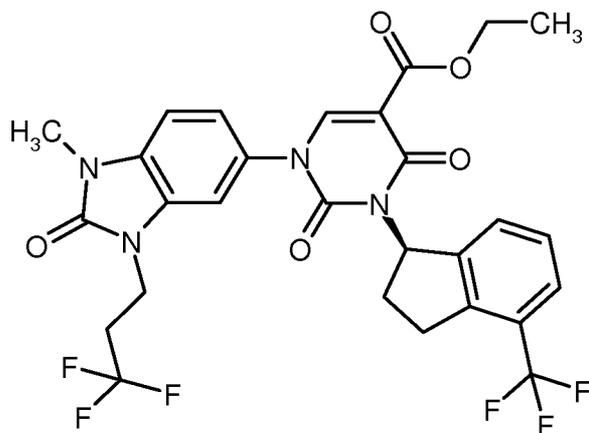
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 113 mit einer Reaktionszeit von 16h. Ausgehend von 250 mg (0.48 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer) aus Beispiel 112 und 112 mg (0.58 mmol) 3-Brom-1,1,1-trifluorpropan-2-ol (Racemat) erhielt man 186 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 627$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.28 - 2.43 (m, 1H), 2.44 - 2.57 (m, 1H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 3.33 - 3.44 (m, 4H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.11 - 4.24 (m, 3H), 4.25 - 4.47 (m, 2H), 6.47 - 6.60 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 3H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H).

Beispiel 116

Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



250 mg (0.48 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer) aus Beispiel 112, 317 mg (0.97 mmol) Cäsiumcarbonat, 2 mg (12 μ mol) Kaliumiodid und 103 mg (0.58 mmol) 3-Brom-1,1,1-trifluorpropan wurden in 7.5 ml DMF bei 60°C gerührt. Da die Umsetzung nach 16 h unzureichend war, wurden nach 16 h und noch mal nach 40 h zusätzlich je 1 eq. Cäsiumcarbonat und 3-Brom-1,1,1-trifluorpropan hinzugefügt und die Mischung über Nacht bei 60°C gerührt. Anschließend wurde die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die

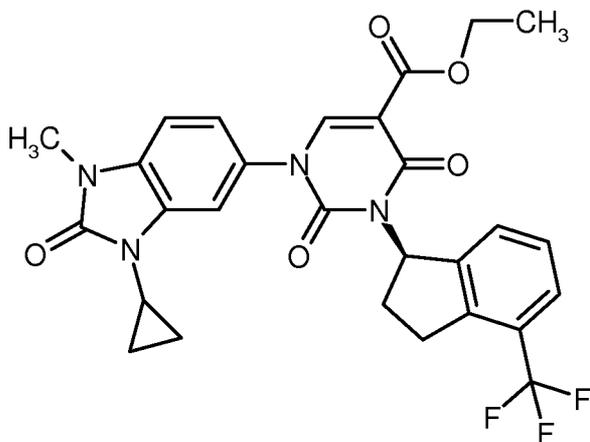
organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in MTBE verrührt und der entstandene Feststoff abgesaugt. Der Feststoff entsprach unreaktiertem Edukt (88 mg). Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 106 mg (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.19$ min; $m/z = 611$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 1H), 2.69 - 2.82 (m, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.36 - 6.55 (m, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

Beispiel 117

10 Ethyl-1-(3-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



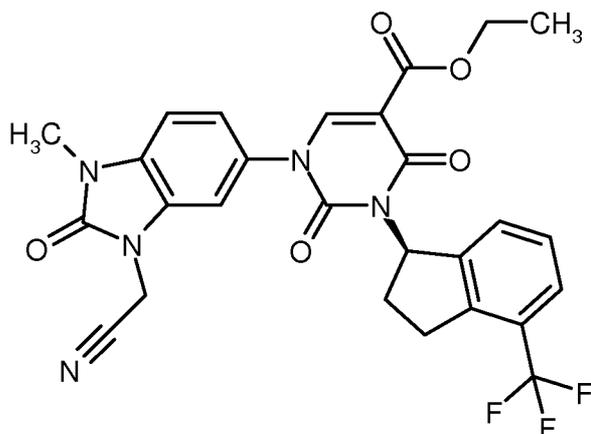
Eine Mischung aus 100 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 112, 33.4 mg (0.39 mmol) Cyclopropylboronsäure, 24 mg (0.19 mmol) Kupfer(I)acetat, 41.2 mg (0.39 mmol) Natriumcarbonat, 31 μ l (0.39 mmol) Pyridin in 2 ml Toluol wurde 6 h bei 70°C verrührt. Anschließend wurde die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 90 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 555$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.92 - 1.01 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 2.39 - 2.51 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 2.86 (br. spt, 1H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.55 - 6.68 (m, 1H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

Beispiel 118

25 Ethyl-1-[3-(cyanmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



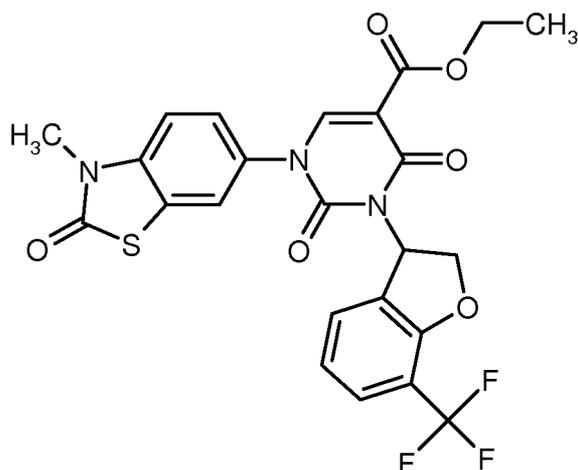
200 mg (0.38 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer) aus Beispiel 112 wurden in Acetonitril (3.7 ml) vorgelegt, 93 mg (0.77 mmol) Bromacetonitril, 161 mg (1.16 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man 2 h bei 70°C rühren. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 3 ml 1 N Salzsäure versetzt und 10 min gerührt. Das gesamte Gemisch wurde direkt per präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 180 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 554$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.35 - 6.56 (m, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.46 - 7.61 (m, 3H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 119

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[7-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1-benzofur-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



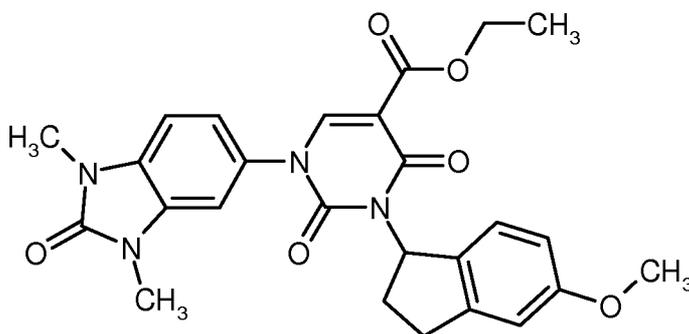
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 108. Ausgehend von 71 mg (0.20 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31A und 50 mg (0.24 mmol) 7-(Trifluormethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol (Racemat) aus Beispiel 99A erhielt man 35 mg (31 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.35$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.69 - 4.75 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

Beispiel 120

- 5 Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)

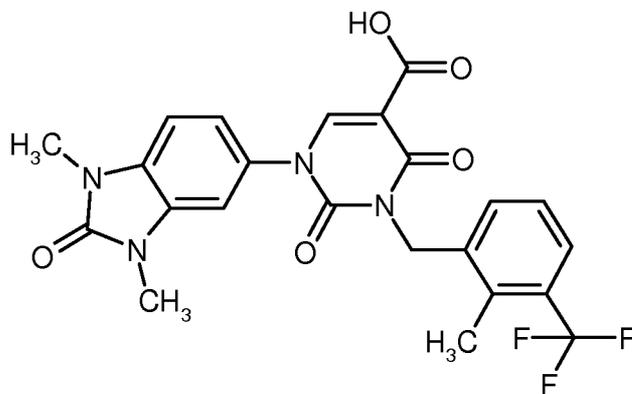


- Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 457 mg (1.74 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml DMF und 8 ml THF vorgelegt und auf -40°C gekühlt. Tropfenweise wurden
 10 229 μ l (1.16 mmol) Diisopropylazodicarboxylat hinzugefügt, dann 155 mg (80 %-ige Reinheit, 0.76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 102A. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 25 ml 1N Salzsäure zugegeben und die Mischung weiter 15 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurden zum Reaktionsgemisch unter Eiskühlung 5 ml 1N Salzsäure zugegeben, die Mischung 15 min weiter gerührt dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 1N Salzsäure,
 15 zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 89 mg (30 % d. Th.) der Titelverbindung
 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 491$ (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 2.24 - 2.48 (m, 2H), 2.80 - 2.96 (m, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.25 - 6.48 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 - 7.29 (m, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 8.30 (s, 1H).

Beispiel 121

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



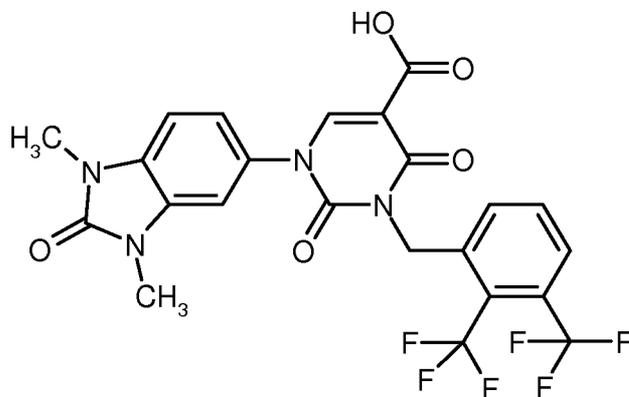
5.60 g (10.84 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 1 wurden in 78 ml Eisessig und 39 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf
 5 RT abgekühlte Mischung mit Wasser und saugte den ausgefallenen Niederschlag ab. Der Feststoff wurde nacheinander mit Wasser sowie MTBE gewaschen und anschließend bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 5.11 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 122

3-[2,3-Bis(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



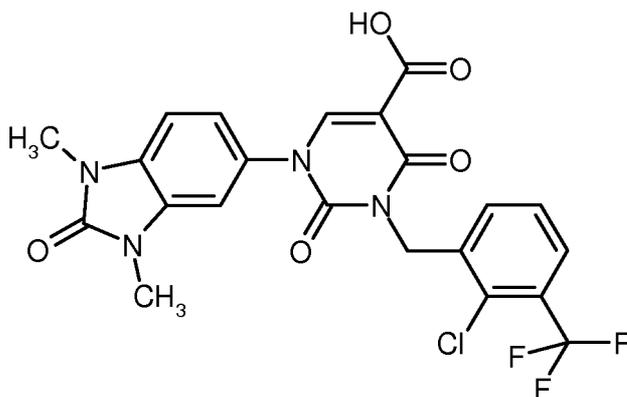
15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 114 mg (0.20 mmol) Ethyl-3-[2,3-bis(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 8 erhielt man 92 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.27 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 123

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



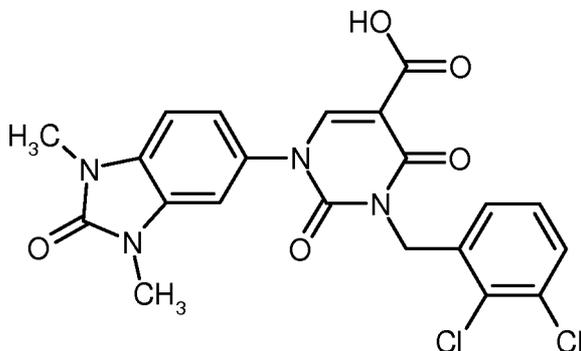
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.37 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 2 erhielt man 67 mg (88 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 124

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



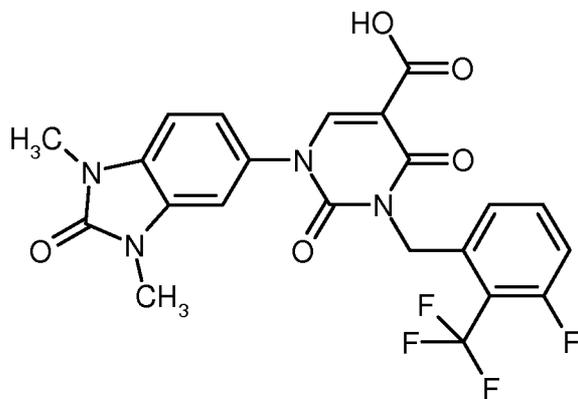
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.40 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 3 erhielt man 147 mg (78 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 125

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



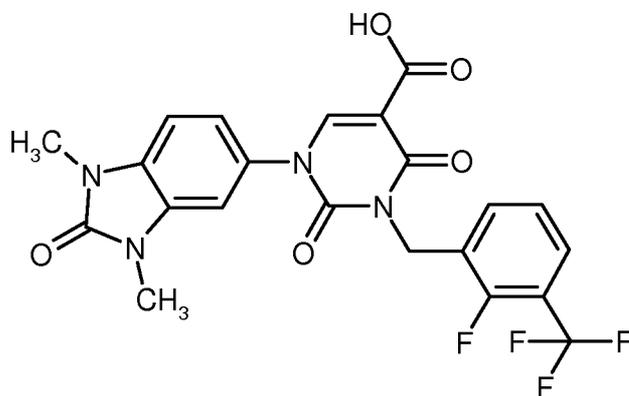
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 170 mg (0.33 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 5 erhielt man 141 mg (87 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 126

10 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



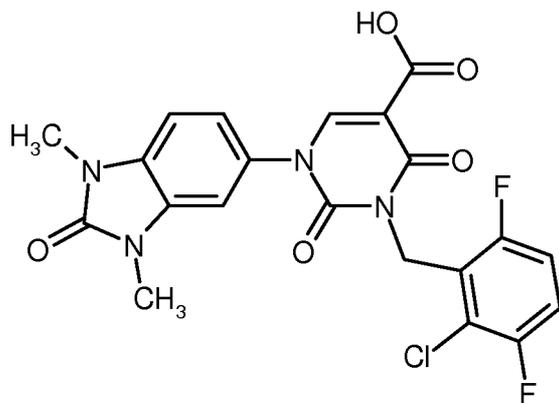
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 161 mg (0.31 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-fluor-3-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 4 erhielt man 115 mg (76 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 (s, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

20 Beispiel 127

3-(2-Chlor-3,6-difluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



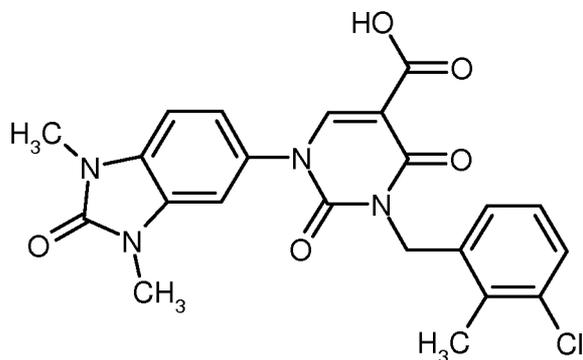
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit 30 min Reaktionszeit. Ausgehend von 110 mg (0.22 mmol) Ethyl-3-(2-chlor-3,6-difluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 6 erhielt man 80 mg (76 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.2-3.4 (2 s, durch Wasser-Signal verdeckt), 5.24 (s, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 128

- 10 3-(3-Chlor-2-methylbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



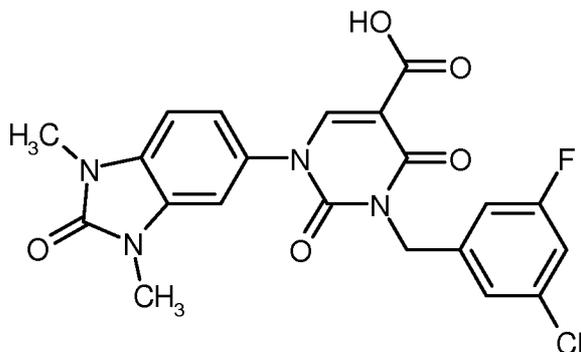
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 30 min. Ausgehend von 75 mg (0.16 mmol) Ethyl-3-(3-chlor-2-methylbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 7 erhielt man 62 mg (87 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 455$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

20 Beispiel 129

3-(3-Chlor-5-fluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



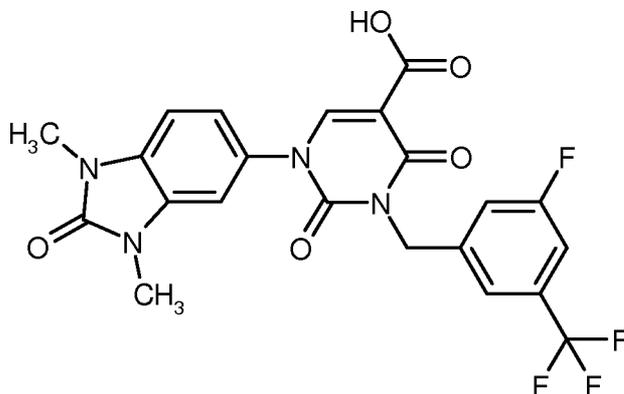
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 121. Die Reaktionszeit betrug 45 min. Ausgehend von 244 mg (0.50 mmol) Ethyl-3-(3-chlor-5-fluorbenzyl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 9 erhielt man 198 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.02 - 5.09 (m, 2H), 7.19 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).

Beispiel 130

10 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



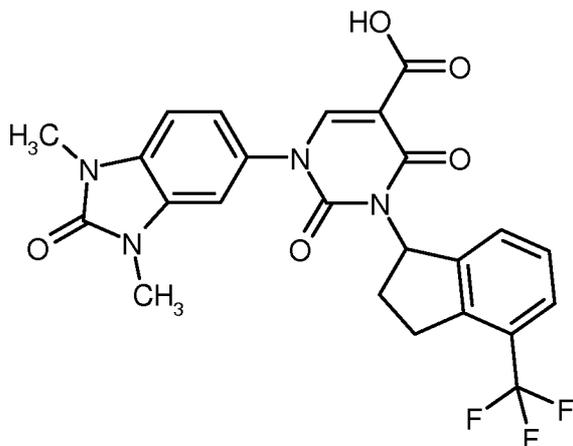
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Die Reaktionszeit betrug 45 min. Ausgehend von 268 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 10 erhielt man 215 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).

20 Beispiel 131

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



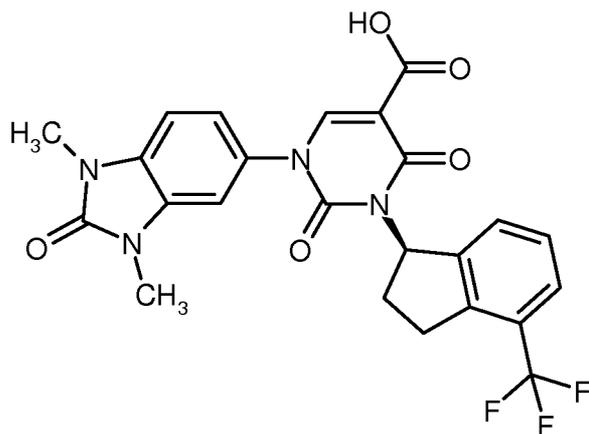
103 mg (0.19 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 11 wurden in Acetonitril/Wasser 1.5:1 (2.5 ml) vorgelegt, mit 36 mg (0.43 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und 4 h bei 80°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 1N Salzsäure angesäuert, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC (Methode 7) getrennt. Die Produktfraktionen wurden am Rotationsverdampfer fast vollständig eingengt, der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Man erhielt 32 mg (33 % d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.48 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 1H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 3.31 (s, 3H), 3.35 - 3.38 (m, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

15 Beispiel 132

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



4.20 g (7.79 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 13 wurden mit 40 ml Eisessig und 20 ml konz. Salzsäure 1h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung

wurde auf RT abgekühlt, dann mit 300 ml Wasser verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wurde mit 45 ml Toluol verrührt. Er löste sich zuerst vollständig, aber nach einigen Minuten bildete sich ein kristalliner Feststoff. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert,
 5 mit 5 ml Toluol gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 3.17 g (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 1H teilweise unter DMSO-Signal versteckt), 3.10 (dt, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 1H teilweise unter DMSO-Signal versteckt), 3.31 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.71
 10 (br.s, 1H).

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.42 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 6.59 - 6.71 (m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.45 (br. S, 1H).

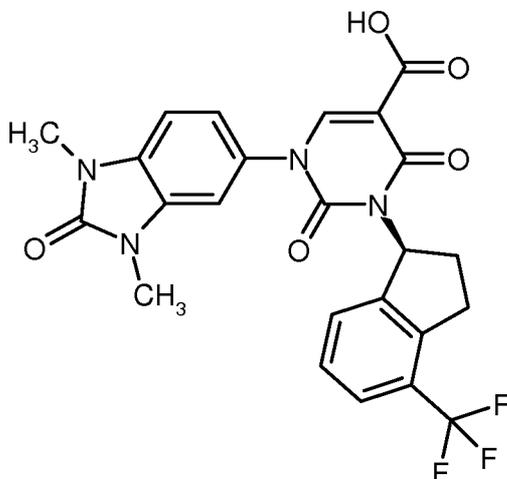
In einem analogen Versuch konnte eine Fraktion mit 99 % Reinheit isoliert werden. Für diese Charge wurde der
 15 spezifische optische Drehwert gemessen:

Spezifischer optische Drehwert: $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$, (Methanol, $c = 0.405$ g/100 ml).

Eine Röntgenstrukturanalyse im Komplex mit Chymase bestätigte für dieses Enantiomer die R-Konfiguration.

Beispiel 133

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-
 20 1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (S-Enantiomer)



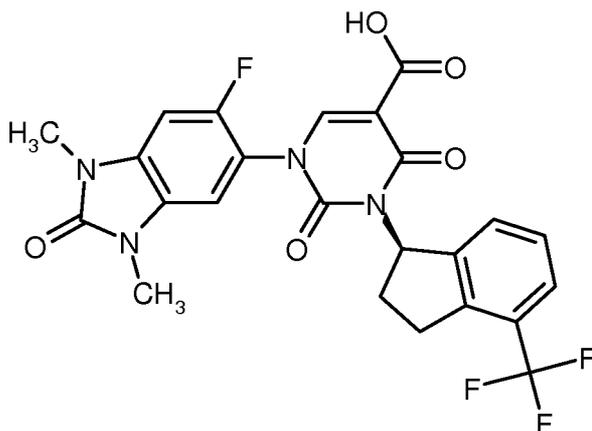
5.10 g (9.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 wurden in 50 ml Eisessig und 25 ml konz. Salzsäure 15
 min bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 5 ml Acetonitril ver-
 25 dünt und portionsweise per präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 4.5 g (93 % d. Th.) der Ti-
 telverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.58 (dtd, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.50 - 6.66 (m, 1H), 6.86 (br.s, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.38 (br.s, 1H).

Beispiel 134

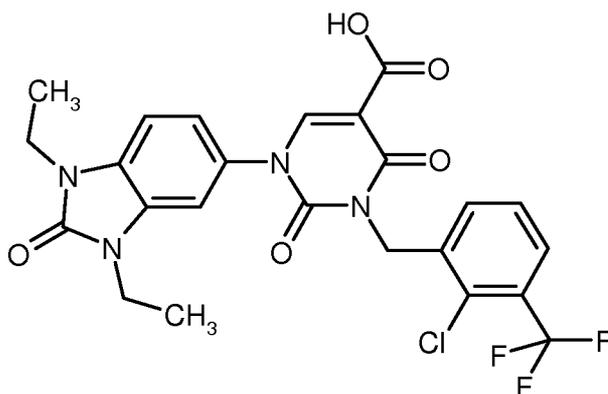
1-(6-Fluor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit 45 min Reaktionszeit. Ausgehend von 120 mg (0.22 mmol) Ethyl-1-(6-fluor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 104 erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels HPLC (Methode 8) 92 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 10 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 6.50 - 6.58 (m, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.31 (s, 1H).

Beispiel 135

- 15 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure

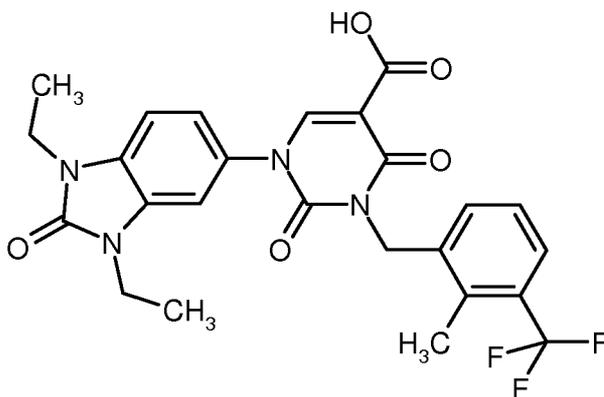


- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 170 mg (0.30 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 21 erhielt man 133 mg (82 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.82 - 3.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 136

1-(1,3-Diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-
5 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



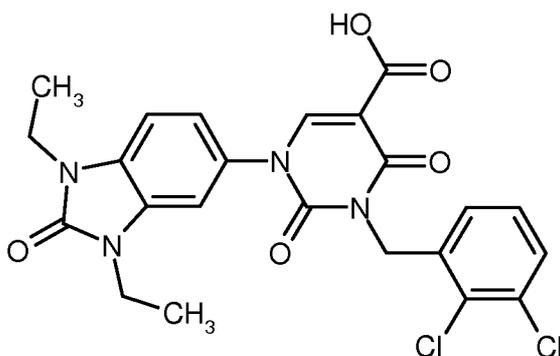
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 170 mg (0.31 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 22 erhielt man 144 mg (89 % d. Th.)
10 der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.10 min; m/z = 517 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.84 - 3.95 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.46 - 7.48 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 137

15 3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrimidin-5-carbonsäure



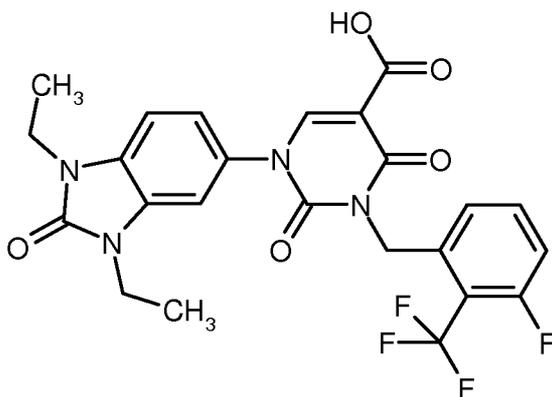
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 244 mg (0.46 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-
20 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 23 erhielt man 188 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; m/z = 503 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83 - 3.95 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 138

1-(1,3-Diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-
5 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



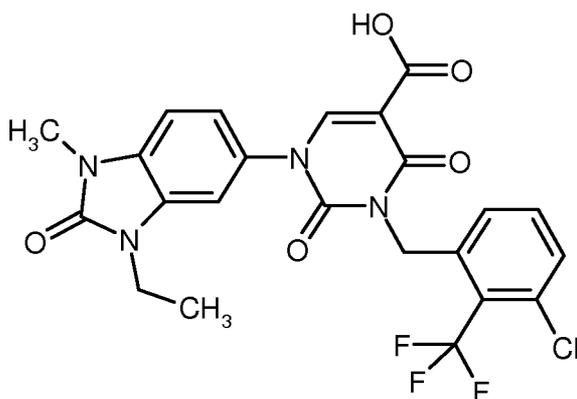
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 167 mg (0.30 mmol) Ethyl-1-(1,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 24 erhielt man 96 mg (61 % d. Th.)
10 der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.24 min; m/z = 521 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83 - 3.96 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 139

15 3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



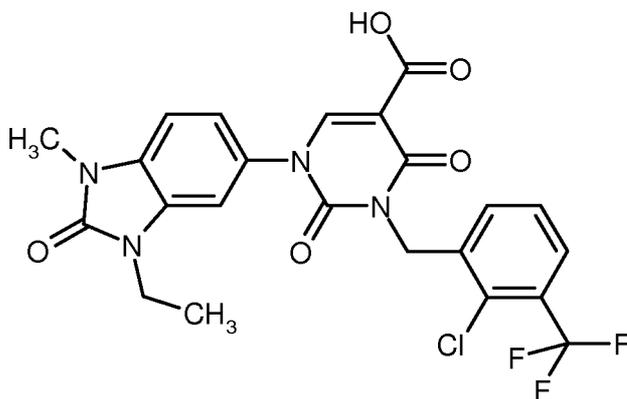
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 73 mg (0.13 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 18 erhielt man 50 mg (69 % d. Th.)
20 der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; m/z = 523 (M+H) $^+$.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.21 - 5.27 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 140

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-
5 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



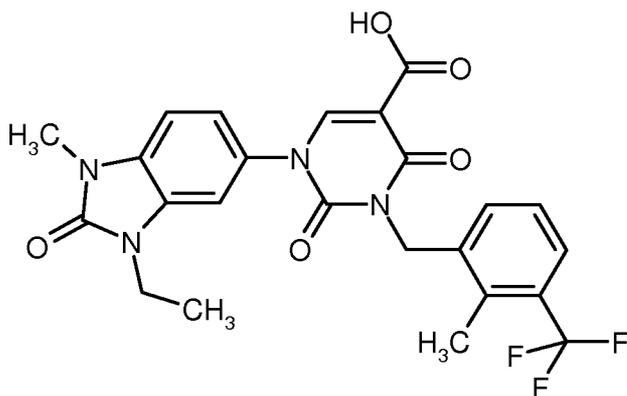
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 75 mg (0.14 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 19 erhielt man 35 mg (49 % d.
10 Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min; m/z = 523 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

15 Beispiel 141

1-(3-Ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



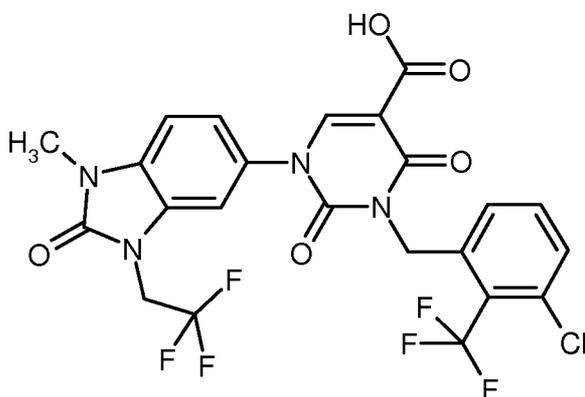
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 53 mg (0.10 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 20 erhielt man 23 mg (46 % d.
20 Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 142

- 5 3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



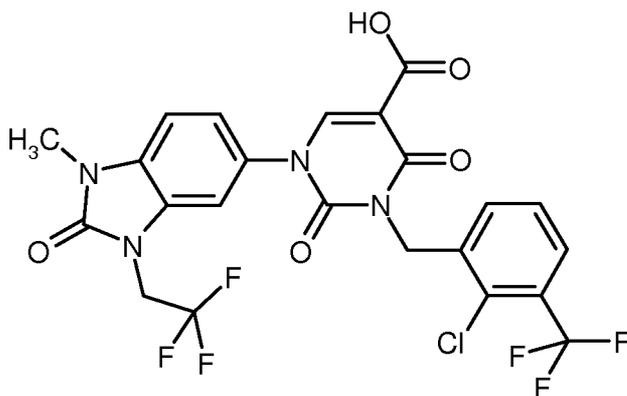
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 90 mg (0.15 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 25 erhielt man 55 mg (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.81 (q, 2H), 5.22 - 5.26 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

15 Beispiel 143

- 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



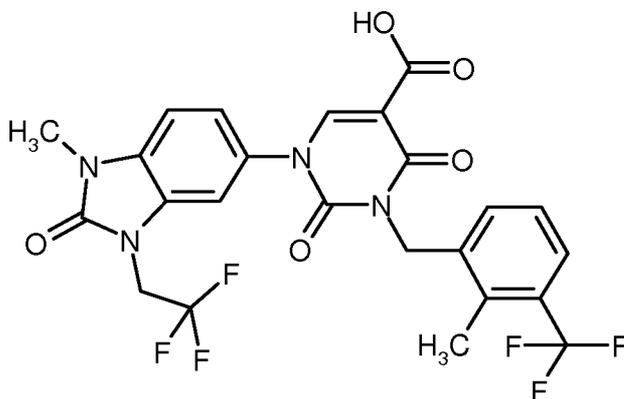
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 80 mg (0.13 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 26 erhielt man 46 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 144

- 5 1-[1-Methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



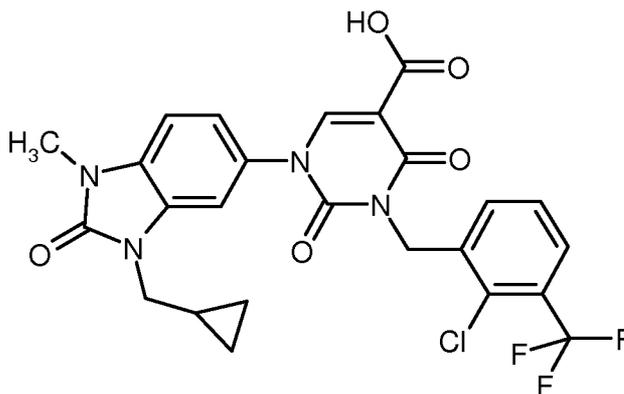
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 41 mg (0.07 mmol) Ethyl-1-[1-methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-carboxylat aus Beispiel 27 erhielt man 25 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.76 (br.s, 1H).

15 Beispiel 145

- 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121, ausgehend von 65 mg (0.11 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 29. Das erhaltene

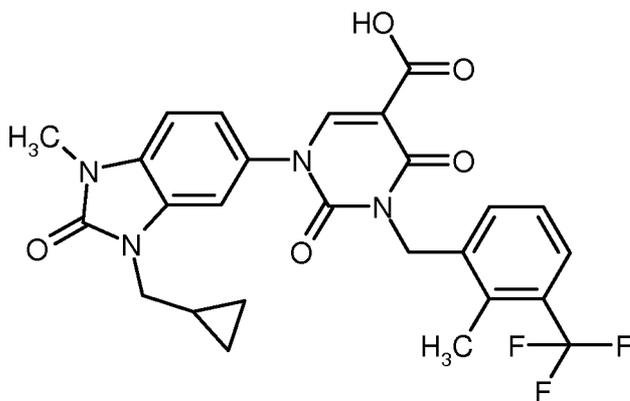
Rohprodukt wurde zusätzlich mittels präparativer HPLC (Methode 22) gereinigt. Man erhielt 23 mg (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 549$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.35 - 0.49 (m, 4H), 1.14 - 1.26 (m, 1H), 2.5 (s, durch DMSO-Signal verdeckt), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 146

1-[3-(Cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 69 mg (0.12 mmol) Ethyl-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 30 erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 10) 29 mg (90 %ig, 40 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

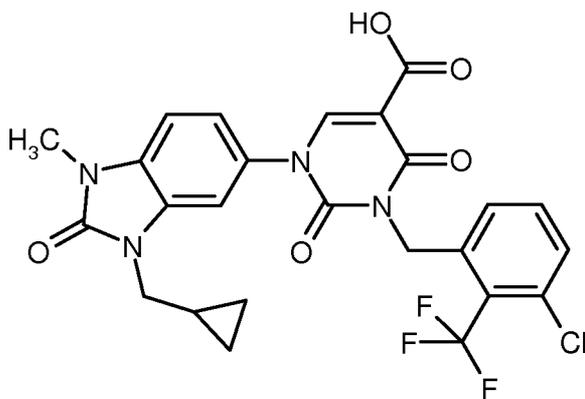
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.42 - 0.49 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, verdeckt durch DMSO-Signal), 3.72 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

20

Beispiel 147

3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



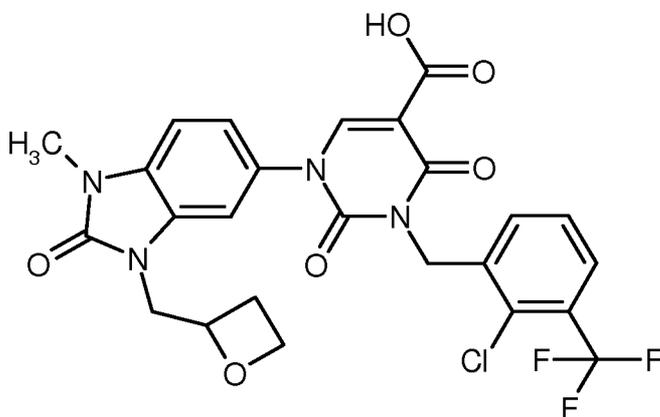
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 115 mg (0.23 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[3-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 31 erhielt man 92 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 549$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 3.4 (s, verdeckt durch Wasser-Signal), 3.72 (d, 2H), 5.25 (br.s, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

10 Beispiel 148

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-3-(oxetan-2-ylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



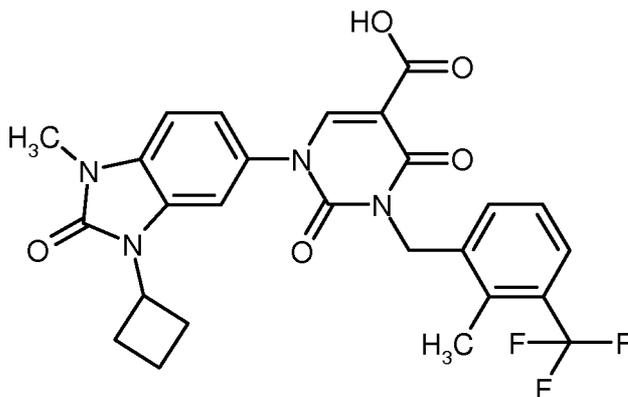
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 56 mg (0.09 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-methyl-3-(oxetan-2-ylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 32 erhielt man 10 mg (18 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.24$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 5.09 - 5.20 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 149

1-(3-Cyclobutyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



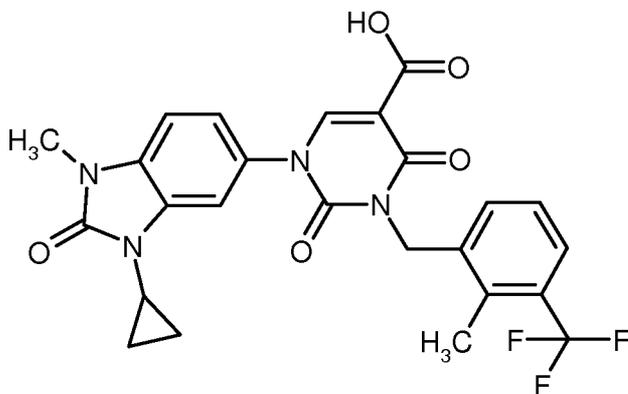
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit 5.5 h Reaktionszeit bei 60°C. Ausgehend von 33 mg (0.06 mmol) Ethyl-1-(3-cyclobutyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 33 erhielt man 18 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.73 - 1.90 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 3.34 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.78 - 4.89 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 150

1-(3-Cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



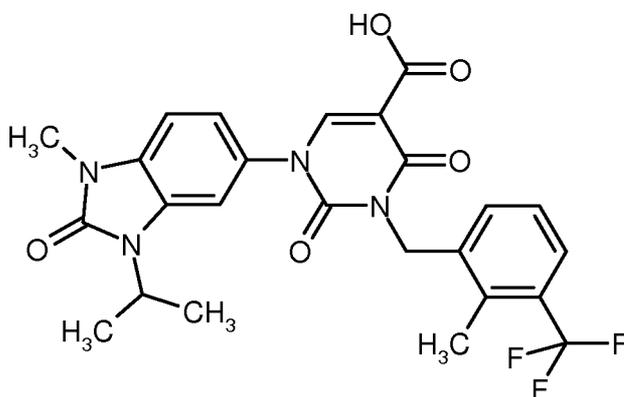
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit 2 h Reaktionszeit bei 60°C. Ausgehend von 141 mg (0.26 mmol) Ethyl-1-(3-cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 35 erhielt man 107 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.86 - 0.92 (m, 2H), 0.99 - 1.05 (m, 2H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 3.31 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 5.11 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 151

- 5 1-(3-Isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



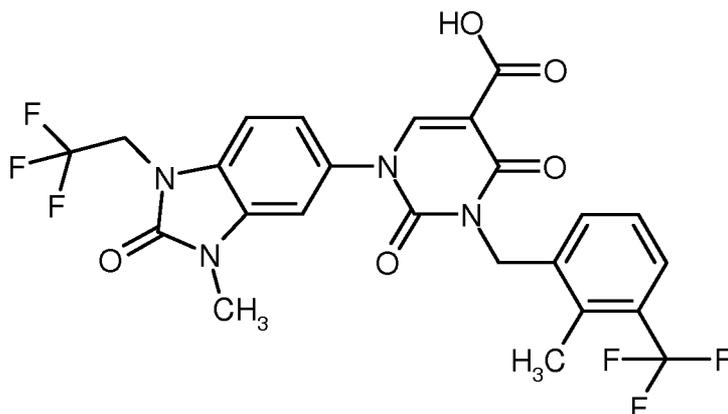
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit 5.5 h Reaktionszeit bei 60°C. Ausgehend von 33 mg (0.06 mmol) Ethyl-1-(3-isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 34 erhielt man 25 mg (76 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min; m/z = 517 (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (d, 6H), 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.35 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 152

- 1-[3-Methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



- 20 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 57 mg (0.09 mmol) Ethyl-1-[3-methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-

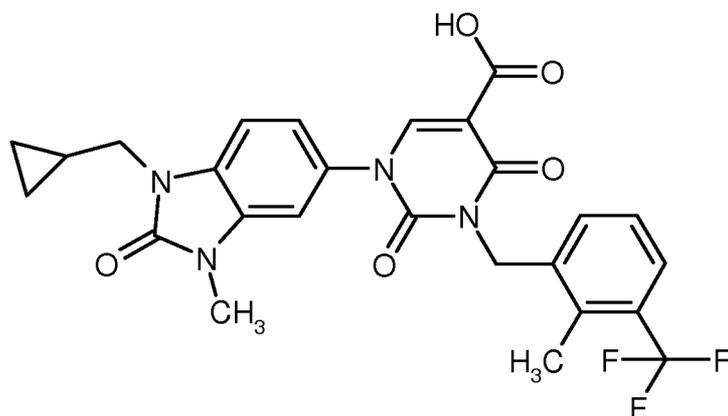
3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 38 erhielt man 48 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.85 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H),
5 7.33 - 7.45 (m, 3H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 153

1-[1-(Cyclopropylmethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



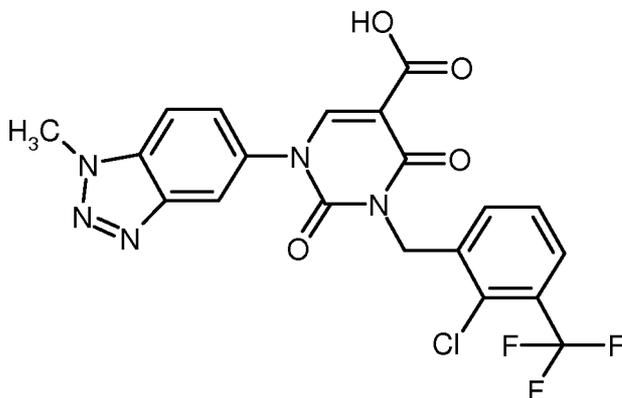
10 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 52 mg (0.09 mmol) Ethyl-1-[1-(cyclopropylmethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 39 erhielt man nach Reinigung mittels HPLC (Methode 8) und zusätzlicher Feinreinigung der Verbindung mittels HPLC (Methode 23) 19 mg (37 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.36 - 0.42 (m, 2H), 0.44 - 0.50 (m, 2H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.35 (br.s, 3H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 3.77 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.72 (s, 1H).

Beispiel 154

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



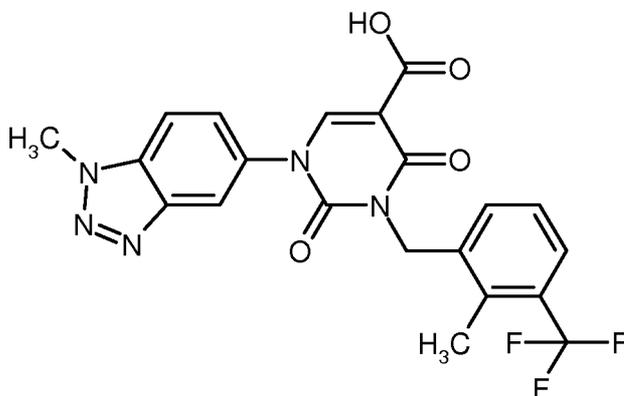
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 149 mg (0.29 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 71 erhielt man 115 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.76 (br.s, 1H).

Beispiel 155

1-(1-Methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

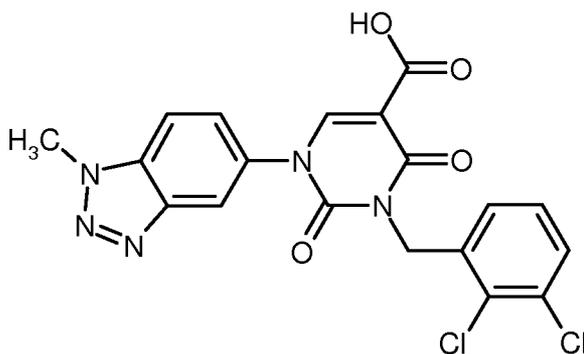
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 151 mg (0.31 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 72 erhielt man 124 mg (86 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 460$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.31 - 8.35 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 156

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



20

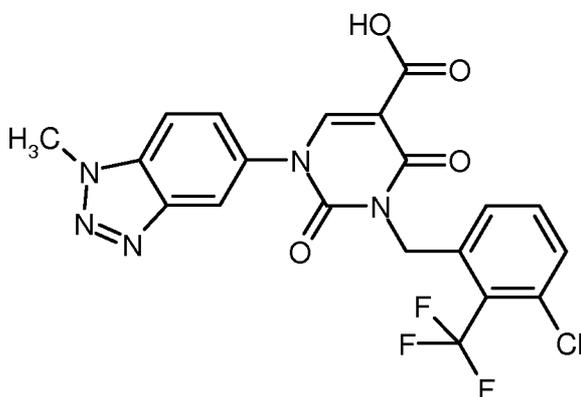
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 188 mg (0.40 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 73 erhielt man 143 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 157

- 5 3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



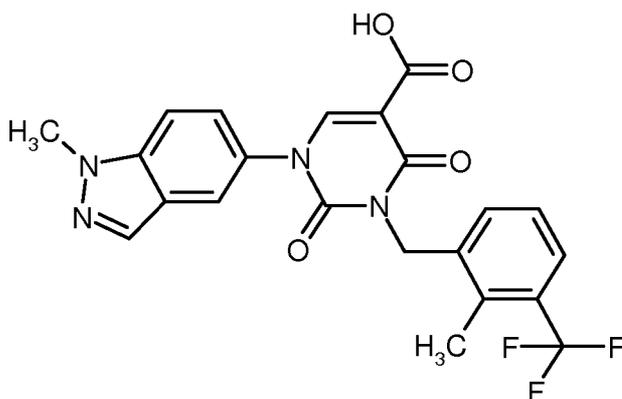
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 115 mg (0.31 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 74 erhielt man 92 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.22 - 5.28 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 158

- 15 1-(1-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



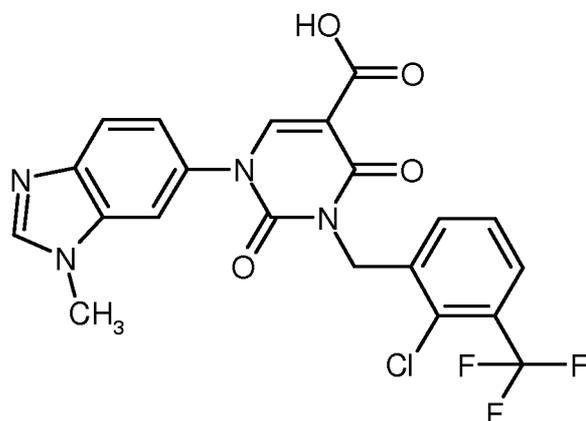
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 254 mg (0.52 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 75 erhielt man 212 mg (88 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 159

- 5 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



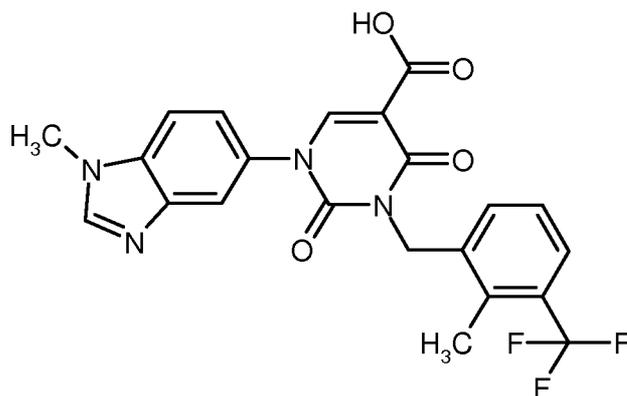
94 mg (0.18 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 82 wurden in 1.5 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v)
 10 30 min auf 120 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verrührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 88 mg (98 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.12 min; m/z = 479 (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.00 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Beispiel 160

1-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



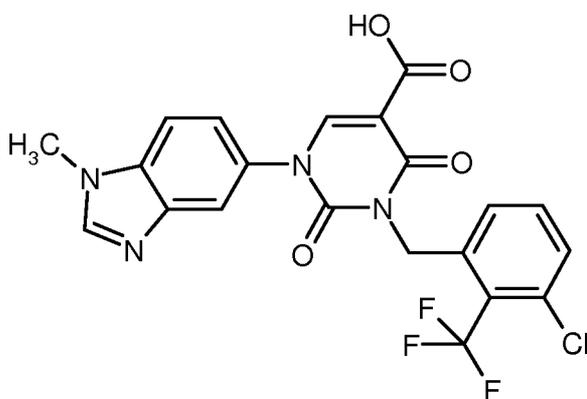
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 170 mg (0.35 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 77 erhielt man 124 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 161

10 3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



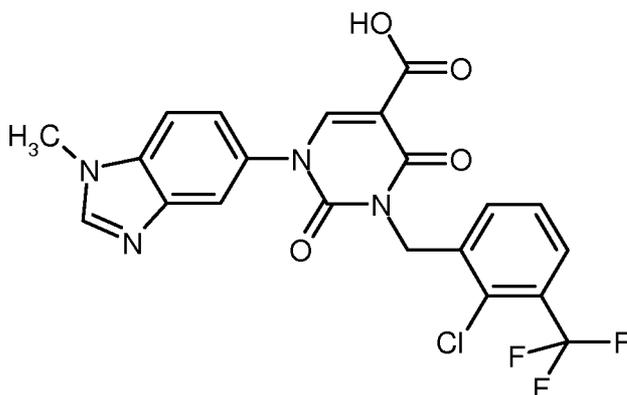
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 82 mg (0.16 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 78 erhielt man 52 mg (66 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.25 (br.s, 2H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 162

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



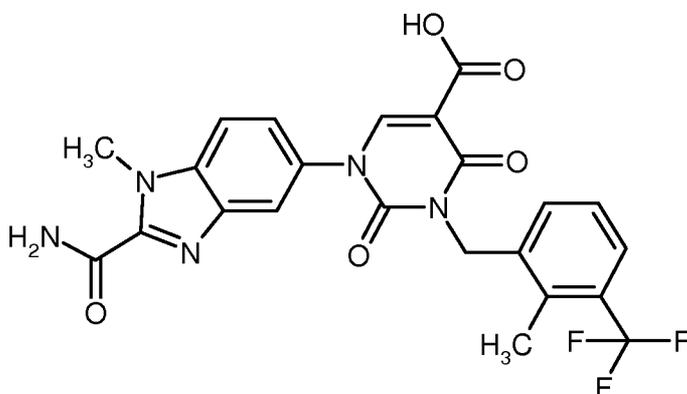
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 120 mg (0.16 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 79 erhielt man 83 mg (74 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 163

1-(2-Carbamoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 3.5 h bei 60°C. Ausgehend von 116 mg (0.21 mmol) Ethyl-1-(2-carbamoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 81

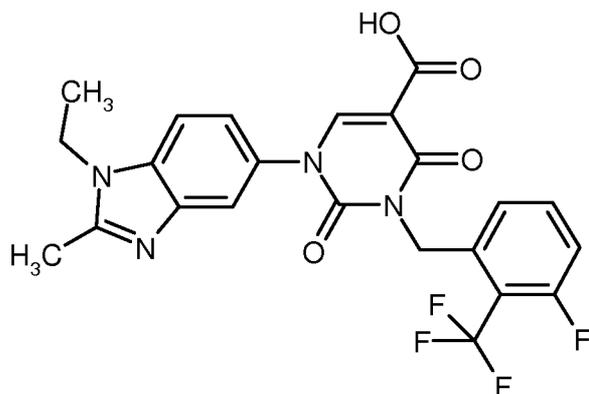
10 erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 9) 40 mg (36 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).
- 20

Beispiel 164

1-(1-Ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



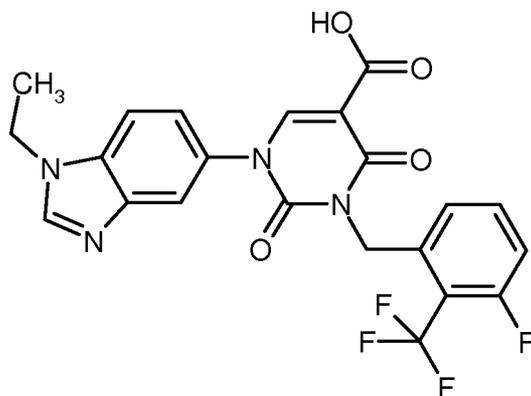
153 mg (0.30 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 83 wurden in 2.1 ml Eisessig und 1.1 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf RT abgekühlte Mischung mit Wasser und extrahierte dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Um Rückstände von Essigsäure zu entfernen wurde der Rückstand mit Methanol/Dichlormethan verrührt, erneut eingengt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 120 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 491$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 165

1-(1-Ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hydropyrimidin-5-carbonsäure



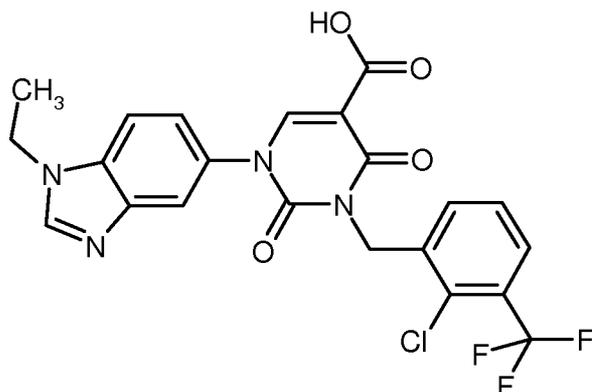
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 73 mg (0.15 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 90 erhielt man 16 mg (23 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 166

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



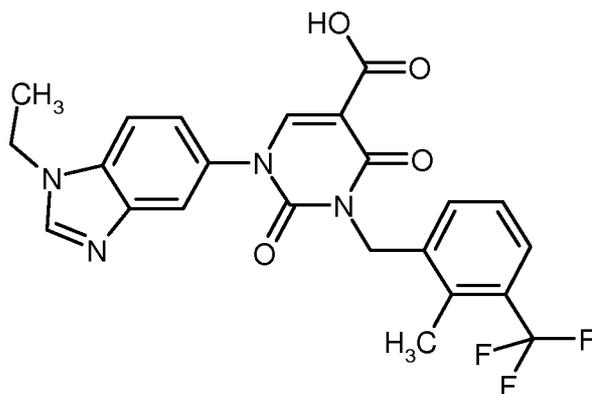
- 5 53 mg (0.10 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 91 wurden in 0.7 ml Eisessig und 0.4 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf RT abgekühlte Mischung mit Wasser und extrahierte dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 37 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

15 Beispiel 167

1-(1-Ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



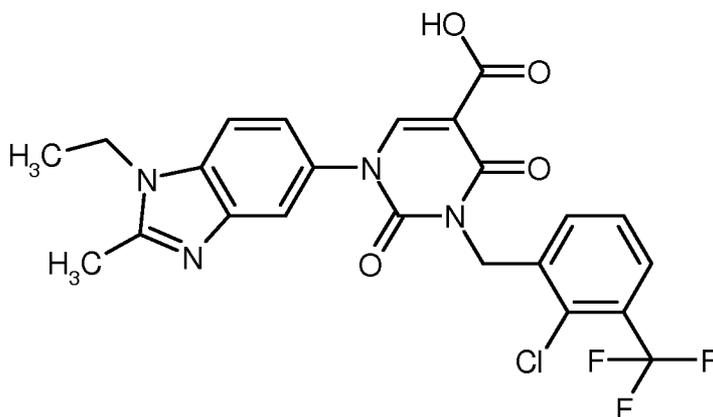
- 20 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 166. Ausgehend von 38 mg (0.08 mmol) Ethyl-1-(1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 80 erhielt man 9 mg (25 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 168

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrimidin-5-carbonsäure



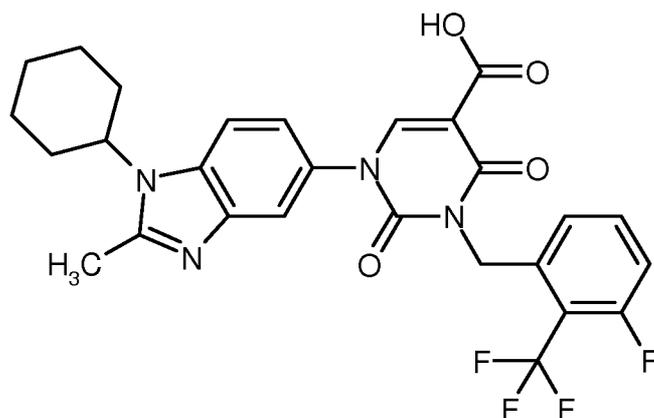
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 166. Ausgehend von 114 mg (0.21 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 84 erhielt man 93 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 3): R_t = 1.09 min; m/z = 507 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 169

1-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-
15 tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



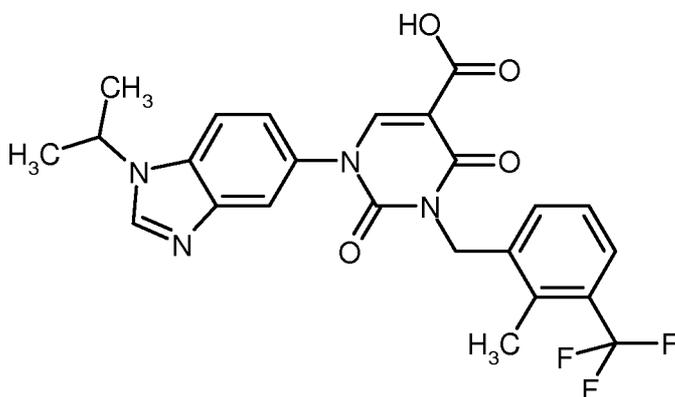
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 166. Ausgehend von 90 mg (0.15 mmol) Ethyl-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 85 erhielt man 74 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min; m/z = 545 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.38 - 1.57 (m, 3H), 1.67 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 4H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 170

- 5 1-(1-Isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



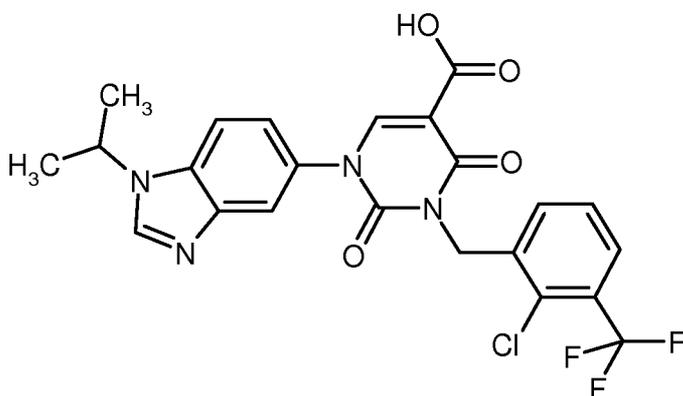
- 91 mg (0.18 mmol) Ethyl-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 93 wurden in 1.3 ml Eisessig und 0.6 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf RT abgekühlte Mischung mit Wasser und extrahierte dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol verrührt, der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde erneut eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt insgesamt 61 mg (70 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 487$ (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.56 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 8.48 - 8.52 (m, 2H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 171

- 20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



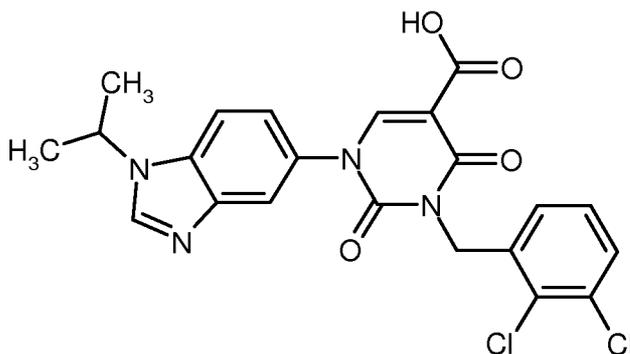
65 mg (0.12 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 86 wurden in 0.9 ml Eisessig und 0.4 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf RT abgekühlte Mischung mit Wasser und extrahierte dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Methanol verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt insgesamt 44 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 172

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



15

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 171. Ausgehend von 83 mg (0.17 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 87 erhielt man 59 mg (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

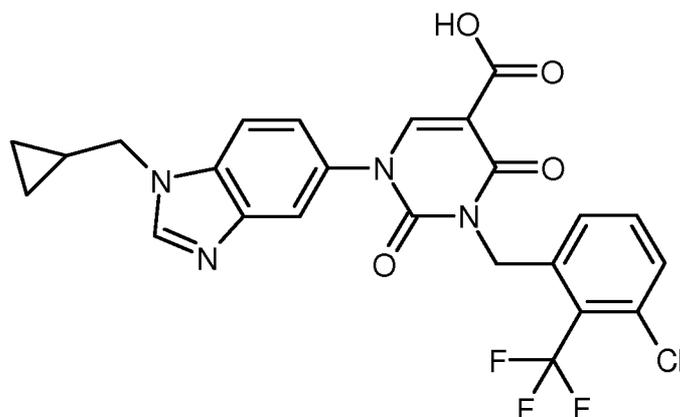
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.56 (d, 6H), 4.78 - 4.86 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.48 - 8.52 (m, 2H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 173

3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure

25

- 200 -



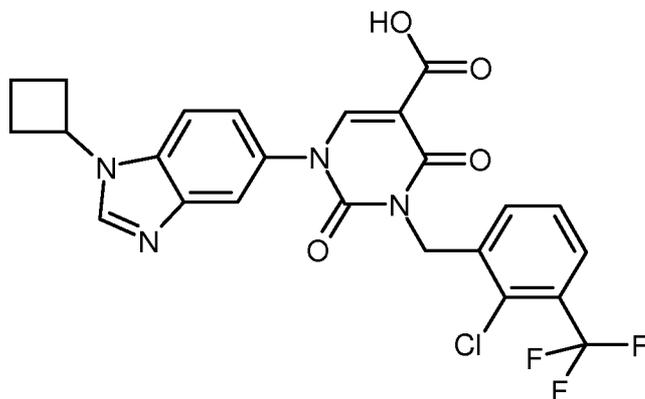
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 171. Ausgehend von 135 mg (0.24 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 92 erhielt man 59 mg (45 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.41 - 0.48 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

10 Beispiel 174

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



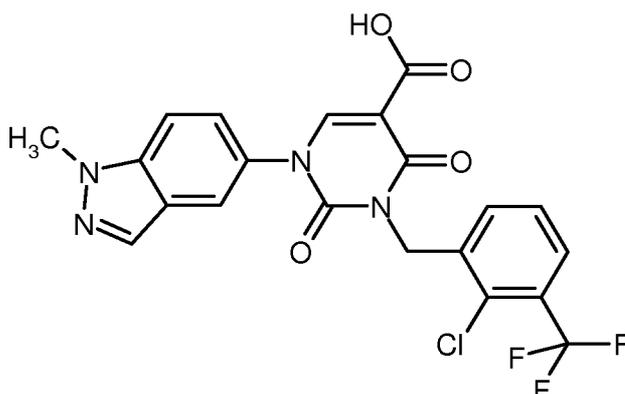
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 171. Ausgehend von 153 mg (0.25 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-cyclobutyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 88 erhielt man 90 mg (68 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 4.99 - 5.09 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 175

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 228 mg (0.45 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 89 erhielt man 170 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

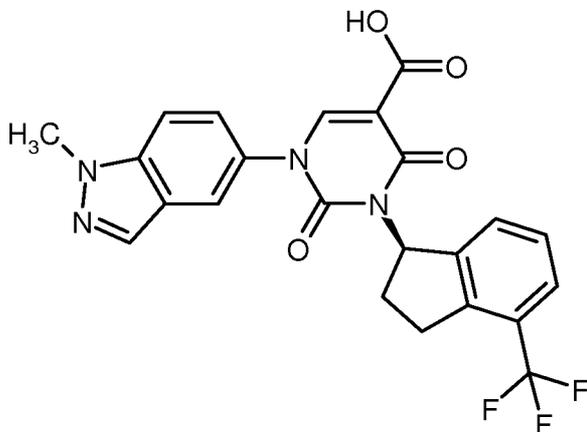
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.10 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 1H),

- 10 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 176

1-(1-Methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



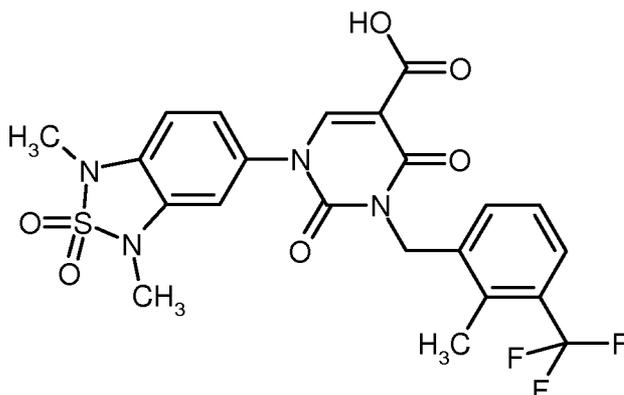
- 15 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit 45 min Reaktionszeit. Ausgehend von 119 mg (0.24 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 76 erhielt man 81 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 471$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 1H), 3.48 - 3.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.62 - 6.71 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 3H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

Beispiel 177

1-(1,3-Dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



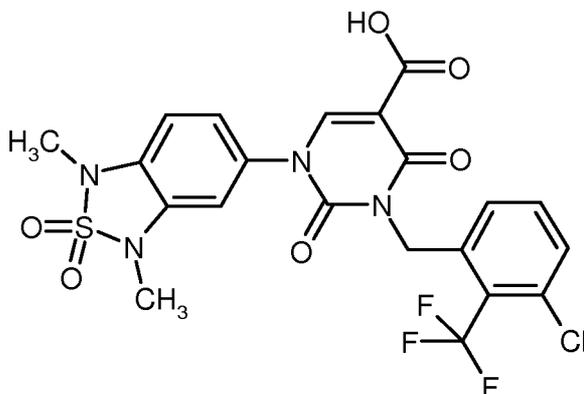
- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 195 mg (0.35 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 94 erhielt man 153 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 525$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 5.10 (s, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 178

- 15 3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothia-diazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



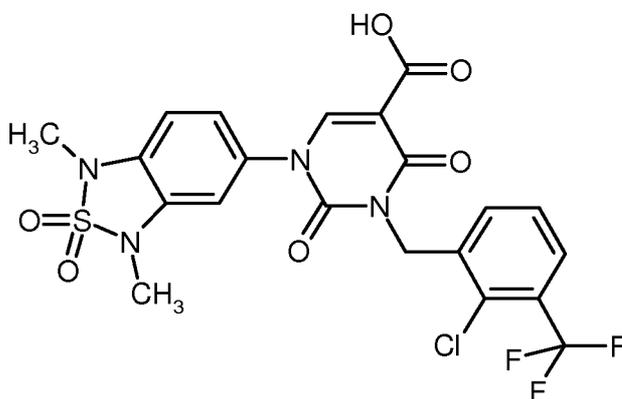
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 120 mg (0.21 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 95 erhielt man 98 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.27 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.30 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 179

- 5 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzo-thiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



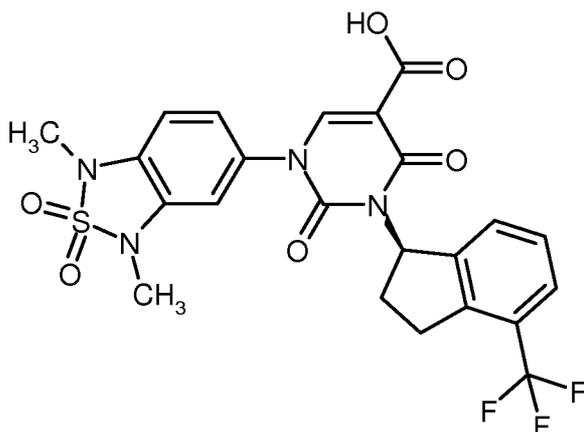
- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 167 mg (0.29 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 96 erhielt man 129 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; m/z = 545 (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 180

1-(1,3-Dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



- 20 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 130 mg (0.23 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2,2-dioxido-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluor-

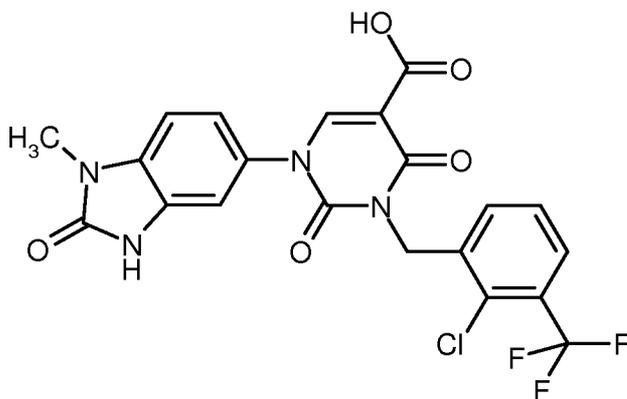
methyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 97 erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 50 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.44$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.44 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.51 - 6.60 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 181

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 20 mg (0.04 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 16 erhielt man 14 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

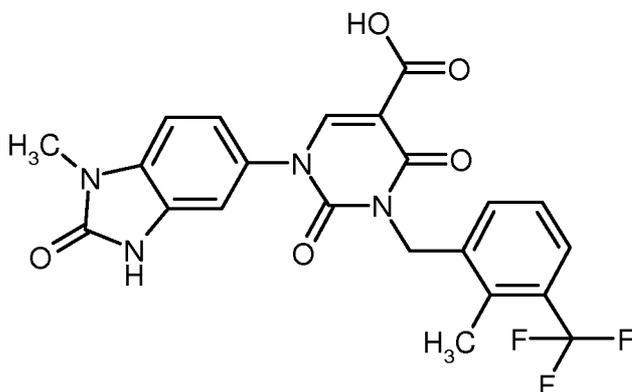
15 LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Beispiel 182

1-(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure

20



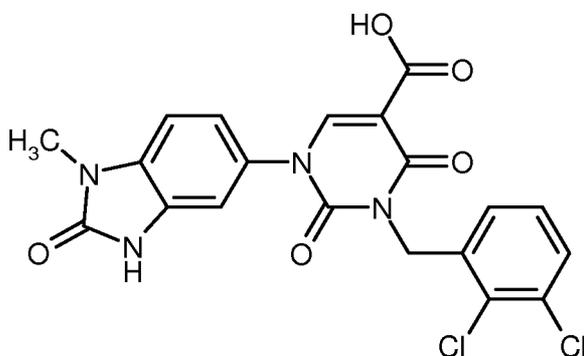
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 129 mg (0.26 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 14 erhielt man 113 mg (93 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 183

10 3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



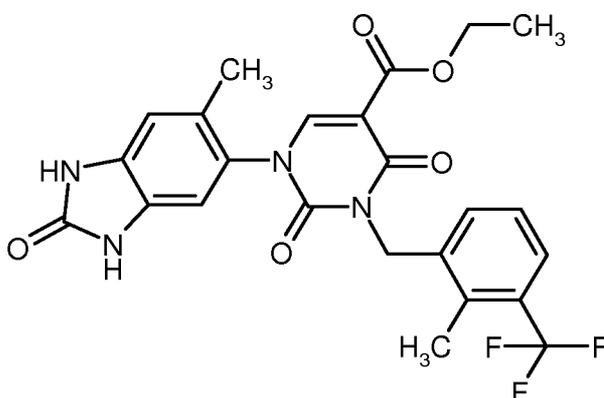
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 30 mg (0.06 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 15 erhielt man 22 mg (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.30 (s, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 5.12 (s, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Beispiel 184

20 Ethyl-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



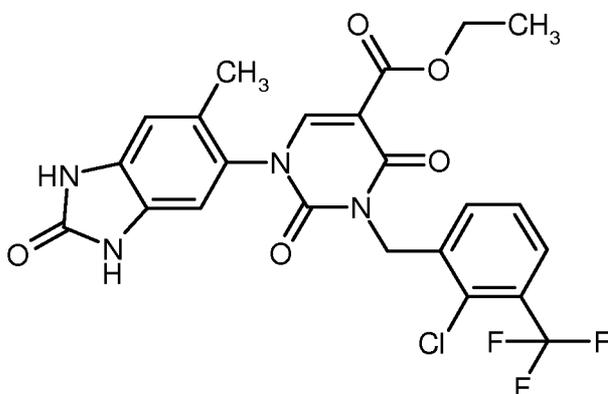
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 1. Ausgehend von 200 mg (0.60 mmol) Ethyl-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 27A und 168 mg (0.66 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach zusätzlicher Umkristallisation aus Ethanol 207 mg (62 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.08 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Beispiel 185

10 Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



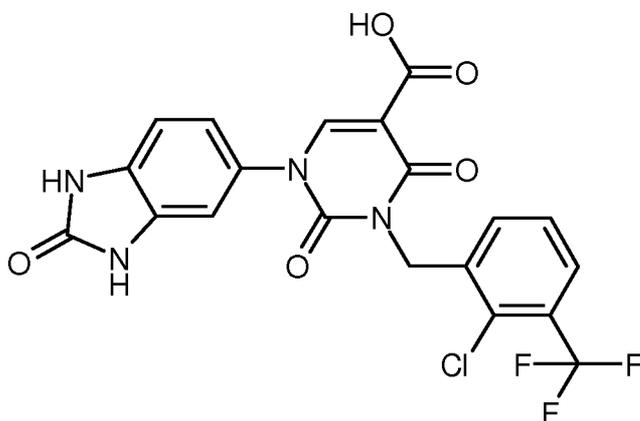
Die Darstellung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 37. Ausgehend von 200 mg (0.60 mmol) Ethyl-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 27A und 182 mg (0.66 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man nach Reini-
15 gung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 178 mg (56 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 2H).

Beispiel 186

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



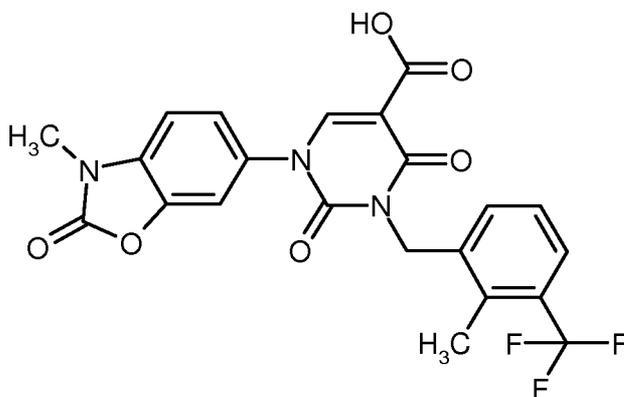
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 1h. Ausgehend von 99 mg (0.19 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 37 erhielt man 79 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.16 (s, 2H), 7.00 - 7.04 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.87 - 10.92 (m, 2H), 12.68 (br.s, 1H).

Beispiel 187

10 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



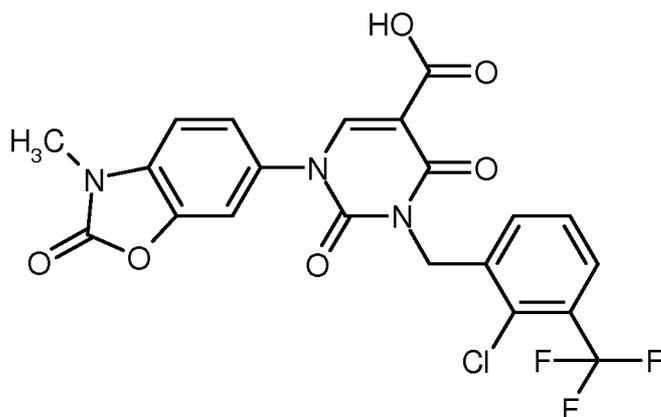
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 1h. Ausgehend von 280 mg (0.55 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 40 erhielt man 186 mg (69 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.47 (m, 4H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

20 Beispiel 188

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



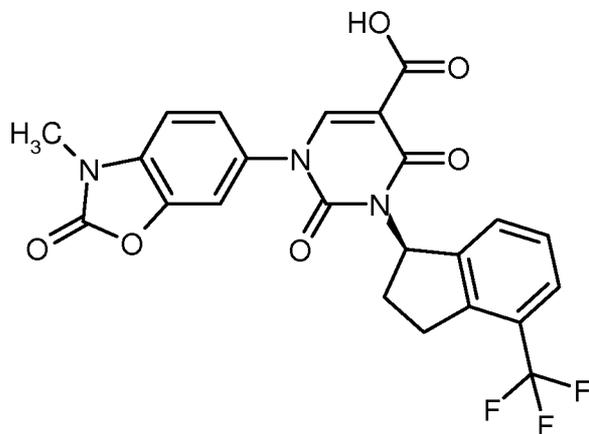
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 1h. Ausgehend von 250 mg (0.47 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 41 erhielt man
5 220 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 189

- 10 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



3.40 g (6.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42 wurden in 44 ml Eisessig und 22 ml konzentrierter Salzsäure 1 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach leichter Abkühlung (ca. 60 °C) wurde das Gemisch vollständig im
15 Vakuum eingengt. Der amorphe Rückstand wurde mit 50 ml Isopropanol versetzt und 15 min zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein Feststoff bildete. Die Suspension wurde anschließend auf 10°C gekühlt und dann der Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde zweimal mit je 15 ml Isopropanol gewaschen, abgesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 2.53 g (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

- 20 Chirale analytische HPLC (Methode 14): $R_t = 13.3$ min; ca. 99 % ee

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (br.s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s, 1H).

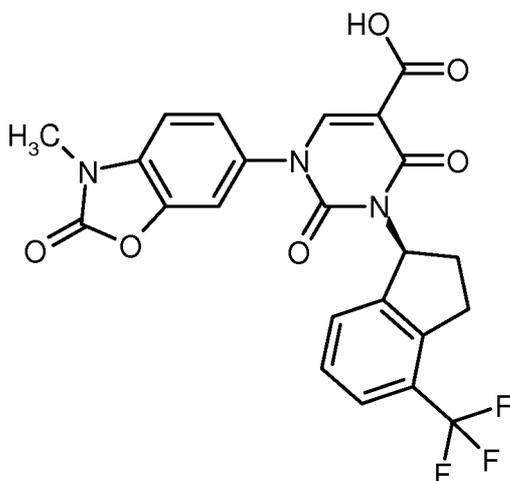
Spezifischer Drehwert $\alpha_D^{20} = +135.3^\circ$ (Methanol, c = 0.43).

- 5 In einem analogen Experiment wurde der spezifischer Drehwert des Produkts in Chloroform gemessen: $\alpha_D^{20} = +159.5^\circ$ (Chloroform, c = 0.395).

Eine Röntgenstrukturanalyse im Komplex mit Chymase bestätigte für dieses Enantiomer die R-Konfiguration.

Beispiel 190

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (S-Enantiomer)



420 mg (0.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 wurden in 7.7 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand am HV getrocknet. Man erhielt 390 mg (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

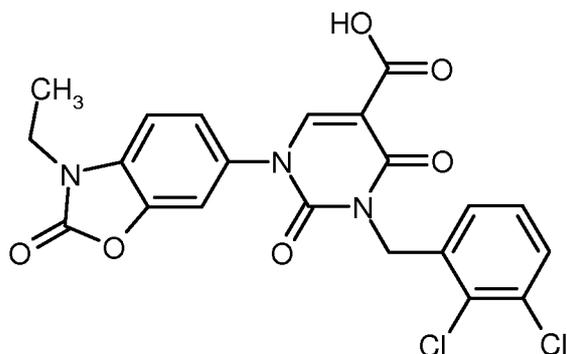
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.37 - 2.53 (m, 1H), 2.66 (dtd, 1H), 3.10 - 3.26 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 6.58 - 6.71 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (br. d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

Chirale analytische HPLC (Methode 14): $R_t = 9.97$ min, ca. 95 % ee.

- 20 Spezifischer Drehwert: $\alpha_D^{20} = -122.5^\circ$ (c = 0.5, Methanol).

Beispiel 191

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



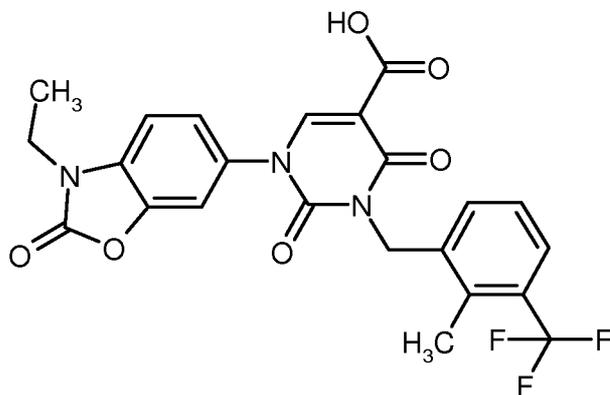
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 210 mg (0.42 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 45 erhielt man 180 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.70 (br.s, 1H).

Beispiel 192

10 1-(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



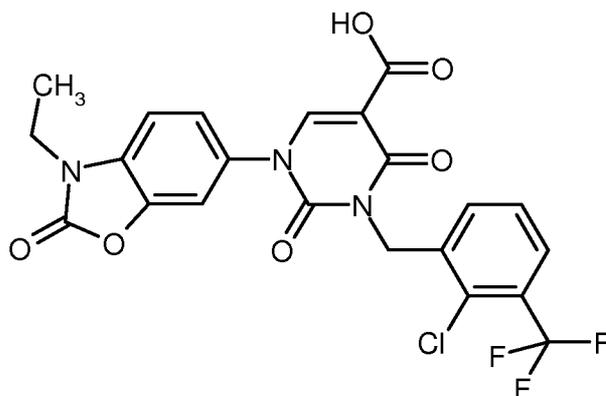
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 185 mg (0.36 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 44 erhielt man 159 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 193

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



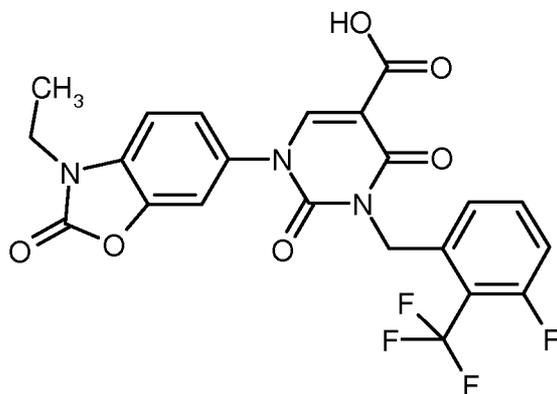
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.37 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 46 erhielt man 165 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 510$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 194

10 1-(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



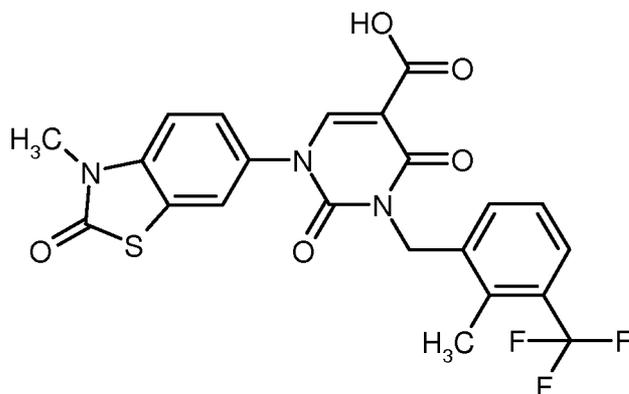
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 150 mg (0.29 mmol) Ethyl-1-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 47 erhielt man 105 mg (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

20 Beispiel 195

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



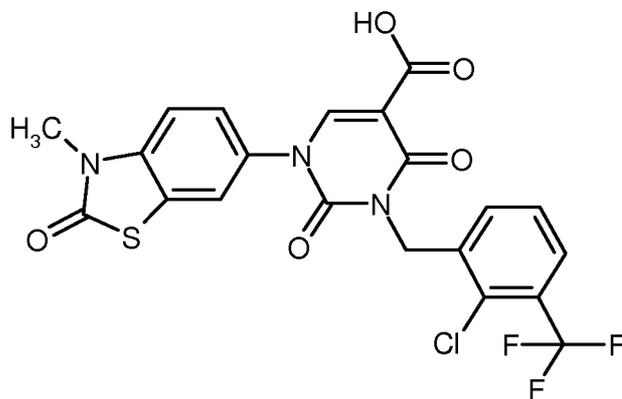
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 390 mg (0.75 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 48 erhielt man 314 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 196

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



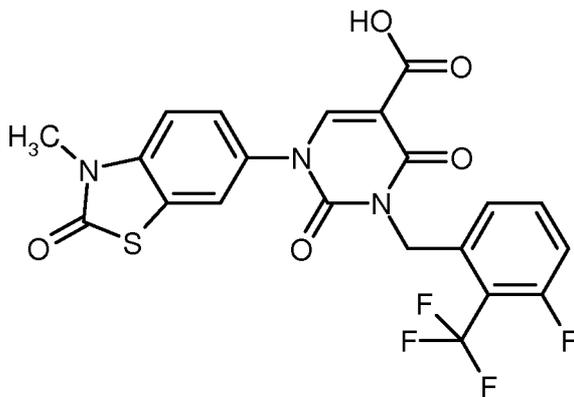
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 216 mg (0.40 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 49 erhielt man 155 mg (72 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 512$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 3H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

20 Beispiel 197

3-[3-Fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



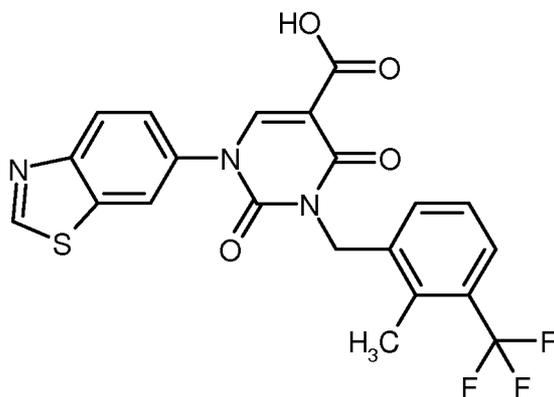
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 241 mg (0.46 mmol) Ethyl-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 50 erhielt man 180 mg (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 198

10 1-(1,3-Benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure



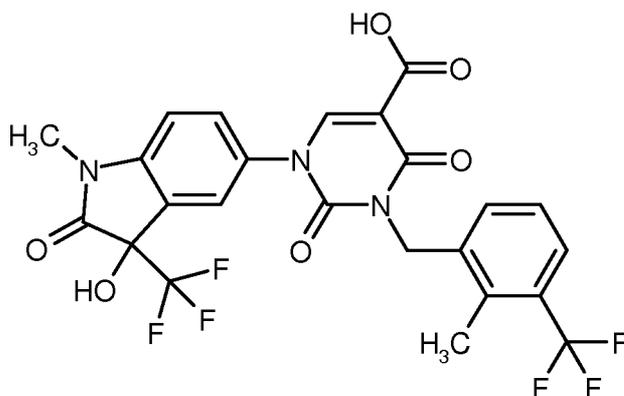
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 204 mg (0.41 mmol) Ethyl-1-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 98 erhielt man 160 mg (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.39 - 8.43 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

20 Beispiel 199

1-[3-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



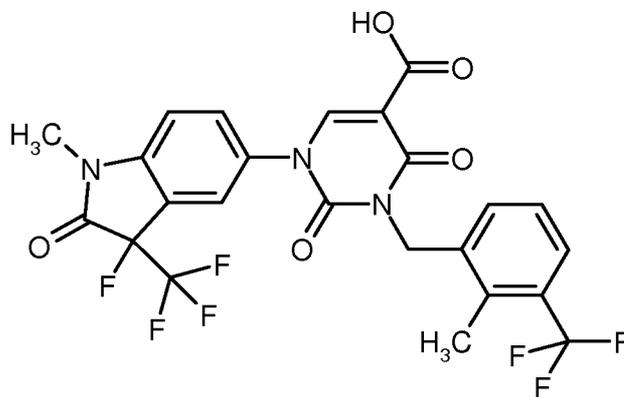
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 20 min. Ausgehend von 74 mg (0.12 mmol) Ethyl-1-[3-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 63 erhielt man 37 mg (53 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H).

Beispiel 200

10 1-[3-Fluor-1-methyl-2-oxo-3-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure Racemat



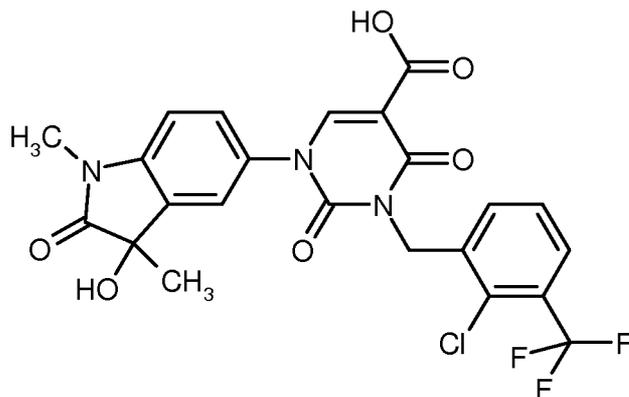
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 85 mg (0.14 mmol) Ethyl-1-[3-fluor-1-methyl-2-oxo-3-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 64 erhielt man 66 mg (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46 (s, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.26 (s, teilweise durch Wasser-Signal verdeckt), 5.10 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 201

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



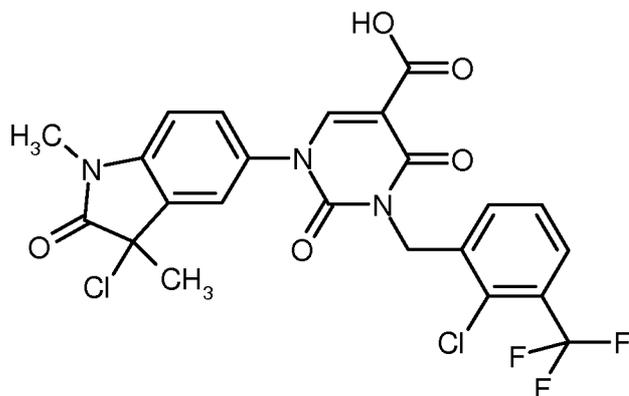
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 45 min. Ausgehend von 124 mg (0.22 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 62 erhielt man 54 mg (50 % d. Th.) der Titelverbindung, sowie 24 mg (22 % d. Th.) von Beispiel 202 beschrieben ist. Analytische Daten für die Titelverbindung:

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; $m/z = 524$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H).

Beispiel 202

1-(3-Chlor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



15

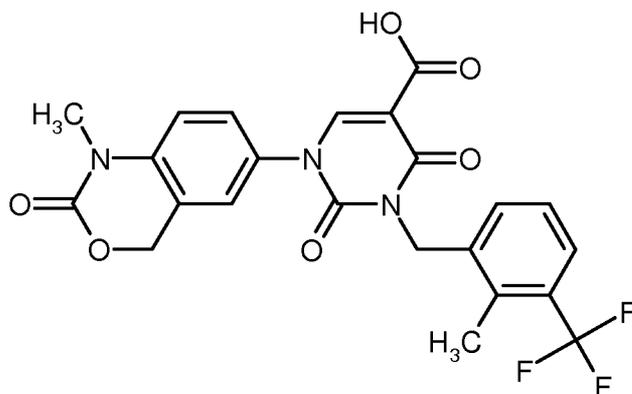
Die Titelverbindung (24 mg) wurde bei der Synthese von Beispiel 201 isoliert.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.87 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H).

20 Beispiel 203

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



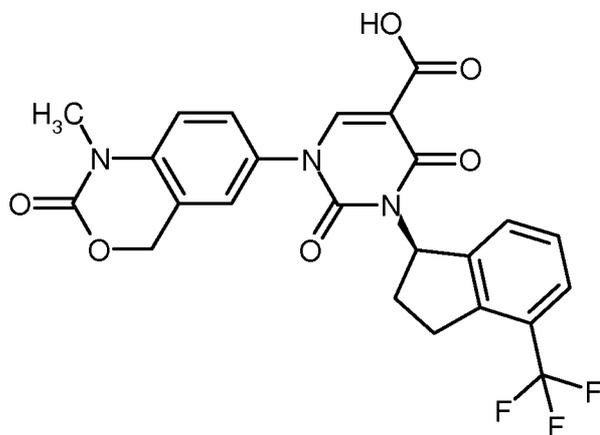
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 15 min. Ausgehend von 265 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 100 erhielt man nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 121 mg (46 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.3 (durch Wasser-Signal verdeckt), 5.10 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

10 Beispiel 204

1-(1-Methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



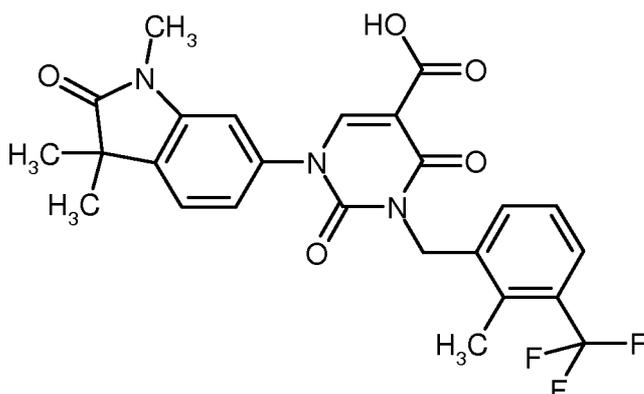
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit 45 min Reaktionszeit. Ausgehend von 135 mg (0.25 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 101 erhielt man 81 mg (59 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.39 - 2.52 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.47 - 3.61 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.60 - 6.70 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.18 - 12.70 (m, 2H).

Beispiel 205

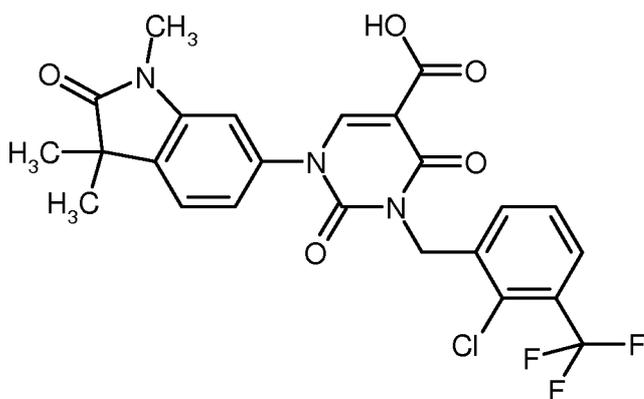
3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



- 5 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 45 min. Ausgehend von 127 mg (0.24 mmol) Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 59 erhielt man nach zusätzlicher Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 8) 76 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 206

- 15 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure

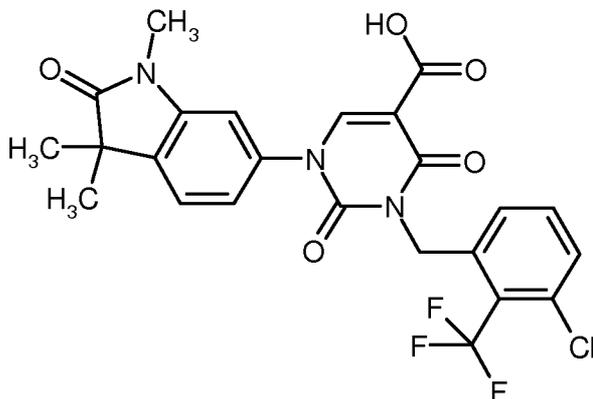


- Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 2 h, wobei zur Aufarbeitung MTBE durch Cyclohexan ersetzt wurde. Ausgehend von 125 mg (0.35 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 60 erhielt man 134 mg (65 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br.s, 1H).

Beispiel 207

3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



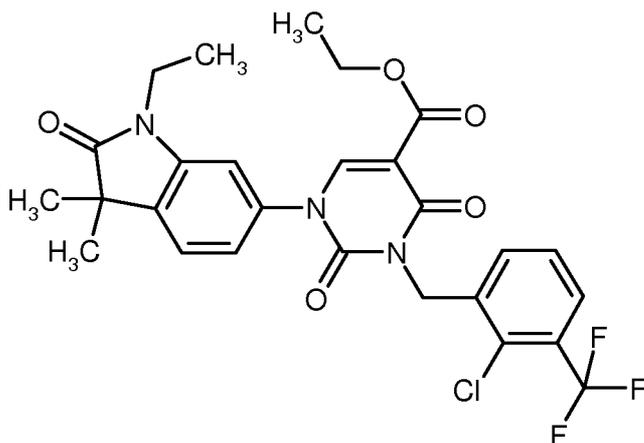
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 45 min. Ausgehend von 122 mg (0.22 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 61 erhielt man 87 mg (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; m/z = 522 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.24 (br.s, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 208

Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



371 mg (0.69 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 68 wurden unter Argon in THF (5 ml) bei 0°C vorgelegt und mit 29 mg (60 % Gehalt, 0.72 mmol) Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend erneut auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 113 mg (0.72 mmol) Iodethan

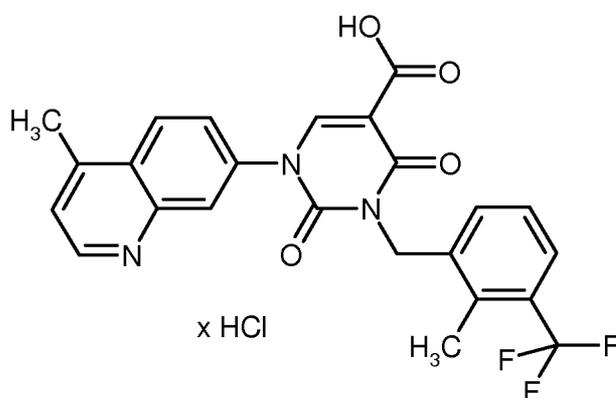
in 1 ml THF wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung ließ man 2 Tage bei RT rühren. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 50 mg (12 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.37$ min; $m/z = 564$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.52 (s, 1H).

Beispiel 209

10 1-(4-Methylchinolin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäure Hydrochlorid



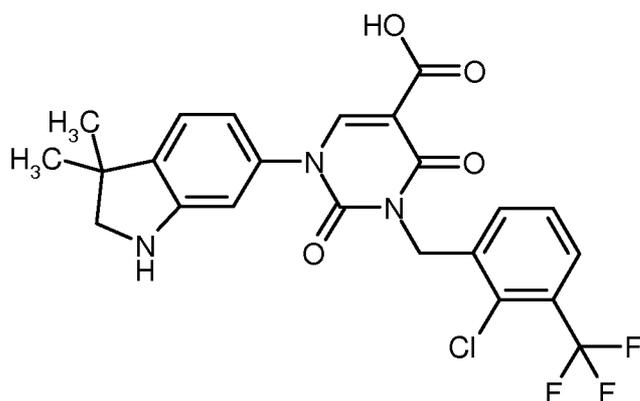
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.40 mmol) Ethyl-1-(4-methylchinolin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 99 erhielt man 173 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.25$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.80 (br.s, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.93 - 8.98 (m, 1H), 12.75 (br.s, 1H).

Beispiel 210

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



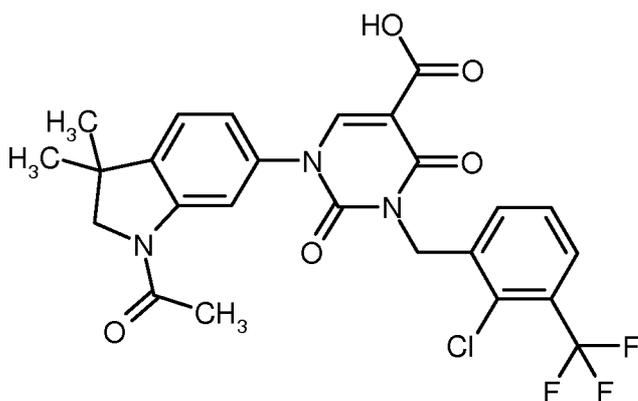
228 mg (0.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69 wurden in 4.4 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 1 h bei 120 °C (Badtemperatur) gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in MTBE verrührt, der gebildete Feststoff abfiltriert, mit wenig MTBE gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 160 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.88 (br.s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 12.67 (br.s, 1H).

10 Beispiel 211

1-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



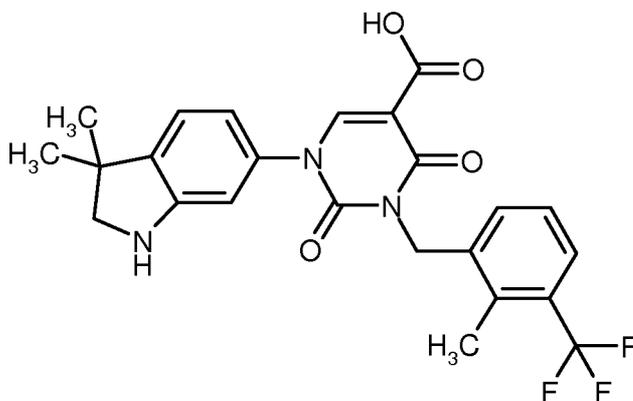
In THF (1.4 ml) wurden 160 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 210 vorgelegt, anschließend 90 μ L (0.65 mmol) Triethylamin sowie 34 μ L (0.36 mmol) Essigsäureanhydrid hinzugefügt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 1M Salzsäure versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Methanol verrührt, der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 85 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Beispiel 212

25 1-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



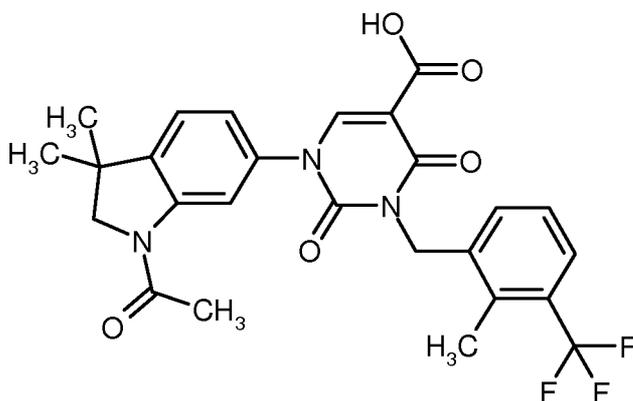
Analog zu Beispiel 210 wurden 253 mg (0.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70 hydrolysiert und das Produkt gereinigt. Man erhielt 174 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.24 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.86 (br.s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.26 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.68 (br.s, 1H).

Beispiel 213

1-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 211. Ausgehend von 174 mg (0.36 mmol) 1-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 212 erhielt man 135 mg (70 % d. Th.) der Titelverbindung.

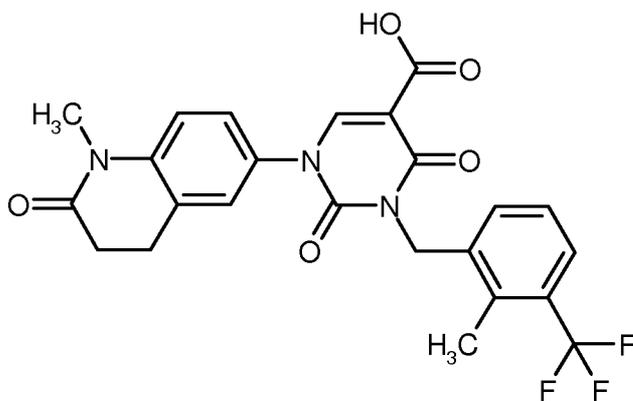
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.69 (br.s, 1H).

Beispiel 214

1-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure

20



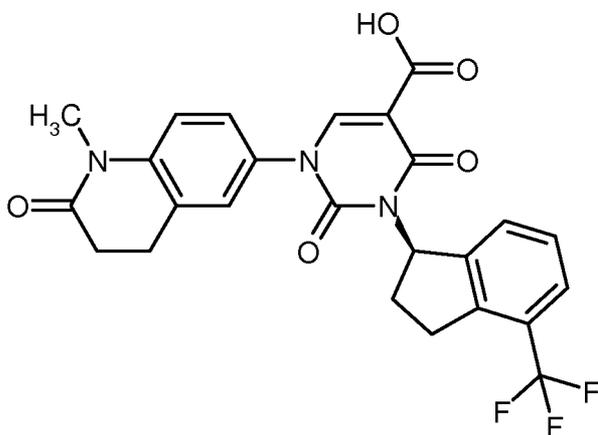
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121. Ausgehend von 267 mg (0.51 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 102 erhielt man 218 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.28$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 2.56 - 2.61 (m, 2H), 2.89 - 2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 4H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 215

10 1-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



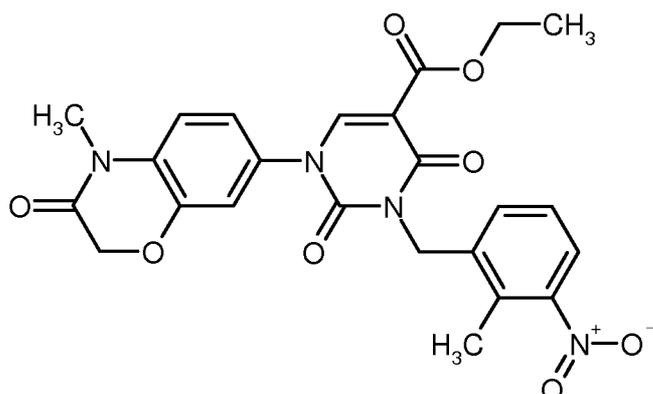
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 121 mit 45 min Reaktionszeit. Ausgehend von 83 mg (0.15 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 103 erhielt man 39 mg (46 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.42 - 2.52 (m, 1H), 2.63 - 2.66 (m, 1H, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 2.69 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 1H, , 3.37 (s, 3H), 3.48 - 3.60 (m, 1H), 6.60 - 6.71 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

Beispiel 216

Ethyl-3-(2-methyl-3-nitrobenzyl)-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



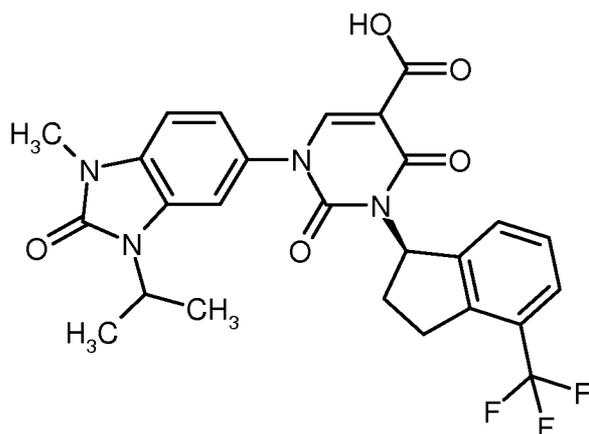
- 5 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 119A wurden in Acetonitril (7.5 ml) vorgelegt. 108 mg (0.58 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzylchlorid, 160 mg (1.16 mmol) Kaliumcarbonat und 48 mg (0.29 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und die Mischung 41 h bei 60°C gerührt. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde komplett durch präparative HPLC (Methode 8) getrennt und das isolierte Produkt im HV getrocknet. Man erhielt
- 10 218 mg (75 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 3.30 (s, teilweise durch Wassersignal verdeckt, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

15 Beispiel 217

1-(3-Isopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



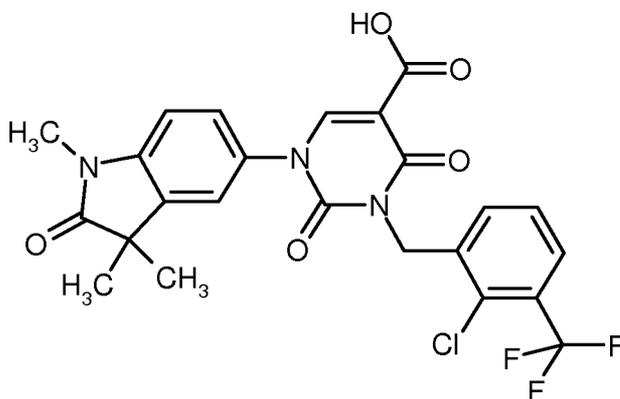
- 122 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 114 wurden 1 h in 3.8 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v)
- 20 auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 30 ml Wasser zugegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 107 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.43$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.42 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 4.54 (sept, 1H), 6.51 - 6.62 (m, 1H), 6.88 - 7.01 (m, 3H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.29 (br. s, 1H).

5 Beispiel 218

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



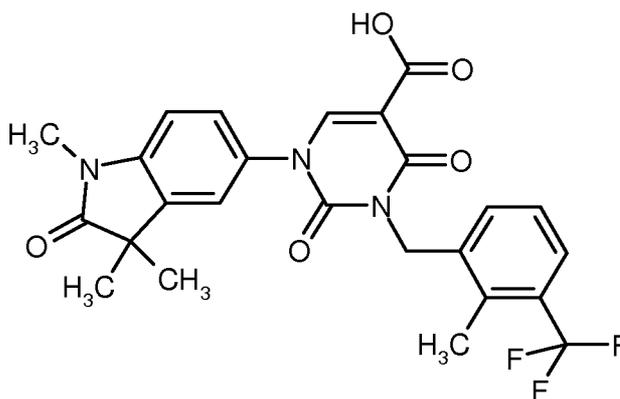
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg
 10 (0.36 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 52 erhielt man 161 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.29$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m,
 15 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 219

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



20 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.38 mmol) Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-

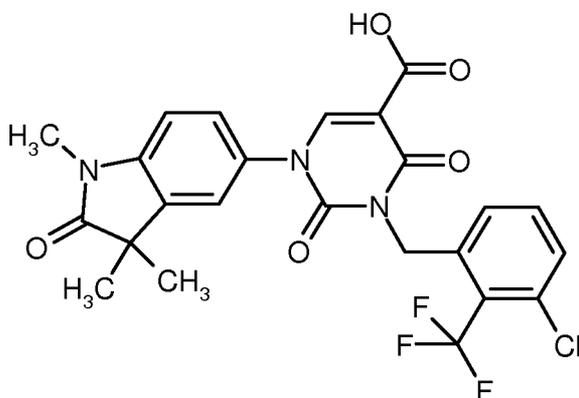
indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 53 erhielt man 153 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.15 (d, 1H),
5 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 220

3-[3-Chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



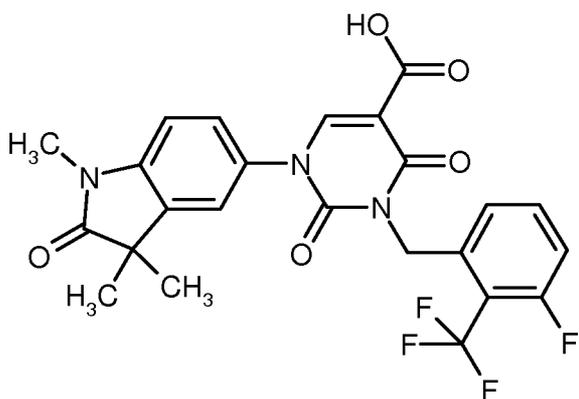
10 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 109 mg (0.20 mmol) Ethyl-3-[3-chlor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 54 erhielt man 83 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.24 (br.s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

Beispiel 221

3-[3-Fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



20

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 230 mg (0.43 mmol) Ethyl-3-[3-fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-

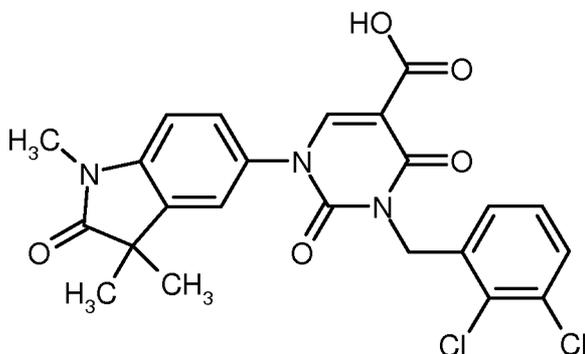
indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 55 erhielt man 193 mg (85 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 222

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

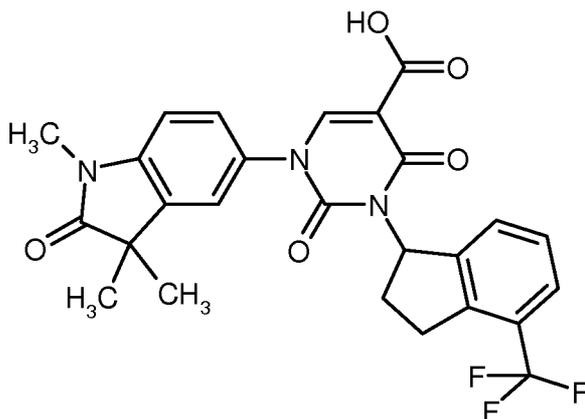
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121. Ausgehend von 200 mg (0.39 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 56 erhielt man 173 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 223

2,4-Dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



20

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgte analog zu Beispiel 131. Ausgehend von 507 mg (0.93 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-

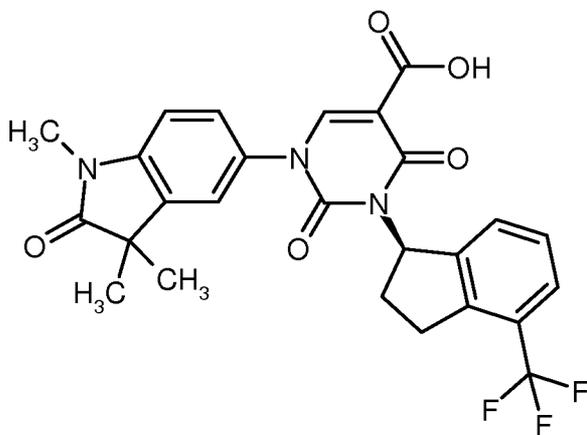
1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 57 erhielt man nach Reinigung mittels HPLC (Methode 8) 131 mg (26 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (br.s, 6H), 2.38 - 2.47 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.20 - 3.27 (m, 1H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 6.34 - 6.60 (m, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H).

Beispiel 224

2,4-Dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



Analog zu Beispiel 217 wurden 147 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 120 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

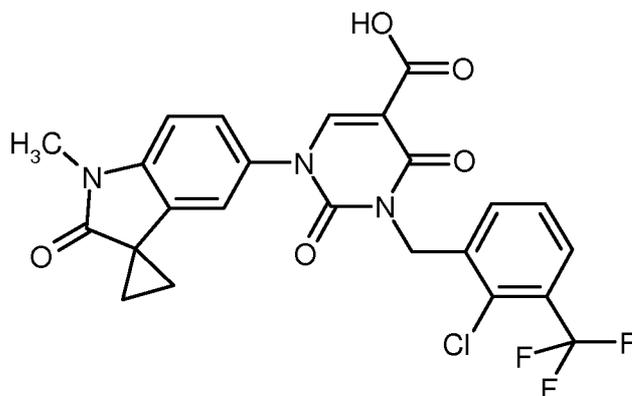
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (br.s, 6H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 2.46-2.60 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.22 - 3.36 (m, 1H teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 6.34 - 6.61 (br. m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H).

α_D^{20} [Chloroform, c = 0.385] = +130.1°.

Beispiel 225

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



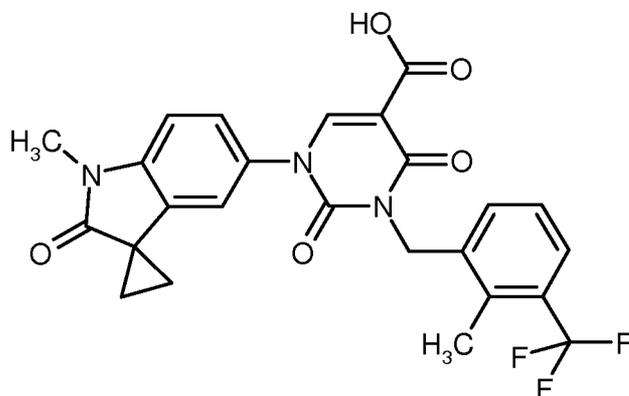
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 131. Ausgehend von 147 mg (0.26 mmol) Ethyl-3-[2-chloro-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 65 erhielt man nach Reinigung
5 mittels HPLC (Methode 7) 30 mg (21 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

10 Beispiel 226

1-(1'-Methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



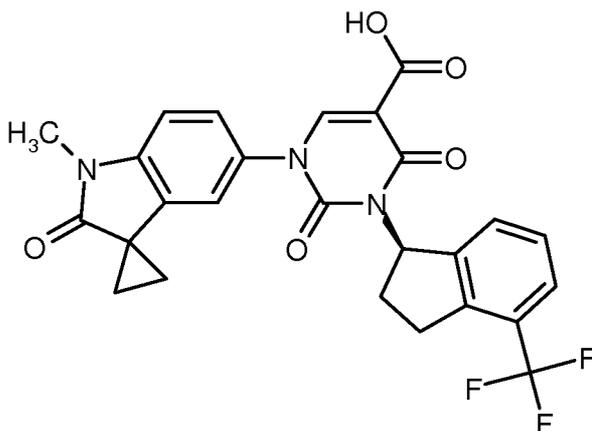
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 131. Ausgehend von 130 mg (0.24
15 mmol) Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluor-methyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 66 erhielt man nach Reinigung mittels HPLC (Methode 7) 27 mg (22 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.65 - 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.26 (s, 3H),
20 5.10 (s, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 227

1-(1'-Methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



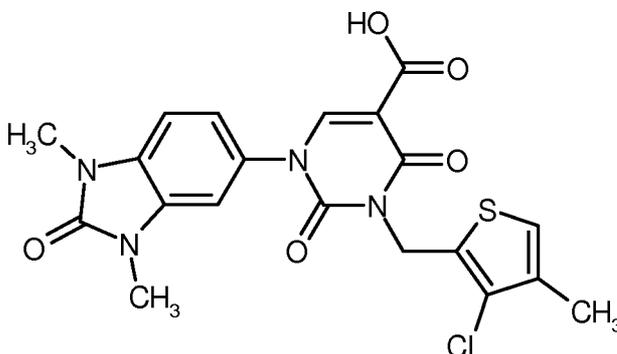
5 7.81 g (92 %-ige Reinheit, 13.31 mmol) Ethyl-1-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclopropan-1,3'-indol]-5'-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 67 wurden in 117 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/ konz. Schwefelsäure (12:8:1) 2.5 h bei 120°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Die Mutterlauge wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit dem vorher isolierten Feststoff mittels HPLC (Methode 7) gereinigt. Das isolierte Produkt (95 %-ige Reinheit) wurde in siedendem 2-Propanol gelöst und die Lösung über Nacht abgekühlt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt, mit 2-Propanol nachgewaschen und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 5.22 g (74 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 512$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.62 - 1.69 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 6.50 - 6.60 (m, 1H), 6.71 (br.s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Beispiel 228

20 3-[(3-Chlor-4-methyl-2-thienyl)methyl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



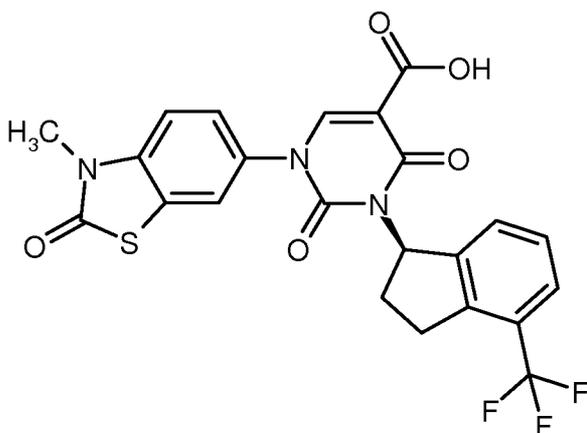
22 mg (43 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 105 wurden 4 h in 1 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 10 ml Wasser zugegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Diethylether verrührt, wieder abgesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 15 mg (74 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.12 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H).

Beispiel 229

10 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



6.20 g (11.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51 wurden 1 h in 150 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden die Reaktionsmischung in 1 L Eis-Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Diethylether verrührt, wieder abgesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 5.04 g (88 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

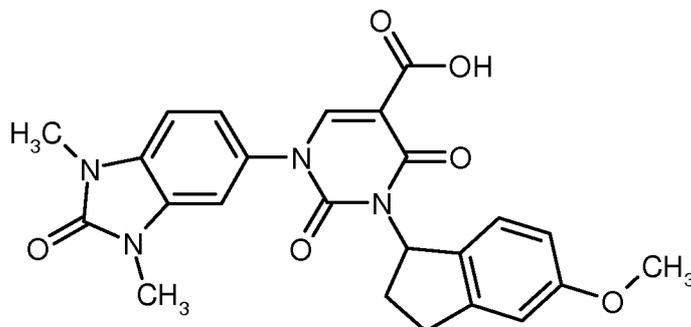
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 4H), 6.58 - 6.71 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

Für weitere Chargen der Titelverbindung, die analog hergestellt worden sind, sind folgende zusätzliche analytische Daten erhoben worden:

20 α_D^{20} [Chloroform, $c = 0.365$] = +148.6°.

Beispiel 230

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



86 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 120 und 49 mg (0.58 mmol) Natriumhydrogencarbonat wurden in 2 ml Acetonitril und 2 ml Wasser 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch durch Zugabe von 1N Salzsäure angesäuert und direkt über die präparative HPLC (Methode 7) getrennt.

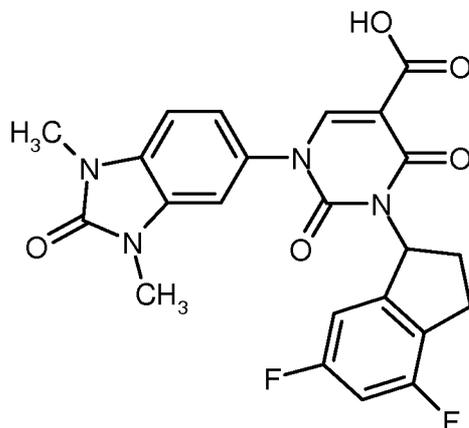
5 Man erhielt 24 mg (29 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 463$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.31 - 2.47 (m, 2H), 2.83 - 2.95 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 6.29 - 6.47 (m, 1H), 6.67 - 6.74 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H).

10 Beispiel 231

3-(4,6-Difluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



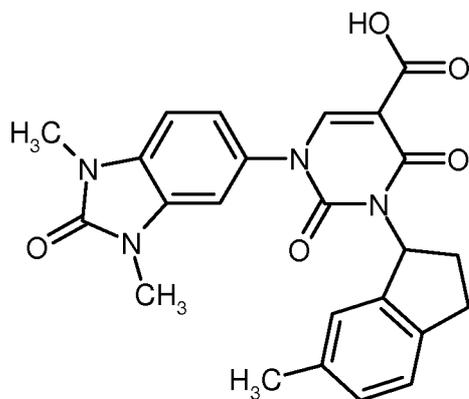
Analog zu Beispiel 217 wurden 173 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 hydrolysiert. Man erhielt 15 130 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.99$ min; $m/z = 469$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.38 - 2.48 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.84 - 2.98 (m, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 3.34 (br.s, 3H), 6.22 - 6.60 (m, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.12 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.67 (br. s, 1H).

20 Beispiel 232

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-(6-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



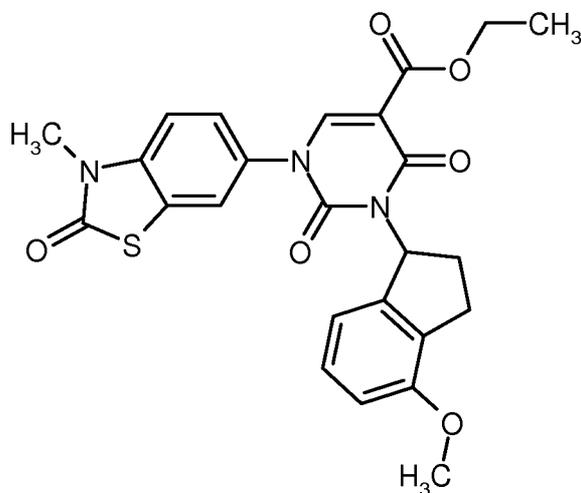
127 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 107 wurden in 2.5 ml Acetonitril vorgelegt. 74 mg (0.88 mmol) Natriumhydrogencarbonat sowie 2.5 ml Wasser wurden hinzugefügt und die Mischung 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 1N Salzsäure angesäuert und komplett per präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 78 mg (65 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 447$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.25 (s, 3H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.23 - 6.54 (m, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H).

10 Beispiel 233

Ethyl-3-(4-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



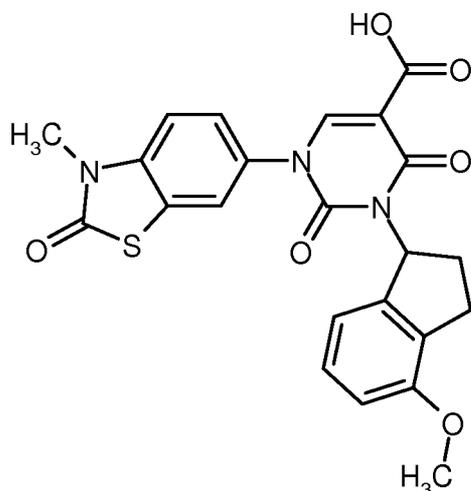
Unter Argon wurde eine Lösung von 200 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A und 453 mg (1.73 mmol) Triphenylphosphin in 15.8 ml THF / DMF 1:1 (v/v) tropfenweise mit 227 μ l (1.15 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Dann wurden 123 mg (0.75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 103A hinzugefügt und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden 2 ml 1N Salzsäure zugefügt, die Mischung 15 min weiter gerührt und anschließend per präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 118 mg (41 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 2.26 - 2.46 (m, 2H), 2.73 - 2.85 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09 - 4.27 (m, 2H), 6.25 - 6.57 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.35 - 7.64 (m, 2H), 7.83 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Beispiel 234

- 5 3-(4-Methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



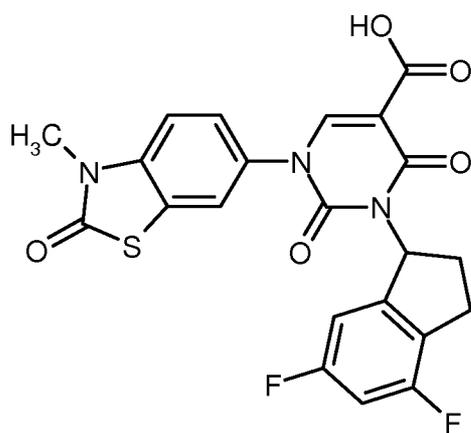
- 10 115 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 233 wurden in 7.2 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das ganze Reaktionsgemisch per präparativer HPLC (Methode 7) getrennt. Man erhielt 42 mg (39 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 466$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.26 - 2.38 (m, 1H), 2.44 - 2.56 (m, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.46 - 6.58 (m, 1H), 6.62 - 6.73 (m, 2H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 7.37 (br.s, 1H), 8.44 (s, 1H).

- 15 Beispiel 235

3-(4,6-Difluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



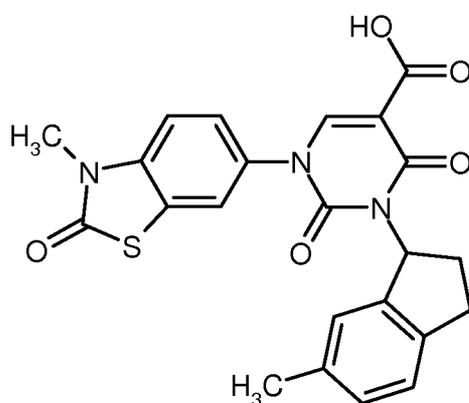
170 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 108 wurden in 7 ml Eisessig und 3.5 ml konz. Salzsäure 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Reaktionsgemisch per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 133 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 472$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44 - 6.56 (m, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 236

3-(6-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-
10 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



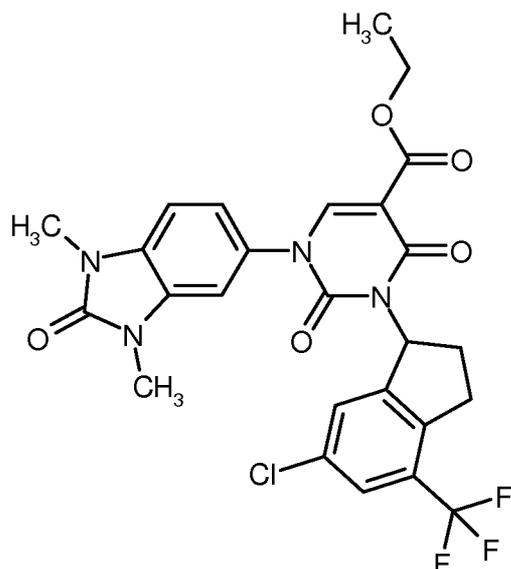
127 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 109 wurden analog zu Beispiel 232 unter alkalischen Bedingungen hydrolysiert und das Produkt gereinigt. Man erhielt 56 mg (47 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 450$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.82 - 2.94 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44 - 6.55 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.02 - 7.12 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.38 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Beispiel 237

Ethyl-3-[6-chlor-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-
20 benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



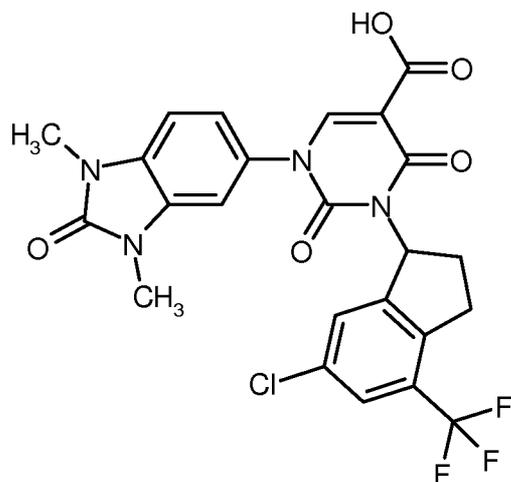
Analog zu Beispiel 233 wurden 200 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A mit 179 mg (0.76 mmol) 6-Chlor-4-(trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 108A umgesetzt und das Produkt isoliert. Man erhielt 260 mg (69 % d. Th.) der Titelverbindung in 87 %-iger Reinheit.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 563$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.22 (br. t, 3H), 2.36 - 2.55 (m, 2H, teilweise vom DMSO-Signal verdeckt), 3.00 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.13 - 4.25 (m, 2H), 6.29 - 6.54 (m, 1H), 7.18 - 7.31 (m, 2H), 7.39 (br.s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (br.s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Beispiel 238

10 3-[6-Chlor-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



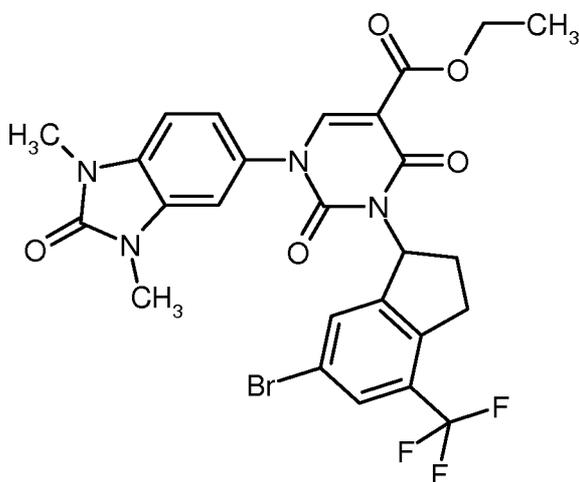
Analog zu Beispiel 217 wurden 260 mg (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 237 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 200 mg (79 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 535$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 6.49 - 6.60 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

Beispiel 239

- 5 Ethyl-3-[6-brom-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



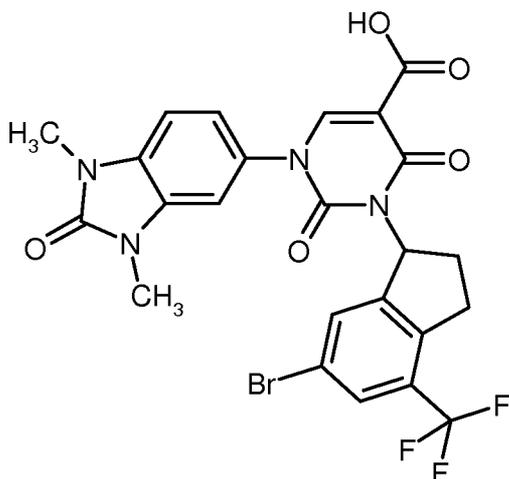
- 10 Analog zu Beispiel 233 wurden 226 mg (0.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A mit 240 mg (0.85 mmol) 6-Brom-4-(trifluormethyl)indan-1-ol aus Beispiel 113A umgesetzt und das Produkt isoliert. Man erhielt 230 mg (58 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 607 / 609$ (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.23 (t, 2H), 2.28 - 2.43 (m, 1H), 2.52 (dtd, 1H), 3.00 (dt, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.29 - 3.41 (m, 1H, teilweise von den Methyl-Signalen verdeckt), 4.21 (q, 2H), 6.42 - 6.65 (m, 1H), 6.88 (br.s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

- 15 Beispiel 240

3-[6-Brom-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



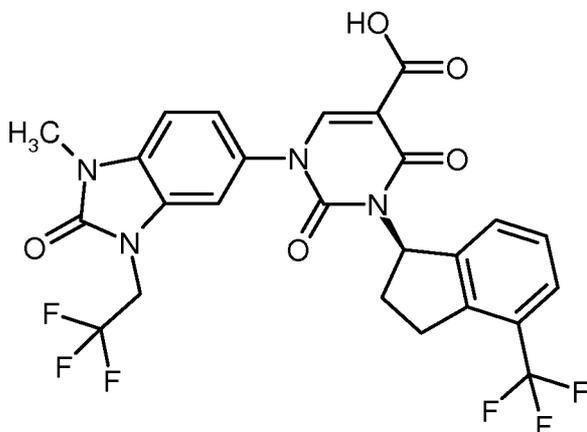
Analog zu Beispiel 217 wurden 52 mg (86 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 238 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 23 mg (46 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 579$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.41 - 2.54 (m, 1H), 2.61 - 2.74 (m, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43 - 3.51 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),

Beispiel 241

1-[1-Methyl-2-oxo-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



10

Analog zu Beispiel 217 wurden 370 mg (0.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 314 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

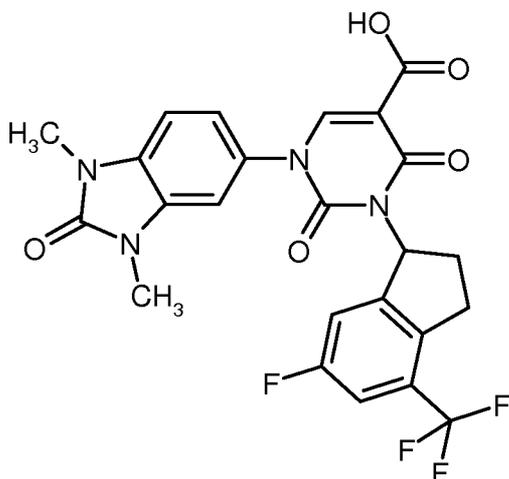
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 569$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.46 (m, 1H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 3.03 - 3.17 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 6.51 - 6.63 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

15

Beispiel 242

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[6-fluor-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



20

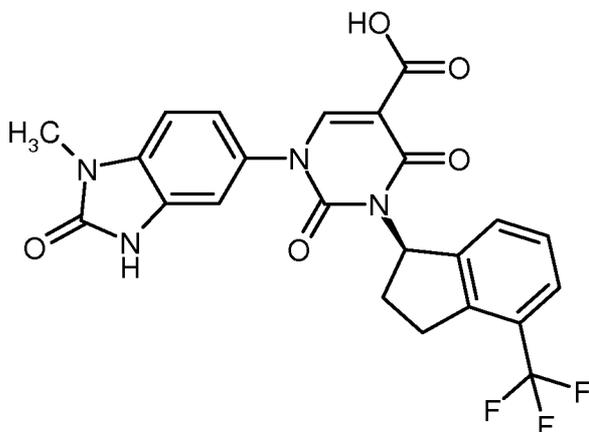
Analog zu Beispiel 217 wurden 63 mg (115 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 110 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 47 mg (78 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.44 - 2.57 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43 - 3.50 (m, 1H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.36 (br. s, 1H).

Beispiel 243

1-(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



10

Analog zu Beispiel 217 wurden 600 mg (1.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 112 hydrolysiert (Reaktionszeit 4h) und das Produkt isoliert. Man erhielt 540 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

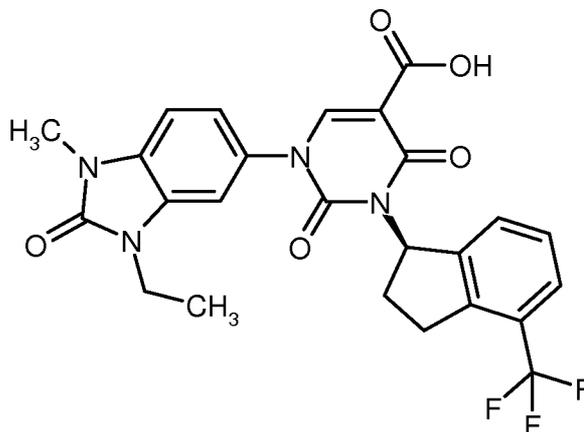
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.20$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H), 2.51 - 2.64 (m, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.52 - 6.61 (m, 1H), 6.96 (s, 3H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.36 (br. s, 1H).

15

Beispiel 244

1-(3-Ethyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



20

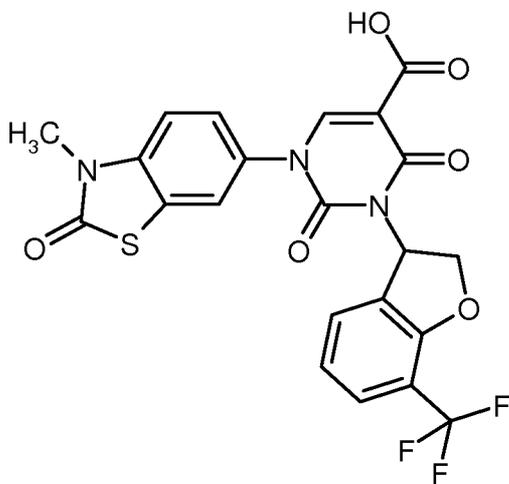
Analog zu Beispiel 217 wurden 73 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 58 mg (82 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.36$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.33 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.37 - 3.48 (m, 1H), 3.83 (q, 2H), 6.51 - 6.61 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.35 (br. s, 1H).

Beispiel 245

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[7-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1-benzofur-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



10

Analog zu Beispiel 234 wurden 32 mg (60 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 119 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 19 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung.

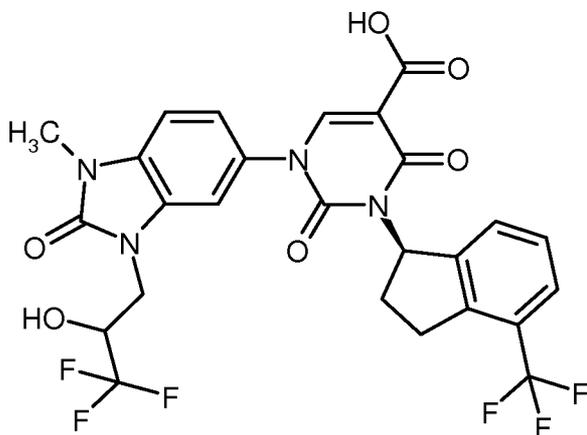
LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 4.74 - 4.88 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.67 - 12.36 (br.s., 1H).

15

Beispiel 246

1-[1-Methyl-2-oxo-3-(3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Diastereomeregemisch)



20

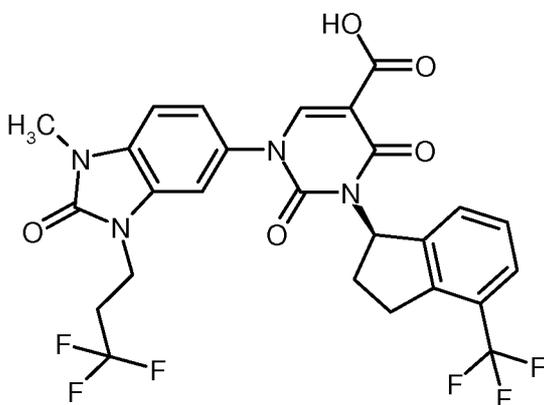
Analog zu Beispiel 217 wurden 180 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 115 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 152 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 599$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.46 (m, 1H), 2.52 - 2.65 (m, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.22 - 4.37 (m, 2H), 6.50 - 6.64 (m, 1H), 7.03 (d, 3H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.29 (br. s, 1H).

Beispiel 247

1-[1-Methyl-2-oxo-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



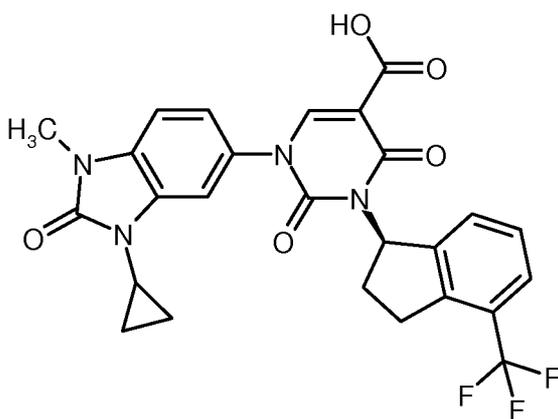
Analog zu Beispiel 217 wurden 160 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 140 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 583$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.47 - 2.58 (m, 1H), 2.60 - 2.77 (m, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.63 - 6.76 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.46 (br. s, 1H).

Beispiel 248

1-(3-Cyclopropyl-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



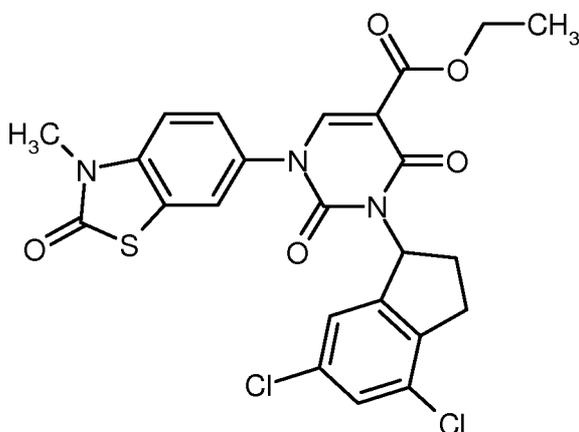
Analog zu Beispiel 234 wurden 160 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 117 hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml Acetonitril verdünnt und per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 140 mg (91 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 527$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.84 - 0.93 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 1H), 6.51 - 6.63 (m, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 249

Ethyl-3-(4,6-dichlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



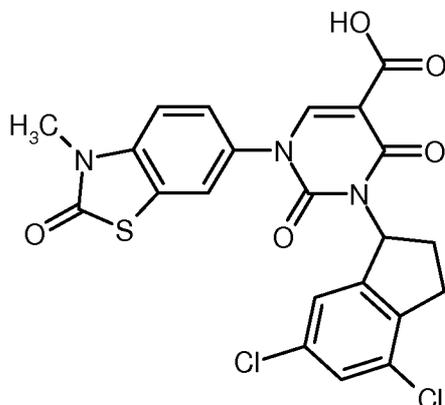
- 15 Unter Argon wurden 101 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A, 71 mg (0.35 mmol) 4,6-Dichlorindan-1-ol aus Beispiel 114A und 137 mg (0.52 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml THF / DMF 1:1 (v/v) vorgelegt und mit 97 μ l (0.49 mmol) Diisopropylazodicarboxylat tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden 2 ml 1N Salzsäure zugefügt, die Mischung 15 min weiter gerührt und anschließend komplett über präparative HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 101 mg (65 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 2.37 - 2.52 (m, 1H), 2.63 (dtd, 1H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 3.25 - 3.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 6.65 (br.s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (br.s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Beispiel 250

3-(4,6-Dichlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



Analog zu Beispiel 217 wurden 106 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 249 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 74 mg (73 % d. Th.) der Titelverbindung.

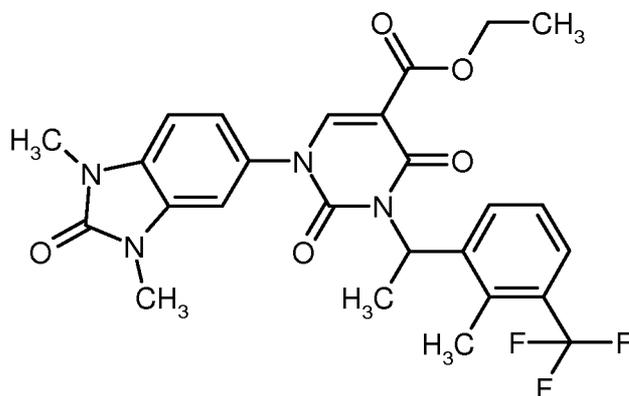
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (500MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.37 - 2.51 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 3.24 - 3.36 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.54 - 6.71 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 8.56 (s, 1H).

Beispiel 251

Ethyl-1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)-phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)

10



Unter Argon wurden 250 mg (0.73 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A, 198 mg (90 %-ige Reinheit, 0.87 mmol) 1-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethanol aus Beispiel 115A und 324 mg (1.23 mmol) Triphenylphosphin in 6.5 ml THF / DMF 1:2 (v/v) vorgelegt und mit 229 μ l (1.16 mmol) Diisopropylazodicarboxylat tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde 1 ml 1N Salzsäure zugefügt, die Mischung 10 min weiter gerührt und anschließend per präparativer HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 153 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

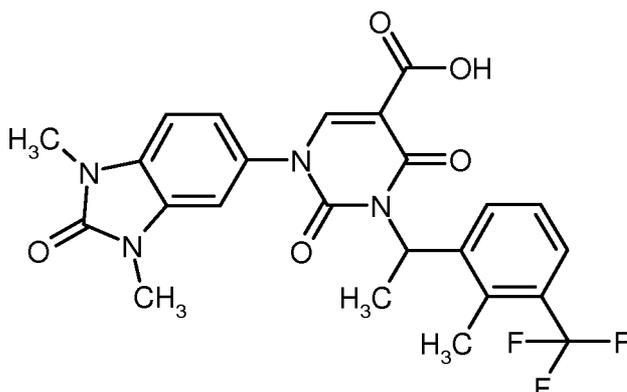
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 531$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.30 (t, 3H), 1.87 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.30 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 - 7.07 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

20

Beispiel 252

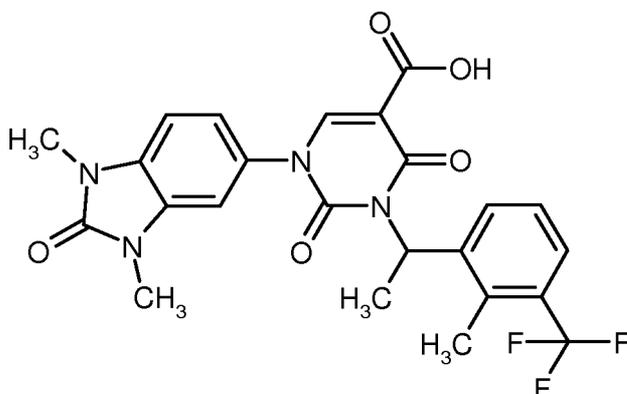
1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



- 5 Analog zu Beispiel 217 wurden 140 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 251 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 79 mg (58 % d. Th.) der Titelverbindung.
 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.92 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.35 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.5 (br.s, 1H).
- 10 Durch präparative HPLC an einer chiralen Phase (Methode 16) wurde das Produkt in seine Enantiomeren getrennt: siehe Beispiele 253 und 254.

Beispiel 253

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 1)

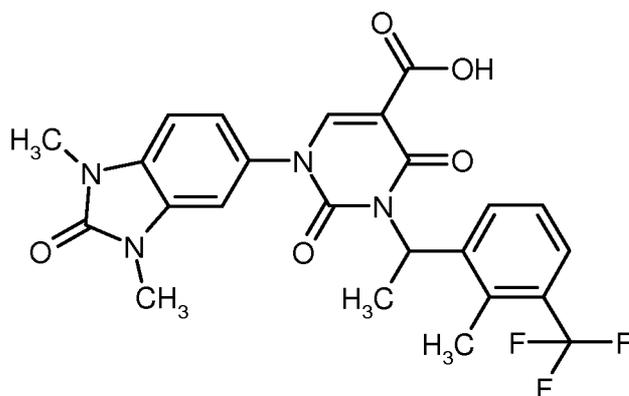


15

Zuerst eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 65 mg der Verbindung aus Beispiel 252 nach Methode 16. Nach Trocknen im HV erhielt man 25 mg der Titelverbindung.
 Chirale analytische HPLC (Methode 17): $R_t = 10.6$ min

Beispiel 254

- 20 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 2)

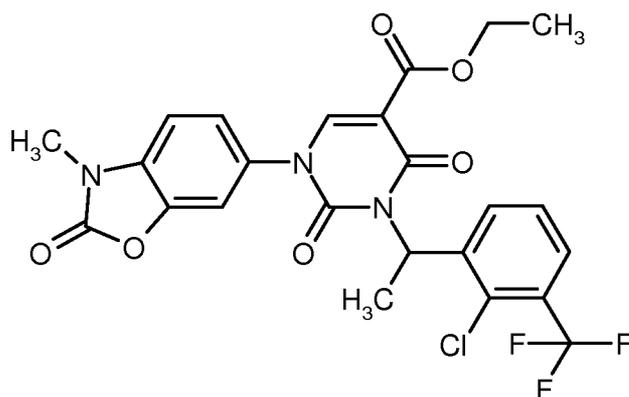


Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 65 mg der Verbindung aus Beispiel 252 nach Methode 16. Nach Trocknen im HV erhielt man 28 mg der Titelverbindung.

Chirale analytische HPLC (Methode 17): $R_t = 11.5$ min

5 Beispiel 255

Ethyl-3-{1-[2-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



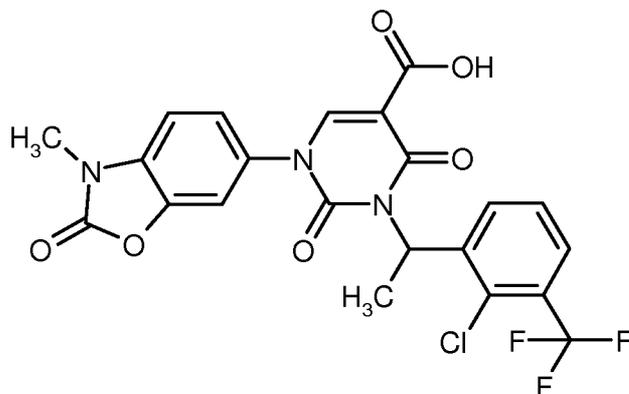
10 Analog zu Beispiel 251 wurden 500 mg (1.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A mit 508 mg (80 %-ige Reinheit, 1.81 mmol) 1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethanol aus Beispiel 116A umgesetzt und das Produkt gereinigt. Man erhielt 435 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.38$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (500MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.22 - 1.35 (m, 3H), 1.87 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.30 (q, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

15 Beispiel 256

3-{1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



Analog zu Beispiel 217 wurden 400 mg (0.74 mmol) der Verbindung aus Beispiel 255 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 320 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

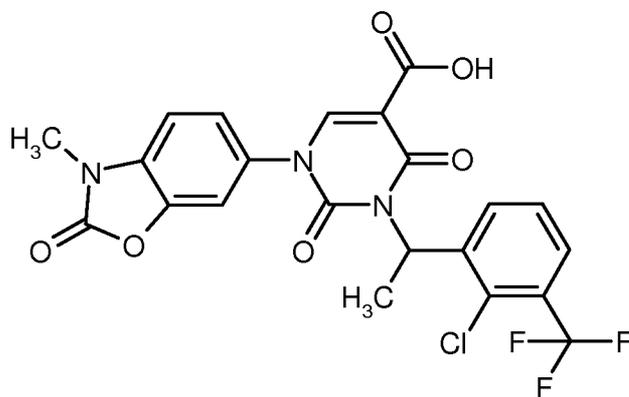
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 510$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.91 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.37 (br. s, 1H).

Durch präparative HPLC an einer chiralen Phase (Methode 18) wurde das Produkt in seine Enantiomeren getrennt: siehe Beispiele 257 und 258.

Beispiel 257

- 10 3-{1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 1)

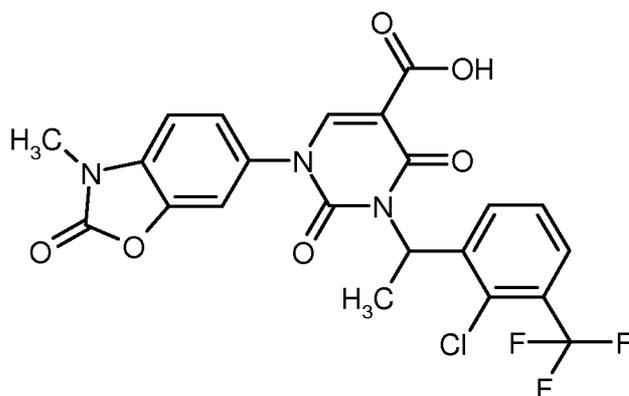


Zuerst eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 300 mg der Verbindung aus Beispiel 256 nach Methode 18. Nach Trocknen im HV erhielt man 129 mg der Titelverbindung.

- 15 Chirale analytische HPLC (Methode 19): $R_t = 7.4$ min

Beispiel 258

3-{1-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 2)

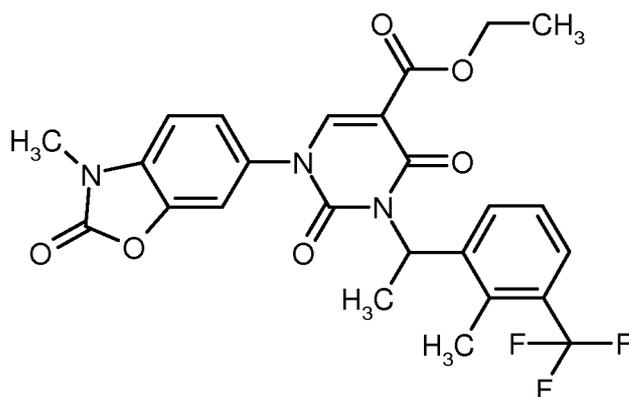


Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 300 mg der Verbindung aus Beispiel 256 nach Methode 18. Nach Trocknen im HV erhielt man 128 mg der Titelverbindung.

Chirale analytische HPLC (Methode 19): 16.6 min

5 Beispiel 259

Ethyl-1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



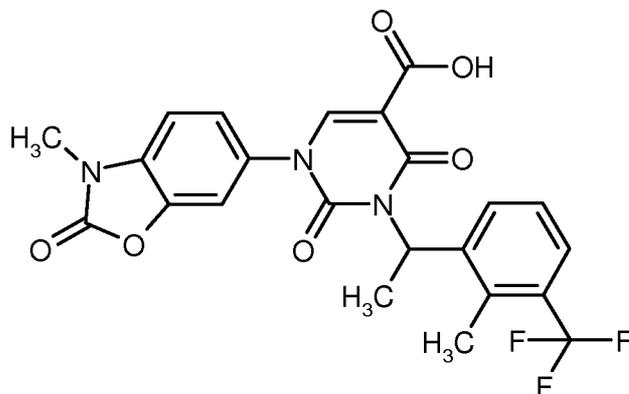
10 Analog zu Beispiel 251 wurden 500 mg (1.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A mit 411 mg (90 %-ige Reinheit, 1.81 mmol) 1-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethanol aus Beispiel 115A umgesetzt und das Produkt gereinigt. Man erhielt 285 mg (36 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (500MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.30 (t, 3H), 1.86 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.29 (q, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

15 Beispiel 260

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



Analog zu Beispiel 217 wurden 260 mg (0.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 259 hydrolysiert und das Produkt isoliert. Man erhielt 200 mg (81 % d. Th.) der Titelverbindung.

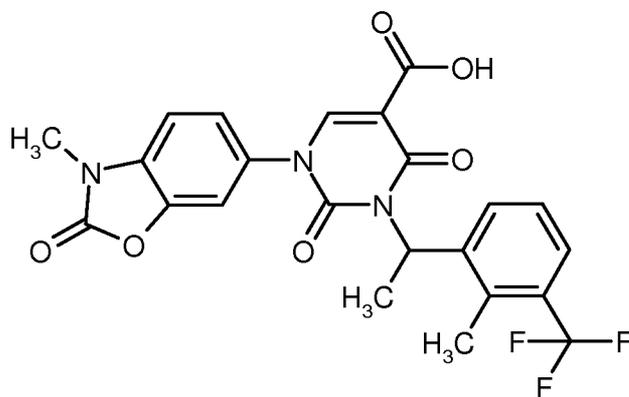
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.91 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.35 (q, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.43 (br. s, 1H).

Durch präparative HPLC an einer chiralen Phase (Methode 20) konnte das Produkt in seine Enantiomeren getrennt werden: siehe Beispiele 261 und 262.

Beispiel 261

- 10 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 1)

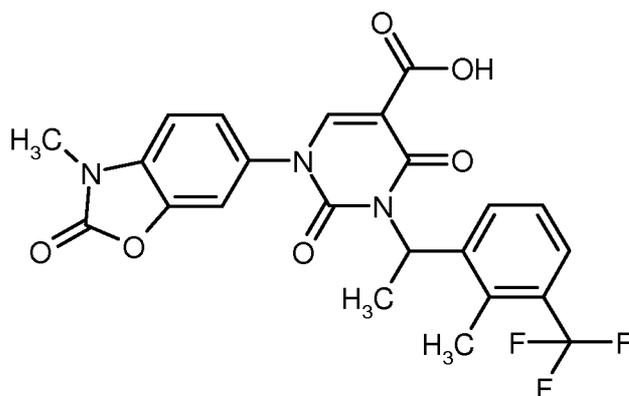


Zuerst eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 190 mg der Verbindung aus Beispiel 256 nach Methode 20. Nach Trocknen im HV erhielt man 80 mg der Titelverbindung.

- 15 Chirale analytische HPLC (Methode 21): $R_t = 6.61$ min

Beispiel 262

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-3-{1-[2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Enantiomer 2)

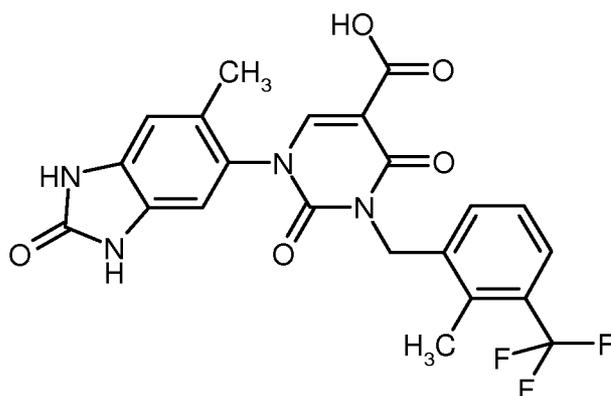


Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der präparative Trennung von 190 mg der Verbindung aus Beispiel 256 nach Methode 20. Nach Trocknen im HV erhielt man 82 mg der Titelverbindung.

Chirale analytische HPLC (Methode 21): $R_t = 10.6$ min.

5 Beispiel 263

1-(6-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



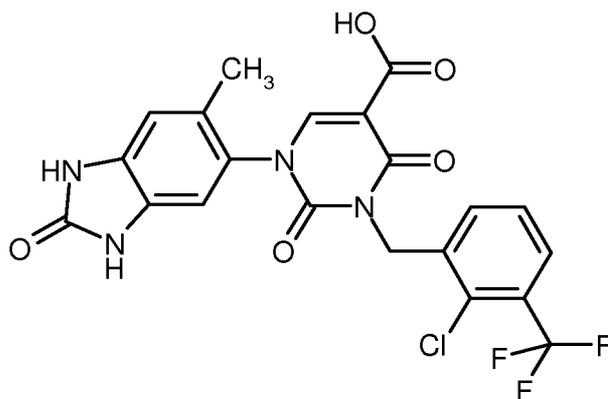
10 Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 ausgehend von 130 mg (0.26 mmol) Ethyl-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 184. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 8) gereinigt. Die eingeengten Produktfraktionen wurden mit Dichlormethan verrührt, der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. So erhielt man 67 mg (51 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.04 - 5.17 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.77 - 10.83 (m, 2H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 264

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



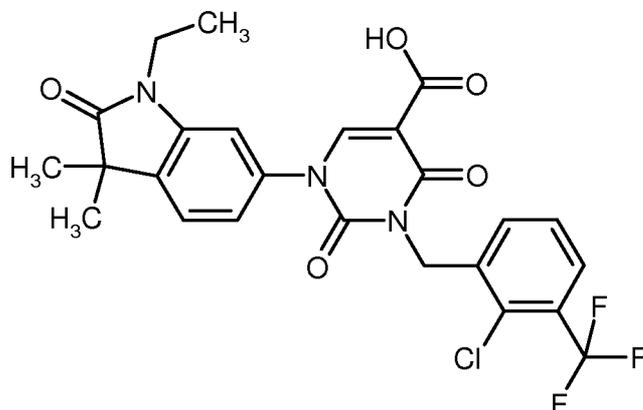
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 1.5h. Ausgehend von 150 mg (0.29 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 185 erhielt man 126 mg (84 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.10 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 2H), 12.69 (br.s, 1H).

Beispiel 265

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



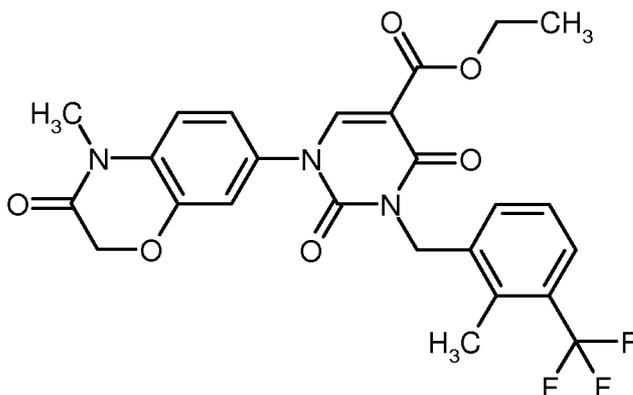
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 121 mit einer Reaktionszeit von 30 min. Ausgehend von 50 mg (0.09 mmol) Ethyl-3-[2-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(1-ethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 208 erhielt man 26 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.37$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.11 - 1.19 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 266

Ethyl-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



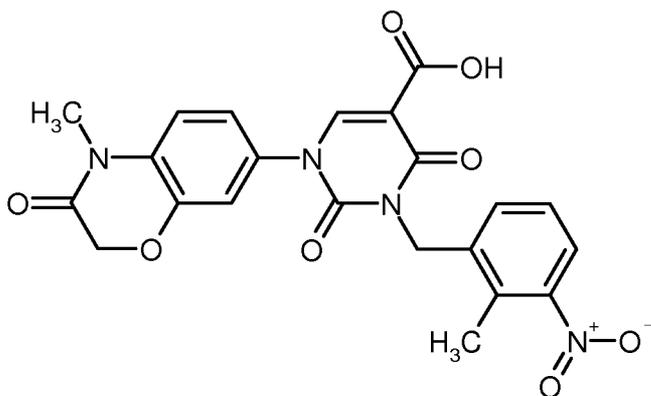
- 5 Darstellung und Reinigung erfolgten analog zu Beispiel 216 ausgehend von 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 119A und 147 mg (0.58 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid. Man erhielt 168 mg (53 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.26$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wassersignal verdeckt, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

Beispiel 267

3-(2-Methyl-3-nitrobenzyl)-1-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



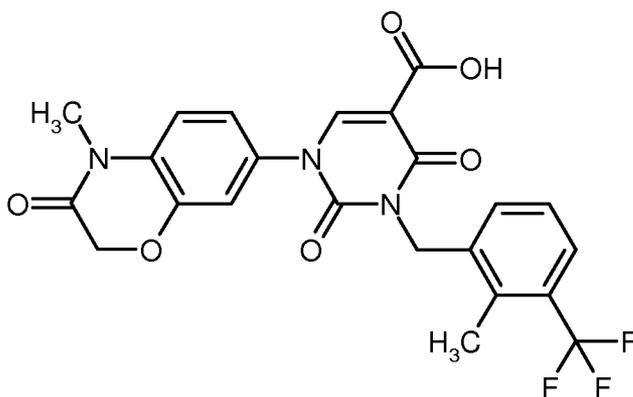
185 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 216 wurden in 5 ml Eisessig und 2.5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 6 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 75 ml Wasser hinzugefügt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 129 mg (70 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 467$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wassersignal verdeckt, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H).

Beispiel 268

- 5 1-(4-Methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



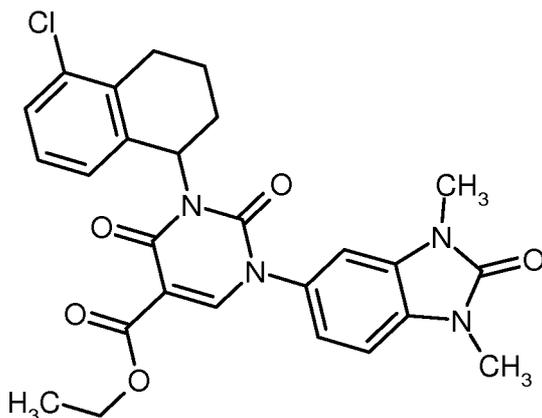
- 130 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 267 wurden in 5 ml Eisessig und 2.5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 6 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 75 ml Wasser hinzugefügt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 109 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; m/z = 490 (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.48 (s, 3H), 3.30 (s, teilweise durch Wassersignal verdeckt, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.22 - 7.42 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H).

15 Beispiel 269

Ethyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



- 400 mg (1.16 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 2A), 255 mg (1.39 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol und 518 mg (1.98 mmol) Triphenylphosphin wurden in 5 ml THF und 10 ml DMF gelöst. 376 mg (1.86

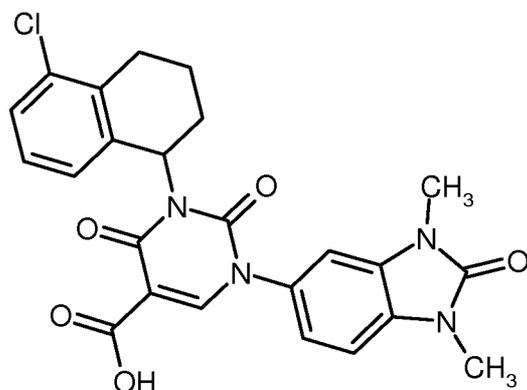
mmol) DIAD wurden zugegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit wenig 1 M wässriger Salzsäure versetzt und komplett mittels präparativer HPLC (Methode 15) getrennt. Man erhielt 510 mg (86 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.09$; $m/z = 509$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.23 (t, 3H), 1.61 - 1.80 (m, 1H), 1.92 - 2.12 (m, 2H), 2.24 - 2.44 (m, 1H), 2.53-2.72 (m, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (br. q, 2H), 6.16 (br. s., 1H), 6.85 (d, 2H), 6.89 - 7.02 (m, 3H), 7.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

Beispiel 270

- 10 3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Racemat*)



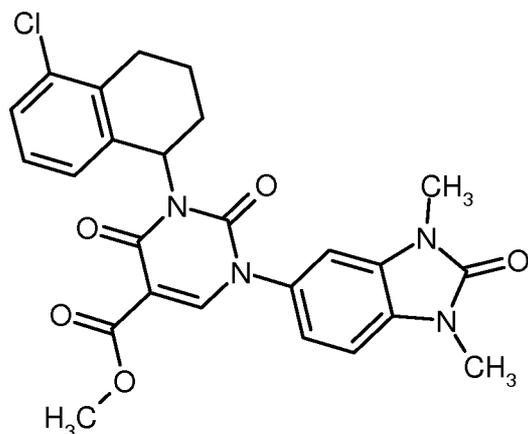
- 15 490 mg (0.96 mmol) Ethyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 269 wurden in 3 ml konz. Salzsäure und 7 ml Eisessig bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und direkt mittels präparativer HPLC (Methode 15) getrennt. Man erhielt 369 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 1H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.44 (q, 1H), 2.63 - 2.84 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.84 - 6.98 (m, 2H), 6.98 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.5 (br. s, 1H).

Beispiel 271

Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



Zu einer Lösung von 300 mg (0.62 mmol) 3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 270 in 5 ml Methanol wurden 680 μ l (9.36 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde 7 Stunden bei

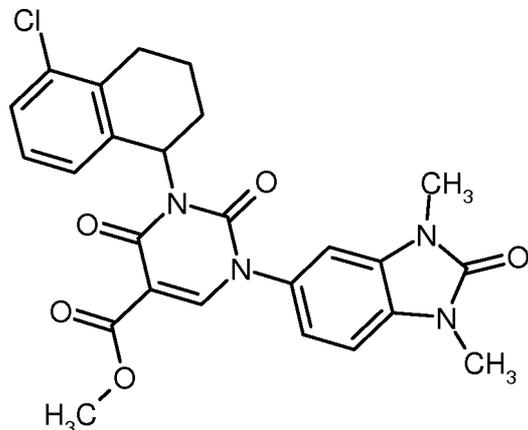
5 Rückflusstemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 302 mg (94 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 28): $R_t = 3.10$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺

Beispiel 272

Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*)

10



Zuerst eluierendes Enantiomer (56 mg) aus der Trennung von 300 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 271 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 29).

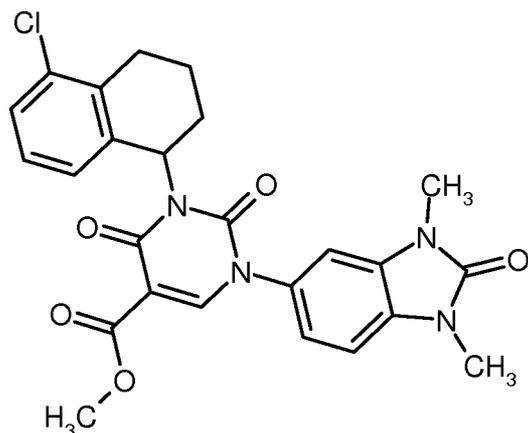
Chirale analytische HPLC (Methode 30): $R_t = 6.14$ min, >99 % ee.

15 Um Lösungsmittelsverunreinigungen zu entfernen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 49 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.72 - 1.87 (m, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 2.33 - 2.50 (m, 1H), 2.62 - 2.79 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (br. s., 3H), 6.23 (br. s., 1H), 6.85 - 7.13 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 273

Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 2*)



- 5 Zuletzt eluierendes Enantiomer (92 mg) aus der Trennung von 300 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 271 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 29).

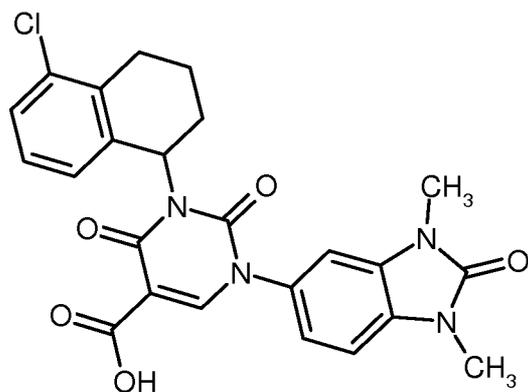
Chirale analytische HPLC (Methode 30): $R_t = 7.29$ min, 97 % ee.

Um Lösungsmittelsverunreinigungen zu entfernen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 68 mg der Titelverbindung.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 1.73 - 1.88 (m, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.33 - 2.51 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (br. s., 3H), 6.24 (br. s., 1H), 6.84 - 7.11 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 274

- 15 3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 1*)

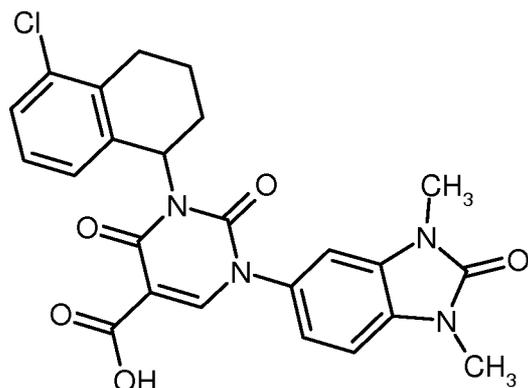


- 47 mg (0.10 mmol) Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*) aus Beispiel 272 wurden in 2 ml Eisessig / konz. Salzsäure (2:1 v/v) 2h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Acetonitril/Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 38 mg (76 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 481$ (M+H) $^+$

Beispiel 275

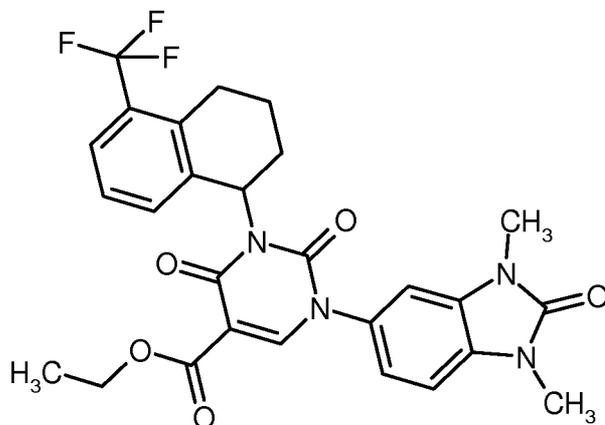
3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 2*)



- 5 66 mg (0.13 mmol) Methyl-3-(5-chloro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 2*) aus Beispiel 273 wurden in 2 ml Eisessig / konz. Salzsäure (2:1 v/v) 2h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in Acetonitril/Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 62 mg (87 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺

Beispiel 276

Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)

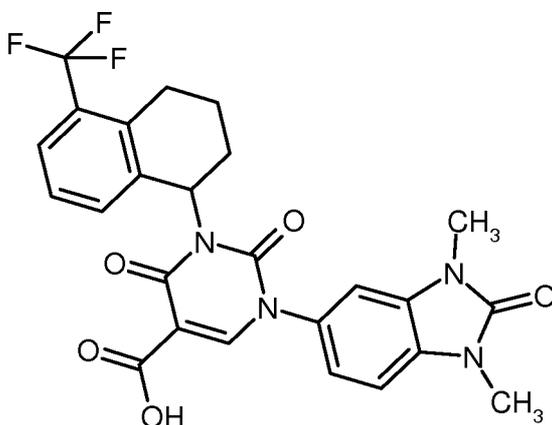


- 15 225 mg (0.66 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 2A), 170 mg (0.79 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol und 292 mg (1.11 mmol) Triphenylphosphin in 3 ml THF und 6 ml DMF wurden bei RT mit 212 mg (1.05 mmol) DIAD versetzt. Es wurde 2h bei RT gerührt, dann mit wenig 1M wässriger Salzsäure versetzt, mit DMSO verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 136 mg
- 20 (38 % d.Th.) der Titelverbindung.
- LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.99 - 2.11 (m, 2H), 2.25 - 2.41 (m, 1H), 2.74 - 2.92 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 6.78 - 7.00 (m, 3H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.25 (s, 1H).

Beispiel 277

- 5 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Racemat*)



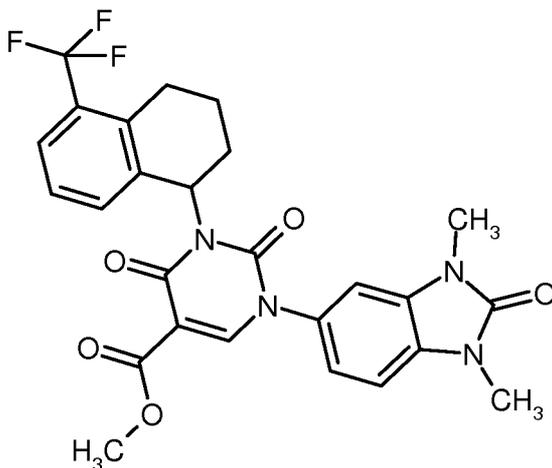
- 120 mg (0.22 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 276
 10 wurden mit 2 ml konz. wässriger Salzsäure und 4 ml Eisessig 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 54 mg (47 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; m/z = 515 (M+H)⁺

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 2.35 - 2.50 (m, 1H), 2.85 -
 15 2.99 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.47 (br. s, 1H).

Beispiel 278

Methyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



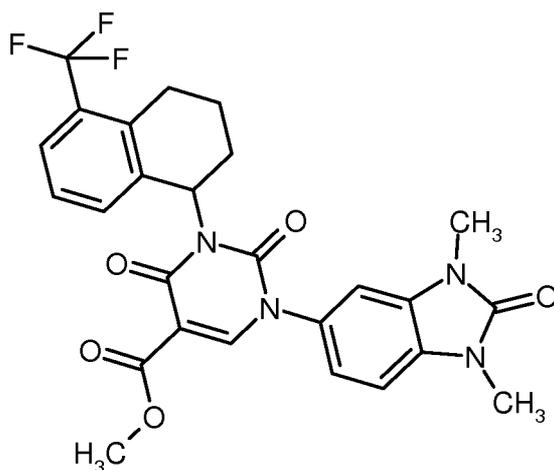
45 mg (0.09 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 277 wurden in 5 ml Methanol gelöst, mit 100 µl (1.31 mmol) Thionylchlorid versetzt und 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 46 mg (92 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 28): $R_t = 3.25$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.70 - 1.90 (m, 1H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 2.31 - 2.49 (m, 1H), 2.83 - 3.00 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

10 Beispiel 279

Methyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*)



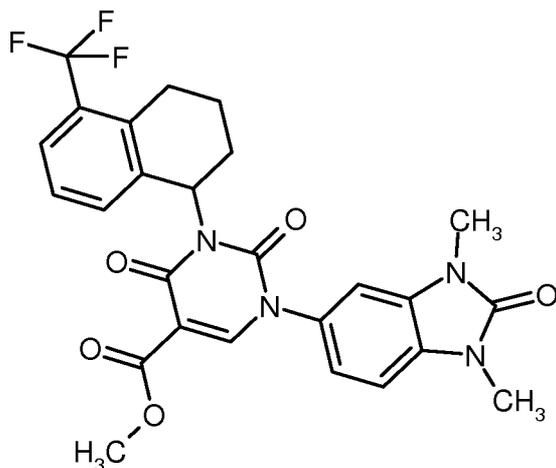
Zuerst eluierendes Enantiomer (17 mg) aus der Trennung von 45 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 278 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 31).

Chirale analytische HPLC (Methode 32): $R_t = 4.14$ min, >99 % ee.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺

Beispiel 280

Methyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 2*)



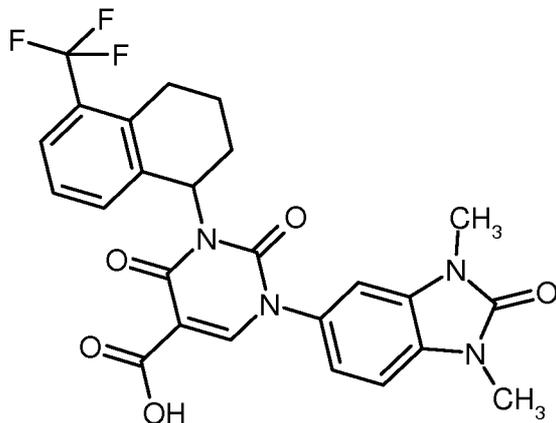
Zuletzt eluierendes Enantiomer (19 mg) aus der Trennung von 45 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 278 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 31).

Chirale analytische HPLC (Methode 32): $R_t = 4.68$ min, 98 % ee.

- 5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺

Beispiel 281

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 1*)

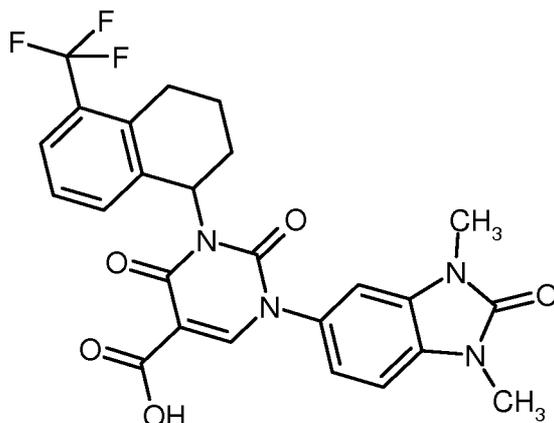


- 10 14 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 279 wurden in 1.75 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Acetonitril und Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 7 mg (48 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺

Beispiel 282

- 15 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 2*)



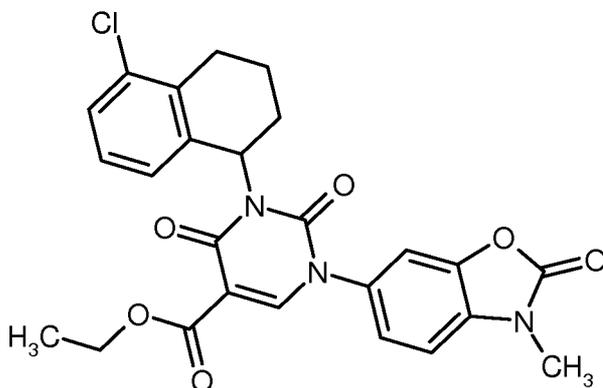
16 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 280 wurden in 2 ml eines Gemisches aus Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Acetonitril und Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 13 mg (76 % d.Th.) der Titelver-

5 bindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺

Beispiel 283

Ethyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



10

400 mg (1.21 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 28A, 265 mg (1.45 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol und 538 mg (2.05 mmol) Triphenylphosphin wurden in 5 ml THF und 10 ml DMF bei RT vorgelegt. 391 mg (1.93 mmol) DIAD wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wenig 1M

15

wässriger Salzsäure wurde das Gemisch in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 300 mg (47 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺

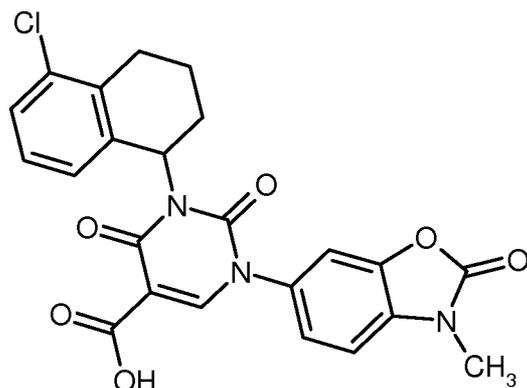
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.24 (t, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 1H), 1.93 - 2.11 (m, 2H), 2.21 - 2.42 (m, 1H), 2.51 - 2.71 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.14 (br. s., 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (t, 2H),

20

7.13 (d, 3H), 8.22 (s, 1H).

Beispiel 284

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Racemat*)



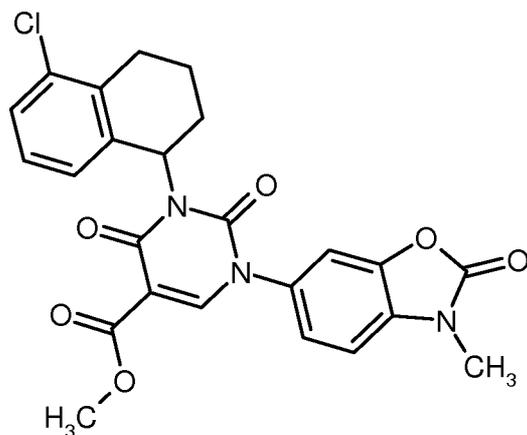
- 5 270 mg (0.54 mmol) Ethyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 283 wurden in 2 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 200 mg (79 % d.Th) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.73 - 1.90 (m, 1H), 2.03 - 2.23 (m, 2H), 2.31 - 2.51 (m, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 12.40 (br. s., 1H).

Beispiel 285

15 Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



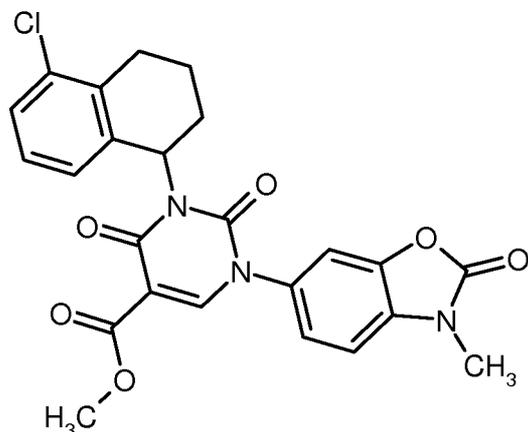
- 20 50 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 284 wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 117 μ l (1.60 mmol) Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 51 mg (90 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.42$ min; $m/z = 482$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.80 (q, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.30 - 2.50 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.06 - 6.41 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

Beispiel 286

- 5 Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*)

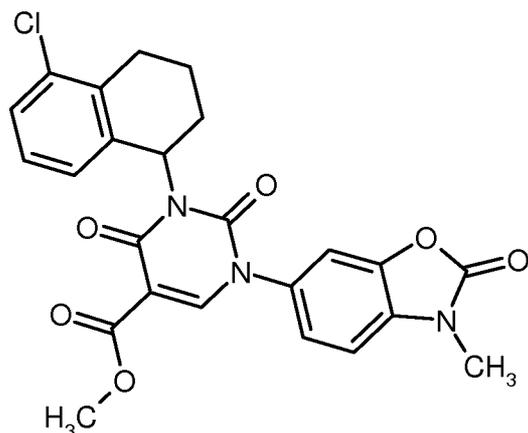


- Zuerst eluierendes Enantiomer aus der Trennung von 152 mg racemischen Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
 10 pyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 285) mittels präparativer HPLC an einer chiralen Phase (Methode 29).
 Chirale analytische HPLC (Methode 30): $R_t = 4.44$ min, >99 % ee.
 Um Lösungsmittelsverunreinigungen zu entfernen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 34 mg der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 482$ (M+H) $^+$

- 15 Beispiel 287

Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 2*)



Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der Trennung von 152 mg racemischen Methyl-3-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 285) mittels präparativer HPLC an einer chiralen Phase (Methode 29).

Chirale analytische HPLC (Methode 30): $R_t = 5.87$ min, 99 % ee.

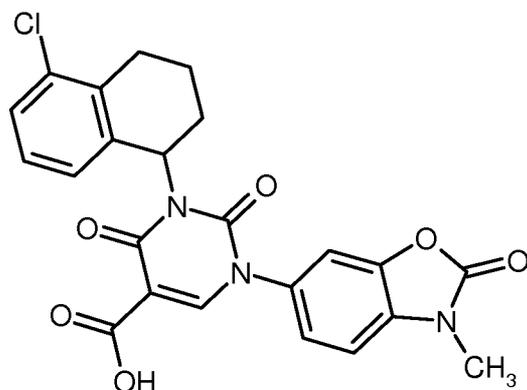
- 5 Um Lösungsmittelsverunreinigungen zu entfernen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 27 mg der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 482$ (M+H)⁺

Beispiel 288

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-

- 10 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 1*)



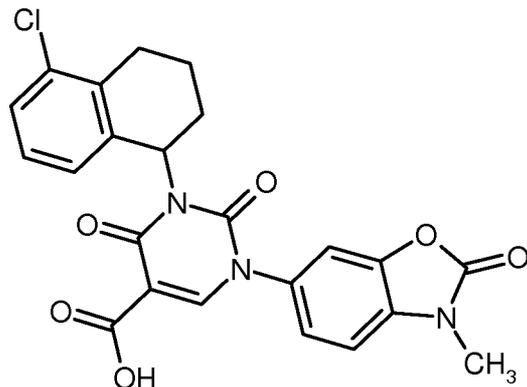
32 mg (66 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 286 wurden in 2 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde einrotiert, in Acetonitril und Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 33 mg (92 % rein, 97 % d.Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

Beispiel 289

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 2*)

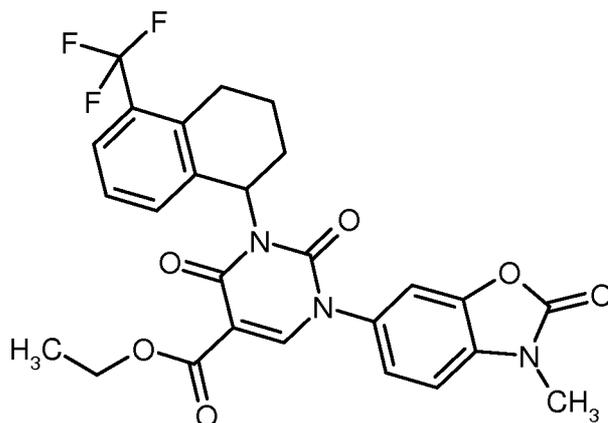


- 20 25 mg (0.052 mmol) der Verbindung aus Beispiel 287 wurden in 1.6 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 (v/v) 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Acetonitril und Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 24 mg (93 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

Beispiel 290

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



5

217 mg (0.66 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 28A), 170 mg (0.79 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol und 292 mg (1.11 mmol) Triphenylphosphin wurden in 3 ml THF und 6 ml DMF bei RT vorgelegt. 212 mg (1.05 mmol) DIAD wurden zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wenig 1M wässriger Salzsäure wurde das Gemisch in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 114 mg (33 % d.Th.) der Titelverbindung.

10

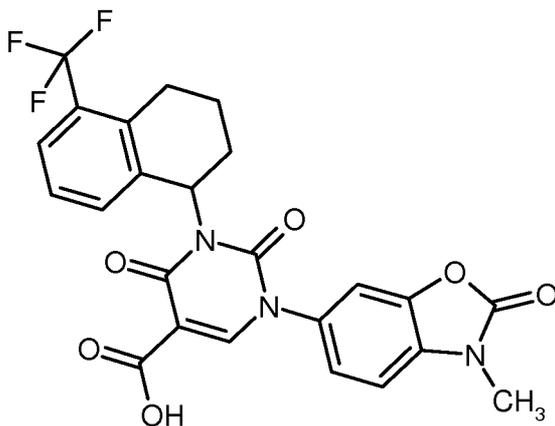
LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.24 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 2.21- 2.39 (d, 1H), 2.73 - 2.91 (d, 1H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.19 (br. s., 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 - 7.20 (m, 4H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

15

Beispiel 291

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Racemat*)



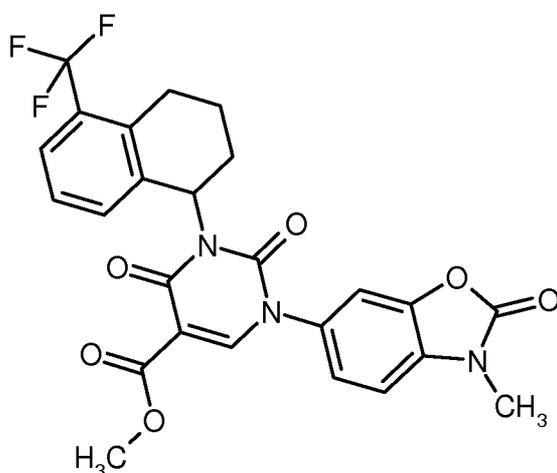
95 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 290 wurden mit 2 ml konz. Salzsäure und 4 ml Eisessig 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit 5 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 83 mg (92 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.65 - 1.81 (m, 1H), 2.01 - 2.17 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 1H), 2.76 - 2.92 (m, 1H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04 - 7.22 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.30 (br. s, 1H).

Beispiel 292

- 10 Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)

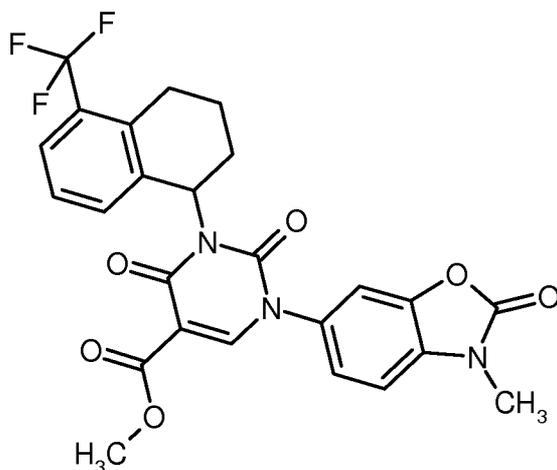


- 15 60 mg (0.12 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 291 wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 131 μ l (1.80 mmol) Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 7 h bei Rückflusstemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 60 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung in 79 % Reinheit.

LC/MS (Methode 28): $R_t = 3.40$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺

Beispiel 293

- 20 Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*)



60 mg (0.12 mmol) racemisches Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 292 wurden in 3 ml Acetonitril und 1 ml Ethanol gelöst und auf einer Daicel Chiralpak IC-Säule mit 40 % Acetonitril und 60 % MTBE getrennt. Teilweise fand eine Umesterung zum Ethylester statt. Man erhielt als erste eluierende Fraktion 14.5 mg der Titelverbindung.

Chirale analytische HPLC (Methode 30): $R_t = 3.99$ min, 99 % ee.

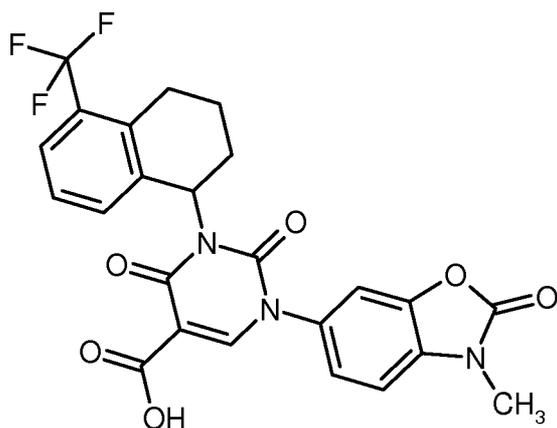
LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.64 - 1.80 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 2.23 - 2.36 (m, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.18 (br. s., 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 - 7.22 (m, 4H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).

Als zweite eluierende Fraktion wurde eine Mischung aus dem Epimer der Titelverbindung und den beiden Enantiomeren des entsprechenden Ethylesters (43 mg) erhalten. Diese Mischung wurde nicht weiter gereinigt.

Beispiel 294

15 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 1*)



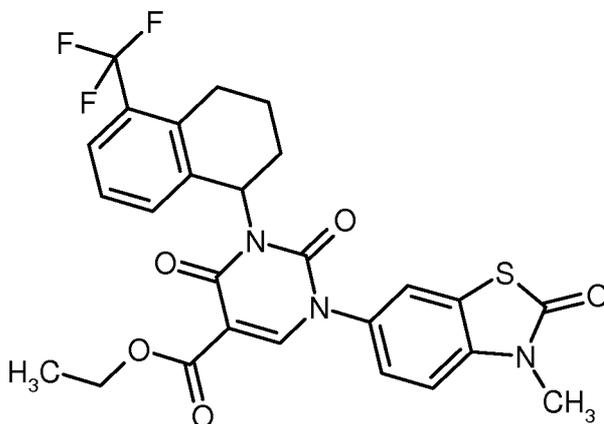
12 mg (0.02 mmol) Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 293 wurden mit 0.4 ml eines Gemisches aus Eisessig und konz. Salzsäure im Verhältnis 2:1 2 h bei Rückflusstemperatur ge-

rührt. Das Gemisch wurde eingengt, der Rückstand in Acetonitril/Wasser gelöst und anschließend lyophilisiert. Man erhielt 11 mg (91 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺

Beispiel 295

- 5 Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)



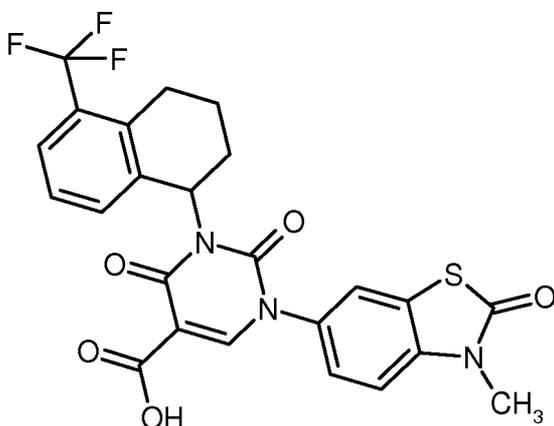
- 227 mg (0.66 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 31A), 170 mg (0.79 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol und 292.2 mg (1.11 mmol) Triphenylphosphin wurden in 3 ml THF und 6 ml DMF bei RT vorgelegt. 206 μ l (1.05 mmol) DIAD wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wenig 1M wässriger Salzsäure wurde das Gemisch in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 15) getrennt. Man erhielt 196 mg (52 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 546$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.99 - 2.11 (m, 2H), 2.23 - 2.38 (m, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.15 - 7.28 (m, 1H), 7.29 - 7.46 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

Beispiel 296

- 20 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Racemat*)



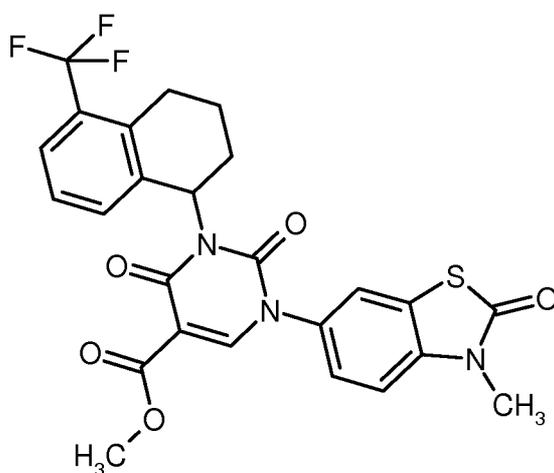
120 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 295 wurden in 2 ml Eisessig und 4 ml konz. Salzsäure 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit 5 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 15) gereinigt. Man erhielt 85 mg (78 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 1.74 - 1.90 (m, 1H), 2.10 – 2.25 (m, 2H), 2.40 (q, 1H), 2.83 - 2.99 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 7.52 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.38 (br. s, 1H).

Beispiel 297

- 10 Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Racemat*)

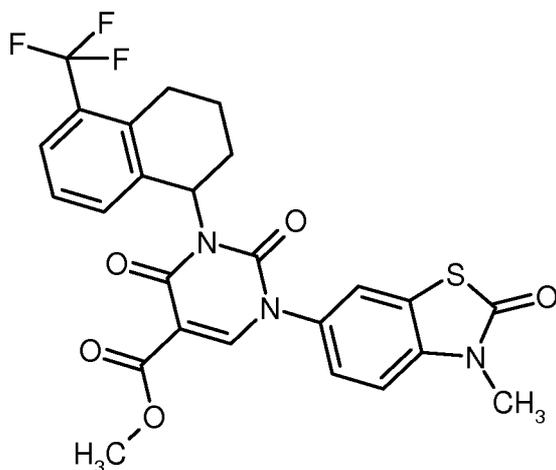


- 15 70 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 296 wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 148 μ l (2.03 mmol) Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 7 h bei Rückflusstemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 70 mg der Titelverbindung in 75 % Reinheit (72 % d.Th.).

LC/MS (Methode 28): $R_t = 3.59$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺

Beispiel 298

Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 1*)



Zuerst eluierendes Enantiomer (24 mg) aus der Trennung von 70 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 297 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 33).

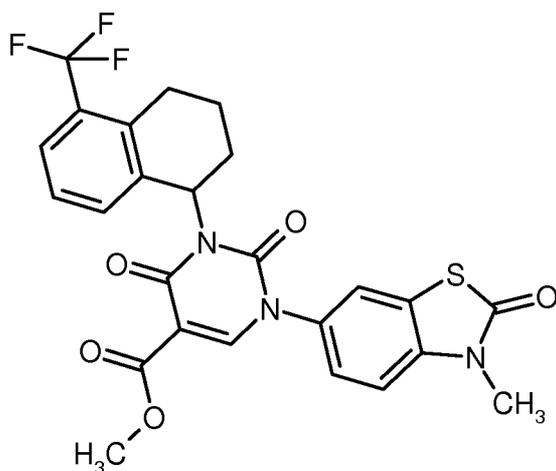
Chirale analytische HPLC (Methode 34): $R_t = 6.03$ min, 99 % ee.

- 5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.72 - 1.88 (m, 1H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.47 (m, 1H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 3.01 - 3.14 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.18 - 6.37 (m, 1H), 7.05 - 7.37 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 8.34 (s, 1H).

Beispiel 299

- 10 Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (*Enantiomer 2*)



Zuletzt eluierendes Enantiomer (29 mg) aus der Trennung von 70 mg der racemischen Substanz aus Beispiel 297 mittels präparativen HPLC an einer chiralen Phase (Methode 33).

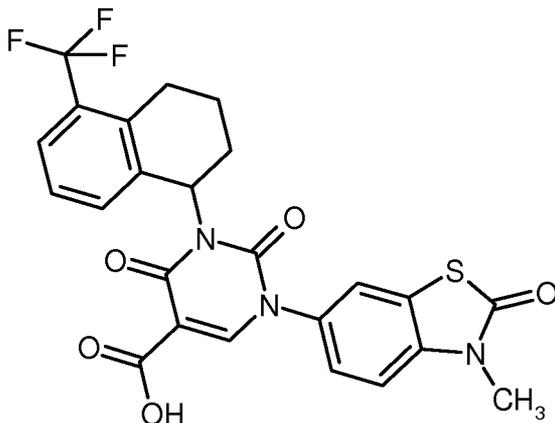
- 15 Chirale analytische HPLC (Methode 34): $R_t = 7.37$ min 99 % ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.71 - 1.87 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.46 (m, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 1H), 3.01 - 3.12 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.28 (br. s., 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.57 (m, 2H), 8.34 (s, 1H).

Beispiel 300

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 1*)



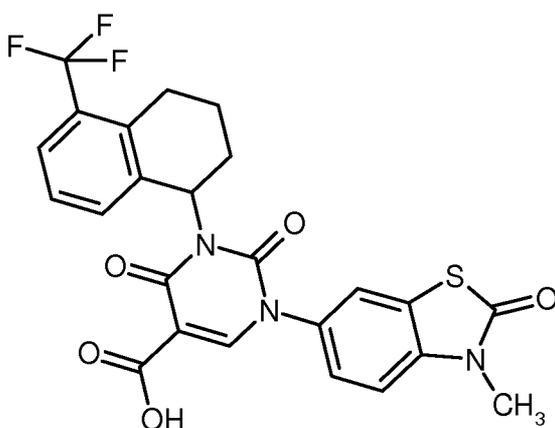
- 5 22 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 298 wurden mit 2 ml Eisessig/ konz. Salzsäure im Verhältnis 2:1 (v/v) 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Acetonitril/Wasser gelöst und anschließend lyophilisiert. Man erhielt 16 mg (75 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.74 - 1.90 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 2H), 2.31 - 2.46 (m, 1H), 2.84 - 3.00 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.38 (br.s, 1H).

Beispiel 301

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (*Enantiomer 2*)

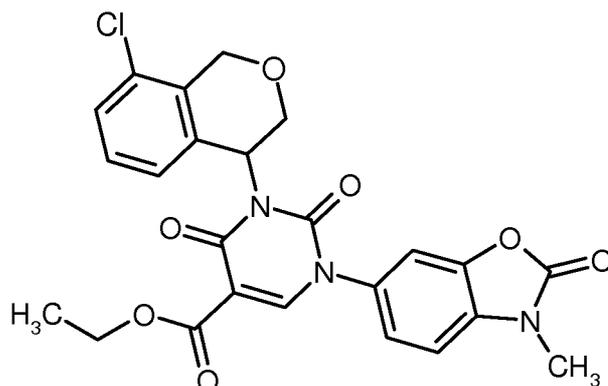


27 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 299 wurden in 2.5 ml Eisessig/konz. Salzsäure 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in Acetonitril/Wasser gelöst und lyophilisiert. Man erhielt 22 mg (81 % d.Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺

Beispiel 302

Ethyl-3-(8-chlor-3,4-dihydro-1H-isochromen-4-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (Racemat)



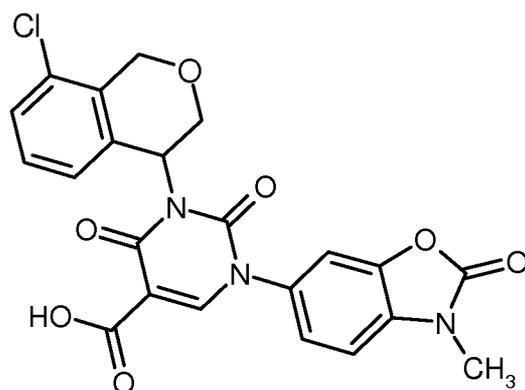
- 5 Unter Argon wurden 149.5 mg (0.45 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 28A, 100.0 mg (0.54 mmol) 8-Chlor-3,4-dihydro-1H-isochromen-4-ol (Beispiel 120A) und 201.3 mg (0.77 mmol) Triphenylphosphin in 4.8 ml DMF und 2.4 ml THF gelöst. 146.0 mg (0.72 mmol) DIAD wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt. Nach 2 h wurden 5 ml wässrige 1M Salzsäure zugegeben und das Gemisch mittels präparativer HPLC
- 10 (Methode 15) getrennt. Man erhielt 59.0 mg (26 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 498 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.08 - 4.15 (m, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.26 - 6.38 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 4H), 8.31 (s, 1H).

Beispiel 303

- 15 3-(8-Chlor-3,4-dihydro-1H-isochromen-4-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Racemat)



- 50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 302 wurden 50 min in 6.7 ml eines Gemisches aus konz. Salzsäure / Eisessig 1:2 auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das gesamte Gemisch mittels präparativer HPLC (Methode 15) getrennt. Man erhielt 10 mg (21 % d. Th.) der Titelverbindung.
- 20

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.98 \text{ min}$; $m/z = 470 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 6.28 - 6.40 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend beschriebenen Assays gezeigt werden:

Abkürzungen:

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-Aminobenzoyl)histidylprolylphenylalanylhistidylleucyl-N ⁶ -(2,4-dinitrophenyl)lysine]
AMC	7-Amido-4-methylcumarin
BNP	brain natriuretic peptide
BSA	bovine serum albumin
CHAPS	3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonat
HEPES	N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-2-ethansulfonsäure
IC	Inhibitionskonzentration
MeOSuc	Methoxysuccinyl
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalz-Lösung
PEG	Polyethylenglykol
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/v	Gewicht zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

5

B-1. Enzymatischer Chymase-Assay

Als Enzymquelle wird rekombinante humane Chymase (exprimiert in HEK293 Zellen) oder Chymase aufgereinigt aus Hamsterzungen benutzt. Als Substrat für Chymase wird Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂ benutzt. Für den Assay werden 1 µl einer 50-fach konzentrierten Lösung von Testsubstanz in DMSO, 24 µl Enzymlösung (Verdünnung 1:80.000 human oder 1:4.000 Hamster) und 25 µl Substratlösung (finale Konzentration 10 µM) in Assaypuffer (Tris 50 mM (pH 7.5), Natriumchlorid 150 mM, BSA 0.10 %, Chaps 0.10 %, Glutathion 1 mM, EDTA 1 mM) in einer weißen 384-Loch Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) zusammengegeben. Die Reaktion wird 60 min bei 32 Grad inkubiert und die Fluoreszenz-Emission bei 465 nm nach Anregung mit 340 nm wird in einem Fluoreszenz-Reader z.B. Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Schweiz) gemessen.

15

Eine Testverbindung wird auf der gleichen Mikrotiterplatte in 10 verschiedenen Konzentrationen von 30 µM bis 1 nM in Doppelbestimmung getestet. Die Daten werden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition, alle Assaykomponenten ohne Enzym = 100 % Inhibition) und IC₅₀-Werte mit einer hauseigenen Software kalkuliert. Verbindungen im Sinne der Erfindung, die in diesem Assay getestet wurden, hemmten die Chymaseaktivität mit einem IC₅₀-Wert kleiner 10 µM.

20

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen repräsentative IC₅₀-Werte sind in den folgenden Tabellen 1 und 2 wiedergegeben:

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2

Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38

Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

Tabelle 2:

Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]	Beispiel Nr.	Hamster Chymase IC 50 [nM]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

B-2. Kontraktionsmessung an isolierten Aortenringen vom Hamster

- 5 Männliche Syrische Hamster (120-150 g) wurden mit Kohlendioxid euthanisiert. Die Aorta wurde präpariert und in eiskalten Krebs-Henseleit-Puffer gelegt. (Zusammensetzung in mmol/l: Natriumchlorid 112, Kaliumchlorid 5,9, Calciumchlorid 2,0, Magnesiumchlorid 1,2, Natriumdihydrogenphosphat 1,2, Natriumhydrogencarbonat 25, Glucose 11,5). Die Aorta wurde in 2 mm lange Ringe geschnitten, in ein Organbad gefüllt mit 5 mL Krebs-Henseleit Puffer übertragen und an einen Myographen (DMT, Dänemark) angeschlossen. Der Puffer
- 10 wurde auf 37°C gewärmt und mit 95 % Sauerstoff, 5 % Kohlendioxid begast. Um die isometrische Muskelkontraktion zu messen, wurden die Aortenringe zwischen zwei Haken montiert. Einer der Haken war mit einem Druckaufnehmer verbunden. Der zweite Haken war beweglich und erlaubte eine präzise Einstellung der Vorlast nach einem von Mulvany und Halpern beschriebenen Protokoll (Circulation Research 1977; 41:19-26).
- Vor jedem Experiment wurde die Ansprechbarkeit des Präparates durch Zugabe von kaliumhaltiger Krebs-
- 15 Henseleit-Lösung (50 mmol/l KCl) überprüft. Mit einem künstlichen Peptid Angiotensin 1-18 wurde eine Kon-

traktion der Aortenringe induziert. Das Angiotensin 1-18 wird unabhängig von ACE zu Angiotensin II umgewandelt. Anschließend wurden die Aortenringe mit der Testsubstanz 20 Min inkubiert und die Kontraktionsmessung wiederholt. Die Chymase- Inhibition wird als Reduktion der von Angiotensin 1-18 induzierten Kontraktion dargestellt.

5 **B-3. Isoprenalin-induziertes Herzfibrosemodell im Hamster**

Für die Versuche wurden männliche Syrische Hamster mit einem Körpergewicht von 130-160 g verwendet. Herzhypertrophie und Herzfibrose wurden durch eine tägliche subkutane Injektion von 20 mg/kg Isoprenalin über 7 Tage induziert. Die Testsubstanz wurde den Tieren oral 2 Stunden vor der Injektion des Isoprenalins appliziert. Kontrollgruppen wurden entsprechend mit Lösungsmitteln subkutan und oral behandelt. Am Ende des
10 Versuches wurden die Herzen entnommen, gewogen und fixiert. Das fibrotische Gewebe wurde auf den histologischen Schnitten aus den Herzen mit Hilfe der Siriusrot-Färbung markiert. Anschließend wurde die fibrotische Fläche planimetrisch bestimmt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt
15 werden:

Tablette:

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.

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

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).

25 Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft 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.

30 Einer 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 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

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:**

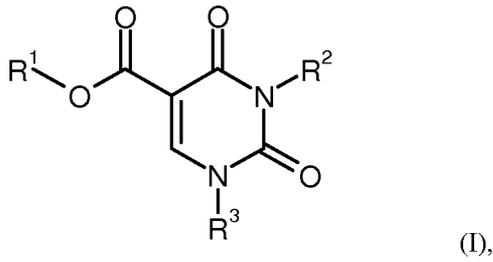
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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

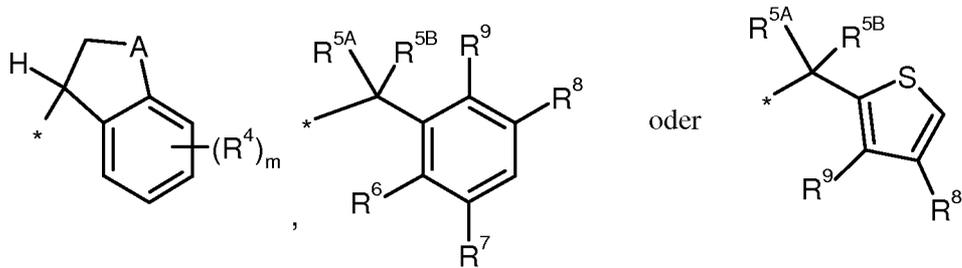
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



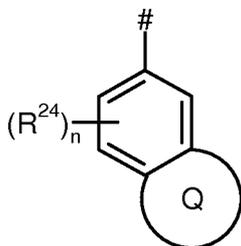
in welcher

- 5 R¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
 R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

- * für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,
 10 A für -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## oder Sauerstoff steht,
 worin
 ## für die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring steht,
 m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
 R⁴ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluor-
 15 methoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,
 R^{5A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,
 R^{5B} für Wasserstoff, Deuterium oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff oder Fluor steht,
 R⁷ für Wasserstoff oder Fluor steht,
 20 R⁸ für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Nitro steht,
 R⁹ für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Nitro oder (C₁-
 C₄)-Alkylthio steht,
 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

der Ring Q für 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, Trideuteromethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein können,

worin (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin zwei an ein Kohlenstoffatom von 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl gebundene (C₁-C₆)-Alkyl-Reste zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden können,

R²⁴ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

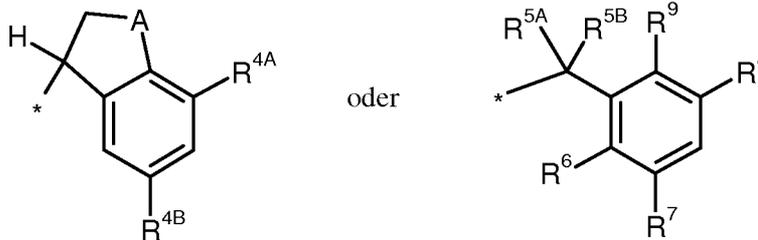
n für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## oder Sauerstoff steht,

worin

für die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring steht,

R^{4A} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

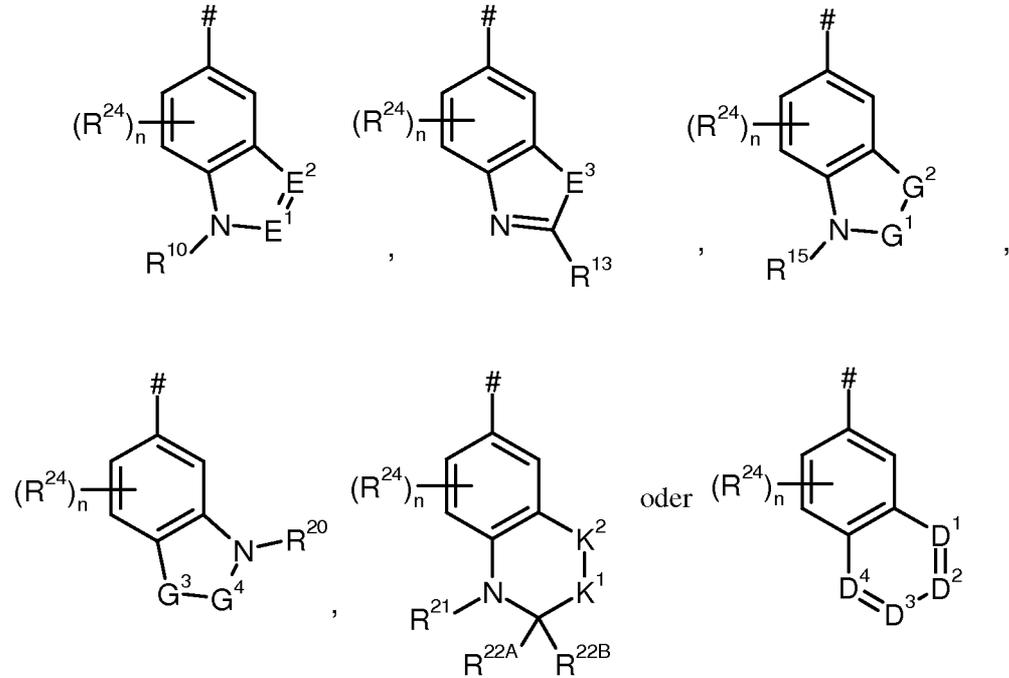
mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste R^{4A} und R^{4B} von Wasserstoff verschieden ist,

R^{5A} für Wasserstoff steht,

R^{5B} für Wasserstoff steht,

- R⁶ für Wasserstoff steht,
- R⁷ für Wasserstoff steht,
- R⁸ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,
- R⁹ für Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

5 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ oder N steht,

10 worin

R¹¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Aminocarbonyl steht,

E² für CR¹² oder N steht,

worin

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

15 E³ für NR¹⁴ oder S steht,

worin

R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

G¹ für C=O oder SO₂ steht,

G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

20 worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen

25 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

- R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht,
worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,
- G³ für CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O oder S steht,
worin
R^{18A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,
R^{18B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,
oder
R^{18A} und R^{18B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,
R¹⁹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht,
worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,
- G⁴ für CH₂, C=O oder SO₂ steht,
K¹ für CH₂ oder O steht,
K² für CH₂ oder O steht,
mit der Massgabe, dass nur eine der Gruppe K¹ und K² für O steht,
D¹, D², D³ und D⁴ unabhängig voneinander für CR²³ oder N stehen,
worin
R²³ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,
mit der Massgabe, dass maximal 2 der Gruppen D¹, D², D³ und D⁴ für N stehen,
R²⁴ für Fluor oder Methyl steht,
n für eine Zahl 0 oder 1 steht,
R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,
worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,
R¹³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,
R¹⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,
worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,
R²⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidinyl substituiert sein kann,

R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl steht,

R^{22A} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{22B} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

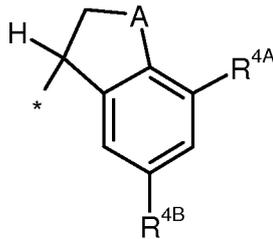
R^{22A} und R^{22B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

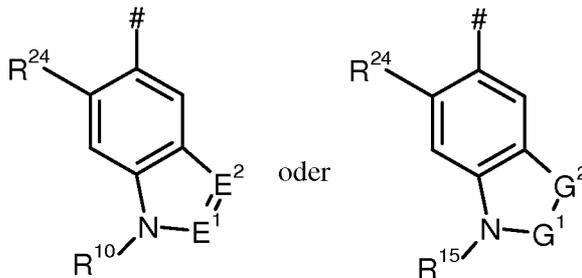
* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

A für -CH₂- steht,

R^{4A} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^{4B} für Wasserstoff steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ steht,

worin

R¹¹ für Wasserstoff steht,

E² für N steht,

G¹ für C=O steht,

G^2 für $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring bilden,

R^{17} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl steht,

worin (C_1-C_4) -Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidiny substituiert sein kann,

R^{24} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{10} für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^{15} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

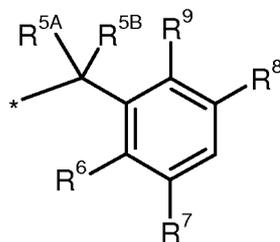
worin Methyl und Ethyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Cyclopropyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R^{5A} für Wasserstoff steht,

R^{5B} für Wasserstoff steht,

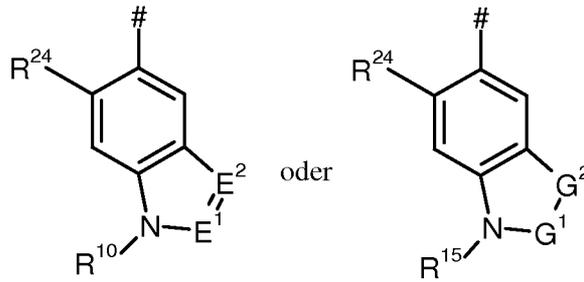
R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Fluor, Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^9 für Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

E¹ für CR¹¹ steht,

worin

R¹¹ für Wasserstoff steht,

E² für N steht,

G¹ für C=O steht,

G² für CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O oder S steht,

worin

R^{16A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{16B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{16A} und R^{16B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-Ring bilden,

R¹⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Azetidiny, Oxetanyl, Tetrahydrofuranyl und Pyrrolidiny substituiert sein kann,

R²⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

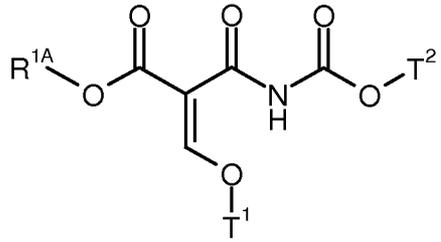
R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Cyclopropyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher
[A] eine Verbindung der Formel (II)

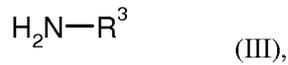


(II),

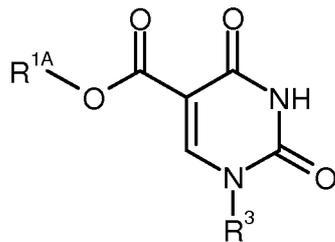
in welcher

R^{1A} für (C₁-C₄)-Alkyl steht,T¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,T² für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)

in welcher R³ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (IV)



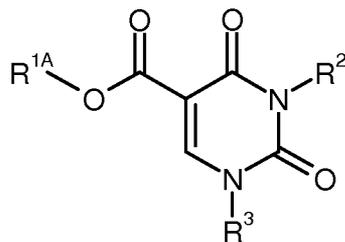
(IV),

in welcher R^{1A} und R³ jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (V)

in welcher R² die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat, und

X¹ für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, steht zu einer Verbindung der Formel (I-1)



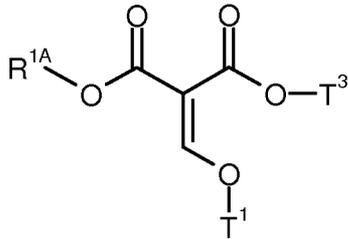
(I-1),

in welcher R^{1A}, R² und R³ jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

[B] eine Verbindung der Formel (VI)



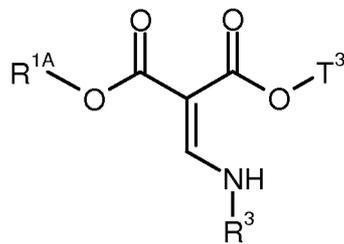
(VI),

in welcher R^{1A} und T^1 jeweils die zuvor genannten Bedeutungen haben,
und

T^3 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

5

in einem inerten Lösungsmittel oder auch ohne Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (III) in eine Verbindung der Formel (VII)



(VII),

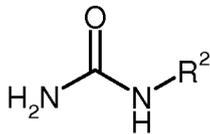
in welcher R^{1A} , R^3 und T^3 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel mit Chlorsulfonylisocyanat zu einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt und diese anschließend analog zu Verfahren [A] in eine Verbindung der Formel (I-1) überführt,

10

oder

[C] eine Verbindung der Formel (VIII)

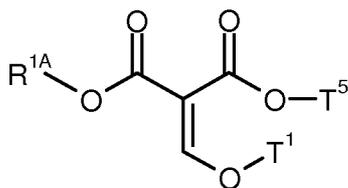


(VIII),

15

in welcher R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannte Bedeutung hat,

in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (IX)



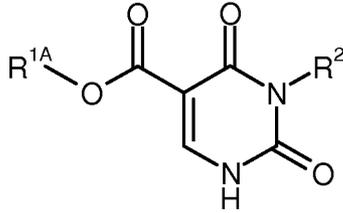
(IX),

in welcher R^{1A} und T^1 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, und

T^5 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

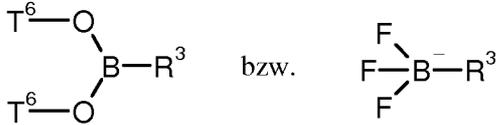
20

umsetzt und in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (X)



(X),

in welcher R^{1A} und R^2 jeweils die zuvor genannten Bedeutungen haben,
cyclisiert, und diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten
Katalysators und einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (XI)

 K^+

(XI),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

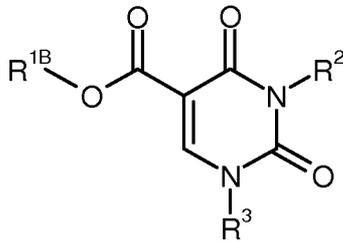
und

T^6 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl steht oder beide Reste T^6 zusammen eine $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$
-Brücke bilden,

zu einer Verbindung der Formel (I-1) umsetzt,

oder

[D] eine Verbindung der Formel (I-1) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten
Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (I-2)



(I-2),

in welcher R^2 und R^3 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben, und

R^{1B} für Wasserstoff steht,

verseift,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1) und
(I-2) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre
Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver

Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.
- 5 9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren, Diuretika, Kinase-Inhibitoren, Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, Stimulatoren und Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase und Phosphodiesterase-Inhibitoren.
- 10 10. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.
- 15 11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 7 bis 9 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/059286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D413/14	C07D401/04
	C07D417/04	C07D471/04
		A61K38/04
		C07D403/04
		C07D409/14
		C07D413/04
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D 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 practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/102384 A1 (DEGUCHI TAKASHI [JP] ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0001]; table 12; compounds I-A-93	1-11
A	----- WO 2007/150011 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DUFFY KEVIN J [US]; FITCH DUKE M [US]; J) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application page 16; claims; example 71 ----- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
13 June 2013	01/07/2013	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Härtinger, Stefan	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/059286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SAMUEL J. DANISHEFSKY ET AL: "Total synthesis of octosyl acid A. Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 110, no. 22, 1 October 1988 (1988-10-01), pages 7434-7440, XP055066600, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00230a024 page 7434; figure 3; compounds 23,24 -----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/059286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004102384	A1	27-05-2004	AU 7878201 A
			CA 2418041 A1
			CN 1471528 A
			EP 1313730 A1
			JP 2004507539 A
			US 2004102384 A1
			WO 0218378 A1

WO 2007150011	A2	27-12-2007	AR 061570 A1
			AU 2007260837 A1
			BR PI0713446 A2
			CA 2655491 A1
			CN 101505752 A
			CR 10534 A
			EA 200970050 A1
			EP 2037922 A2
			JP 2009541351 A
			KR 20090030321 A
			MA 30526 B1
			NZ 573698 A
			PE 02092008 A1
			SG 174775 A1
			TW 200815364 A
			US 2010113444 A1
			US 2013072487 A1
			WO 2007150011 A2
			ZA 200810602 A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/059286

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D413/14 C07D401/04 C07D403/04 C07D409/14 C07D413/04
 C07D417/04 C07D471/04 A61K38/04
 ADD.
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2004/102384 A1 (DEGUCHI TAKASHI [JP] ET AL) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Absatz [0001]; Tabelle 12; Verbindungen I-A-93	1-11
A	WO 2007/150011 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DUFFY KEVIN J [US]; FITCH DUKE M [US]; J) 27. Dezember 2007 (2007-12-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 16; Ansprüche; Beispiel 71	1-11
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juni 2013	01/07/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, Stefan
--	--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAMUEL J. DANISHEFSKY ET AL: "Total synthesis of octosyl acid A. Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 110, Nr. 22, 1. Oktober 1988 (1988-10-01), Seiten 7434-7440, XP055066600, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00230a024 Seite 7434; Abbildung 3; Verbindungen 23,24</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/059286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004102384	A1	27-05-2004	
		AU 7878201 A	13-03-2002
		CA 2418041 A1	07-03-2002
		CN 1471528 A	28-01-2004
		EP 1313730 A1	28-05-2003
		JP 2004507539 A	11-03-2004
		US 2004102384 A1	27-05-2004
		WO 0218378 A1	07-03-2002

WO 2007150011	A2	27-12-2007	
		AR 061570 A1	03-09-2008
		AU 2007260837 A1	27-12-2007
		BR PI0713446 A2	06-03-2012
		CA 2655491 A1	27-12-2007
		CN 101505752 A	12-08-2009
		CR 10534 A	20-03-2009
		EA 200970050 A1	30-06-2009
		EP 2037922 A2	25-03-2009
		JP 2009541351 A	26-11-2009
		KR 20090030321 A	24-03-2009
		MA 30526 B1	01-06-2009
		NZ 573698 A	24-02-2012
		PE 02092008 A1	15-05-2008
		SG 174775 A1	28-10-2011
		TW 200815364 A	01-04-2008
		US 2010113444 A1	06-05-2010
		US 2013072487 A1	21-03-2013
		WO 2007150011 A2	27-12-2007
		ZA 200810602 A	27-10-2010
