

(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. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/12169 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 235/80**,
235/24, 275/36, C07D 295/027, 307/52, 307/14, 223/10,
213/38, 211/58, C07C 233/25, C07D 333/38, C07C
233/75, 233/74, C07D 311/24, A61P 5/16

KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am Acker 23, 42113
Wuppertal (DE). **FAESTE, Christiane** [DE/DE]; Zwirn-
erweg 15, 42781 Haan (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08477

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2001 (23.07.2001)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 38 007.7 4. August 2000 (04.08.2000) DE

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HANING, Hel-
mut** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).
PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstrasse 19,
42103 Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Gunter** [DE/DE];
Pahlkestrasse 63, 42115 Wuppertal (DE). **WOLTERING,
Michael** [DE/DE]; Am Falkenberg 151, 42113 Mün-
ster (DE). **BISCHOFF, Hilmar** [DE/DE]; Am Rohm
78, 42113 Wuppertal (DE). **VÖHRINGER, Verena**
[DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

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

(54) Title: AMINO DIPHENYL ETHERS AND AMIDO DIPHENYL ETHERS

(54) Bezeichnung: AMINO- UND AMIDO-DIPHENYLETHER

(57) Abstract: The invention relates to novel amino diphenyl ethers and amido diphenyl ethers, to methods for the production thereof, and to their use in medicaments, especially for the indications of arteriosclerosis and hypercholesterolemia.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Amino- und Amido-Diphenylether, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere für die Indikationen Arteriosklerose und Hypercholesterolemie.



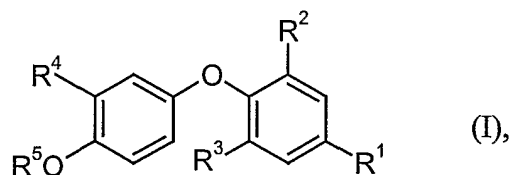
WO 02/12169 A1

Amino- und Amido-Diphenylether

Die Erfindung betrifft neue Amino- und Amido-Diphenylether, Verfahren zur ihrer
 5 Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere für die Indikatio-
 nen Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.

In der europäischen Anmeldung 580 550 A (Ciba Geigy; 1994) werden Oxamsäure-
 derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen.
 10 In dieser Anmeldung wird ein in-vitro-Test beschrieben, der auf der Bindung an
 Thyroid-Hormon-Zellrezeptoren (sogenannte T₃-Nuklear-Rezeptoren) aufbaut. Als
 pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbe-
 sondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol senkende Wirkungen
 werden auch in der europäischen Anmeldung EP-A-188 351 (SKF; 1986) beschrie-
 15 ben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

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



20 worin

R¹ für Nitro, Amino, Acetamido oder für eine Gruppe der Formel
 -NH-CO-CO-A oder -NH-CH₂-CO-A steht,

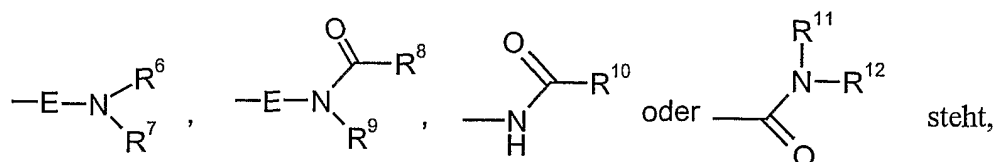
25 worin

A Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy darstellt,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder Trifluor-methyl bedeuten,

R^4 für eine Gruppe der Formel

5



worin

10

E für gradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_4)-Alkyl steht,

15

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_{10})-Alkyl, dass ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C_1 - C_6)-Alkylamino, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonylamino, Aminocarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy-carbonyl, oder durch (C_6 - C_{10})-Aryl oder 5 bis 6-gliedriges gesättigtes oder aromatisches Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe, N, O und/oder S, wobei Aryl und Heterocyclyl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C_1 - C_4)-Alkyl, Aminocarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkanoylamido oder Halogen substituiert sind, substituiert sein kann,

20

25

für (C_6 - C_{10})-Aryl oder (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, die durch (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Oxo oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

5

oder

10

R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält,

15

R⁸ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy steht,

20

R⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein und das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl oder Pyridyl steht,

25

wobei sowohl die in R⁸ als auch die in R⁹ genannten aromatischen Ringsysteme jeweils unabhängig voneinander ihrerseits durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder Amino substituiert sein können,

oder

30

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom und der Carbonylgruppe, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Hetero-

cyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält,

- 5 R¹⁰ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,
- 10 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,
- 15 für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,
- oder
- 20 für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,
- oder
- 25 eine Gruppe der Formel -OR¹³ oder NR¹⁴R¹⁵ bedeutet,
- worin
- 30 R¹³ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,
- und

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

5

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel -NR¹⁶R¹⁷, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl das bis zu 3 Heteroatome, ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

15

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

20

oder

25

für einen 5-bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein kann und gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

5

oder

gemeinsam mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

10

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

15

20

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

25

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

30

5 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein kann, stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

10 R¹¹ und R¹² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15 und

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeutet,

20 sowie deren jeweiligen Salze und Hydrate eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

25 Unter Heteroaryl soll im Rahmen der Erfindung im allgemeinen ein 5- bis 8-gliedriger aromatischer gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O verstanden werden. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl,

30 Unter Heterocyclen soll im Rahmen der Erfindung im allgemeinen ein 5- bis 8-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer gegebenenfalls

benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O verstanden werden, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl, Furan-2-yl, Furan-3-yl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

10

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

15

(C₁-C₁₅)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₃)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20

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

25

(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

30

(C₂-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für geradkettigen oder verzweigtes Alkenyl mit 1 bis 3 Doppelbindungen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise

1 oder 2 Doppelbindungen und 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 Doppelbindung und 2 oder 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind: Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-enyl, But-2-enyl, Buta-1,2-dienyl, Buta-1,3-dienyl,

5

(C₁-C₆)-Monoalkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylaminorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert. Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

10

(C₁-C₆)-Dialkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Dialkylaminorest, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Beispielsweise seien genannt: Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, n-Hexyl-i-pentylamino. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

15

20

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylaminorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylaminorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert. Butoxycarbonylamino, n-Pentoxycarbonylamino und n-Hexoxycarbonylamino. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

25

(C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-

30

zweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

5

(C₁-C₆)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

10

(C₁-C₄)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl.

15

(C₁-C₄)-Alkanoylamido steht im Rahmen der Erfindung für einen Rest der Formel



20

worin die Gruppierung Alk-CO- einen (C₁-C₄)-Alkanoylrest wie oben definiert darstellt.

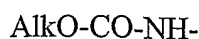
Amino steht im Rahmen der Erfindung für die NH₂-Gruppen.

25

Aminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für die Gruppe H₂NCO-.

(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für einen Rest der Formel

30



worin die Gruppierung AlkO-CO- für einen (C₁C₄)-Alkoxycarbonyl-Rest wie oben definiert steht.

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

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

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

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

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon-
25 oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Ethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin Arginin, Lysin, Ethylen-
diamin oder 2-Phenylethylamin.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R^1 für Acetamido oder für eine Gruppe der Formel $-NH-CO-CO-A$ oder $-NH-CH_2-CO-A$ steht,

worin

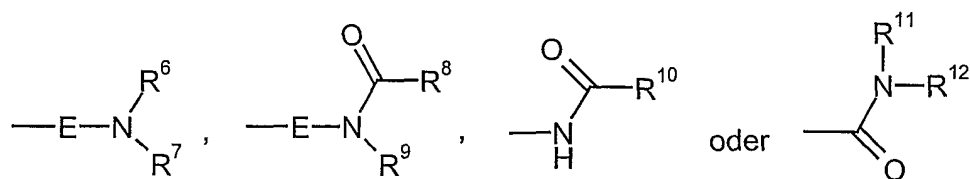
20

A Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy darstellt,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Halogen, Methyl oder Trifluormethyl bedeuten,

25

R^4 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

E für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

5

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

10

für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, das ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, 5- bis 6-gliedriges gesättigtes oder aromatisches Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder durch (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido oder Halogen substituiert ist, substituiert sein kann,

15

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

20

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, stehen,

25

R⁸ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkylmethyl oder Phenyl steht,

- 5 R^9 geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_8)-Alkyl, dessen Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein und das durch Phenyl substituiert sein kann, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl oder Phenyl, das durch Halogen, Trifluormethyl oder (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,
- 10 R^{10} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_{10})-Alkyl, das durch (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1 - C_3)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein können,
- 15 für (C_3 - C_8)-Cycloalkyl oder für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert sein kann,
- 20 oder
- für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannelierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,
- 25 oder
- eine Gruppe der Formel $-OR^{13}$ oder $-NR^{14}R^{15}$ bedeutet,
- 30 worin
- R^{13} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl steht, und

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

5 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1 - C_4)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist,

10 für (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, das durch (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

15 für Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl stehen,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist,

oder

25 für (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, das durch (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sein kann, stehen,

und

30 R^5 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkanoyl bedeutet,

sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

Besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

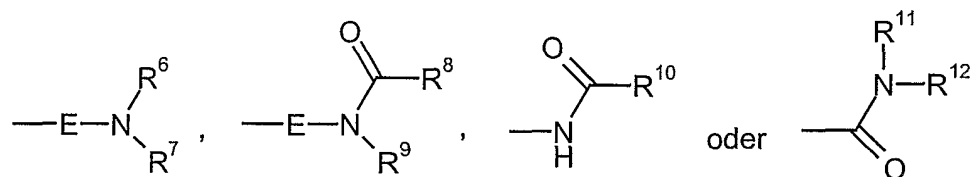
5

R^1 für eine Gruppe der Formel $-NH-CO-COOH$ oder $-NH-CH_2-COOH$ steht,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl bedeuten,

10

R^4 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl, das durch (C_5-C_8) -Cycloalkyl, Pyridyl, Furyl, Tetrahydrofuryl oder ein- bis dreifach durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,
 oder das durch Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Aminocarbonyl oder Acetamido substituiert ist,

20

für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

25

oder

für Pyrrolidiny1 oder Piperidiny1, die jeweils ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, stehen,

5 R^8 für geradkettiges (C_1-C_7) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkylmethyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Phenyl steht,

R^9 geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder Phenyl, das durch Chlor oder Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

10 R^{10} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_4) -Alkyl, das durch (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor oder (C_1-C_3) -Alkyl substituiert sein können,

oder

20 für Biphenyl, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyranyl oder 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyranyl steht,

oder

eine Gruppe der Formel $-NR^{14}R^{15}$ darstellt,

25

worin

R^{14} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_3) -Alkyl bedeutet,

30

und

R¹⁵ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

5

oder

für Naphthyl, Biphenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

10

R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

und

15

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

oder

20

für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die durch (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein können, steht,

und

25

R⁵ (C₁-C₄)-Alkyl oder insbesondere Wasserstoff bedeutet,

sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

30

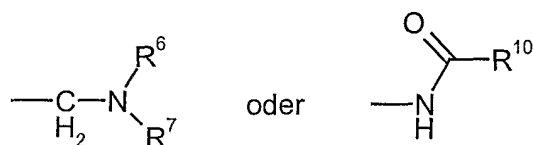
Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ für eine Gruppe der Formel -NH-CO-COOH oder -NH-CH₂-COOH steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl bedeuten,

5

R⁴ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

15

für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Aminocarbonyl oder Acetamido substituiert ist, durch (C₅-C₈)-Cycloalkyl, Pyridyl, Furyl, Tetrahydrofuryl oder ein- bis dreifach durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

20

für (C₅-C₈)-Cycloalkyl, das durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

oder

25

für Pyrrolidinyll oder Piperidinyll, die jeweils ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, stehen,

und

5 R¹⁰ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, das durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor oder (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein können

oder

10 für Biphenyl, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyranyl oder 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyranyl steht,

und

15 R⁵ Wasserstoff bedeutet,
sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin E für Methylen steht.

20 Besonders bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen, in denen R⁵ für Wasserstoff steht.

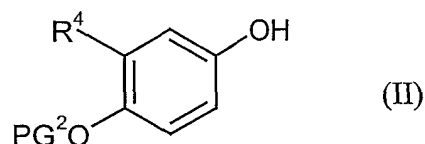
25 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

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

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

(A) Verbindungen der Formel (II)

5



worin

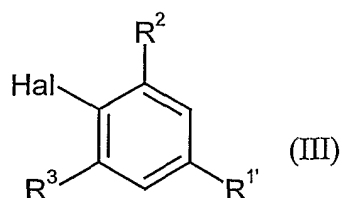
PG² für eine Hydroxyschutzgruppe oder ein für die Festphasensynthese geeignetes Harz bedeutet und

10

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

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

15



worin

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

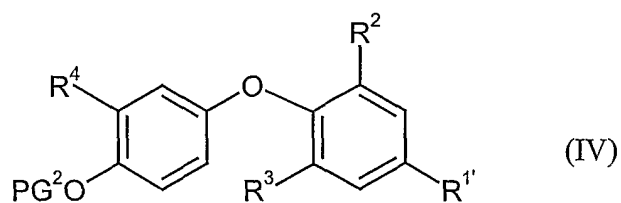
20

R¹' für eine geeignete Gruppe aus dem Bedeutungsumfang von R¹, vorzugsweise für die NO₂-Gruppe steht und

Hal für Chlor oder Fluor steht

25

zu Verbindungen der Formel (IV)



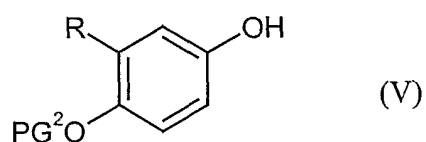
worin

R¹', R², R³, R⁴ und PG² die oben angegebene Bedeutung haben,

5

umsetzt, oder

(B) Verbindungen der Formel (V)



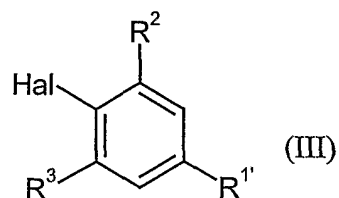
10

worin

PG² die oben angegebene Bedeutung hat und

15 R für eine geeignete Vorstufe der Gruppe R⁴, vorzugsweise für CHO, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder Nitro steht,

in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)

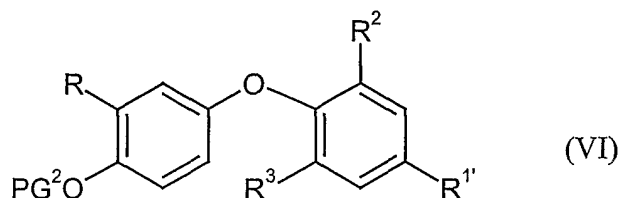


20

worin

R¹', R², Hal und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

zu einer Verbindung der Formel (VI)



worin

5

R, R¹, R², R³ und PG² die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, und diese in Verbindungen der Formel (IV) überführt, indem man den Substituenten R in geeigneter Weise in den Substituenten R⁴ überführt,

10

und dass man abschließend aus der Verbindung der Formel (IV) die Schutzgruppe PG² abspaltet und gegebenenfalls die Substituenten in geeigneter Weise mittels Standardreaktionen verändert oder derivatisiert.

15

Die Kupplungsreaktion der Verbindungen der Formeln (II) und (III) bzw. (V) und (III) werden üblicherweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Beispiele seien genannt Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Acetonitril und insbesondere Dimethylsulfoxid.

20

Als Basen eignen sich Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Natriumhydrogencarbonat und insbesondere Cs₂CO₃. Die Reaktion wird üblicherweise bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise 20 bis 60°C durchgeführt.

25

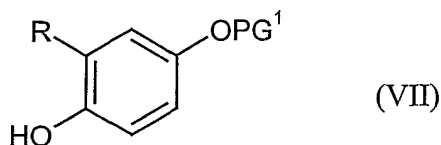
Hydroxy-Schutzgruppen sowie geeignete Bedingungen für ihre Einführung bzw. Abspaltung sind ausführlich erläutert in T. W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 2. Auflage, 1991.

Als Beispiele für Hydroxyschutzgruppen seien genannt:

- Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert.-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloroacetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxycarbonylmethyl, [2-Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl.

- Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man in Verbindungen der Formel (VII) die freie OH-Gruppe mit einer Schutzgruppe PG² schützt bzw. an ein für die Festphasensynthese geeignetes Harz anknüpft und anschließend mittels Standardreaktionen die Gruppe R in die Gruppe R⁴ überführt.



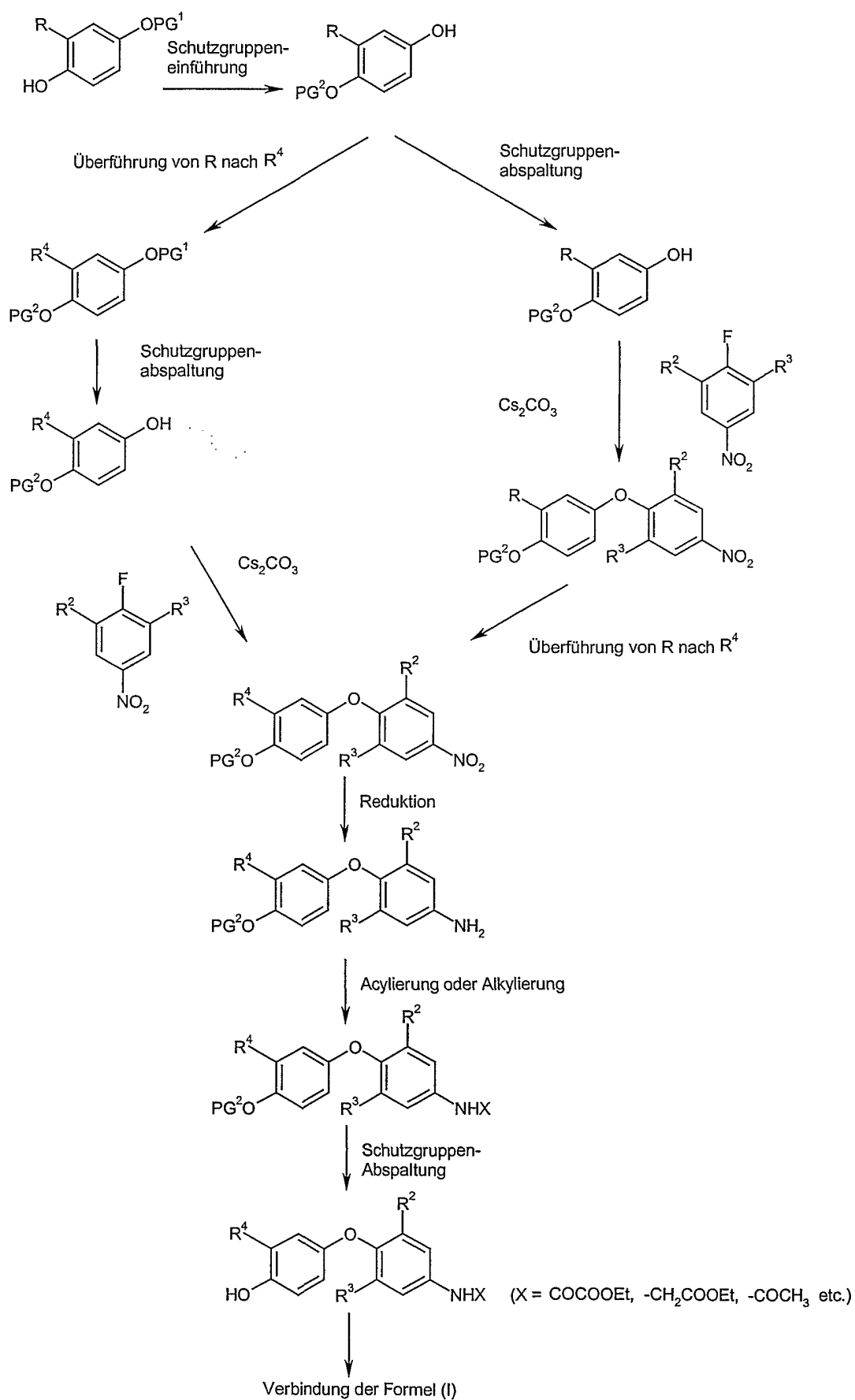
worin

R die oben angegebene Bedeutung hat und

- PG¹ für eine Hydroxy-Schutzgruppe, insbesondere Benzoyl, steht.

Analog erhält man aus Verbindungen der Formel (VII) die Verbindungen der Formel (V), indem man die Gruppe PG² einführt und anschließend selektiv die Gruppe PG¹ abspaltet.

Das Verfahren mit seinen beiden Varianten wird beispielhaft durch das folgende Schema erläutert:



- Das gesamte Verfahren kann auch als Festphasen-Synthese durchgeführt werden. In diesem Fall wird die Verbindung der Formel (VII) über ihre freie OH-Gruppe an ein geeignetes Harz angeknüpft, wobei in der vorhergehenden Erläuterung der Synthese PG² für das entsprechende Harz steht. Die weiteren Reaktionen werden an fester Phase durchgeführt und die erhaltene Verbindung wird abschließend vom Harz abgespalten. Sofern Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden sollen, in denen R⁵ nicht für Wasserstoff steht, so kann die erhaltene Verbindung weiter modifiziert werden.
- 10 Festphasen-Synthese sowie die Anknüpfung und die Abspaltung von dem Harz sind geläufige Standardtechniken. Als ein Beispiel aus der umfangreichen Literatur sei auf den Artikel "Linkers für Solid Phase Organic Synthesis, Ian W. James, Tetrahedron 55 (1999), 4855 - 4946" verwiesen.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity), Herzarrythmien und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.
- 20
- 25 Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.
- Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.
- 30

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung des Glaukoms einsetzen.

5

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

10

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

15

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

25

30

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

5

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

10

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

15

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

20

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den bekannten und im folgenden beschriebenen T 3 Promoter Assay- Zelltest prüfen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

25

Abkürzungsverzeichnis

DMF	Dimethylformamid
DIEA	Ethyl-diisopropylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid

30

	TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
	DCM	Dichlormethan
	TFA	Trifluoressigsäure
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
5	RP	Reversed Phase
	RT	Raumtemperatur
	ESI	Elektrospray-Ionisation

T 3 Promoter Assay- Zelltest

10

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2 Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon - regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE) das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8Bp Spacer besteht.

15

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine, Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren, Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (Triiodothyronine = T3, Tyroxin = T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet (siehe Tabelle 1).

20

25

Tabelle 1

Beispiel	EC ₅₀ [nM]
8	20
16	28
29	2,4
54	6,7
122	55
190	14
204	61
260	12

5 Auch in dem in folgenden beschriebenen in-vivo Test zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Serumcholesterin bei Mäusen senken:

10 Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die

15 Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer

20 Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber sie erhalten nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz.

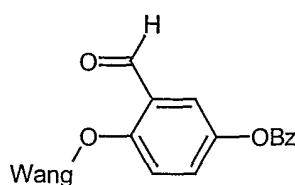
Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

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

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

Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

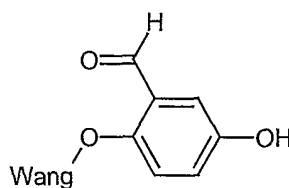
25 Anbindung von 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyd an Wang-Bromidharz



Harz 1

Wang-Bromidharz (32.0 g, 45.8 mmol, NovaBiochem) wird in Acetonitril/Dioxan (1:1, 300 ml) suspendiert, mit Diisopropylethylamin (17.7 g, 3.00 eq), Cäsiumiodid (5.94 g, 0.50 eq), 18-Krone-6 (6.05 g, 0.50 eq) und 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyd (14.4 g, 1.3 eq) [J. G. Bruno, M. N. Chang, Y. M. Choi-Sledeski, D. M. Green, D. G. McGarry, J. R. Regan, F. A. Volz, J.Org.Chem. (1997), 62, 5174-5190] versetzt und 20 h bei 55°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das erhaltene **Harz 1** wird wiederholt mit Wasser, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Bestimmung der Beladung wird eine Harzprobe mit TFA/DCM, 1:1 abgespalten. Durch quantitative HPLC wird eine Beladung von 1.35 mmol/g 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyd ermittelt.

Esterhydrolyse an fester Phase



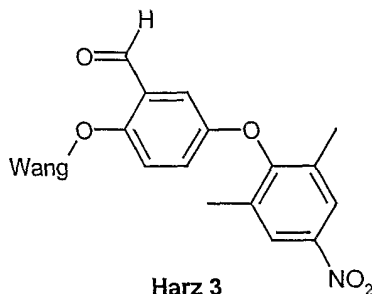
Harz 2

15

Das **Harz 1** (32.0 g) wird in Dioxan (180 ml) suspendiert, mit einer Lösung von KOH (5.13 g, 2 eq) in Methanol (60 ml) versetzt und bei Raumtemperatur 15 Minuten geschüttelt. Das erhaltene **Harz 2** wird filtriert und wiederholt mit Methanol, Wasser, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

20

Bildung des Phenylethers an fester Phase



Das **Harz 2** (32 g) wird in DMSO (300 ml) suspendiert, mit Cs₂CO₃ (29.8 g, 2 eq),
 5 18-Krone-6 (12.1 g, 1 eq) und 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (11.6 g, 1.5 eq) bei
 40°C 1 h umgesetzt. Anschließend wird das Harz wiederholt mit Wasser/DMF (1:1),
 Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

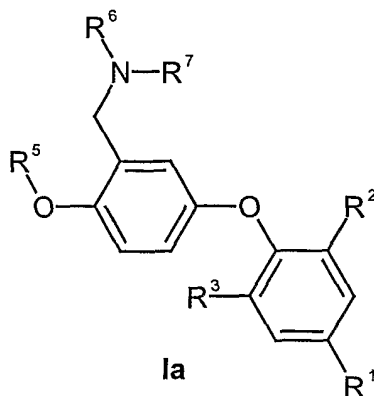
Herstellung einer Bibliothek Ia

10

Diese und die folgenden Bibliotheken werden in MiniKans (IRORI) nach der Mix
 und Split Methode hergestellt [K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A.
 Senyei, M. P. Nova, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1995), 35, 2289-2290].

15

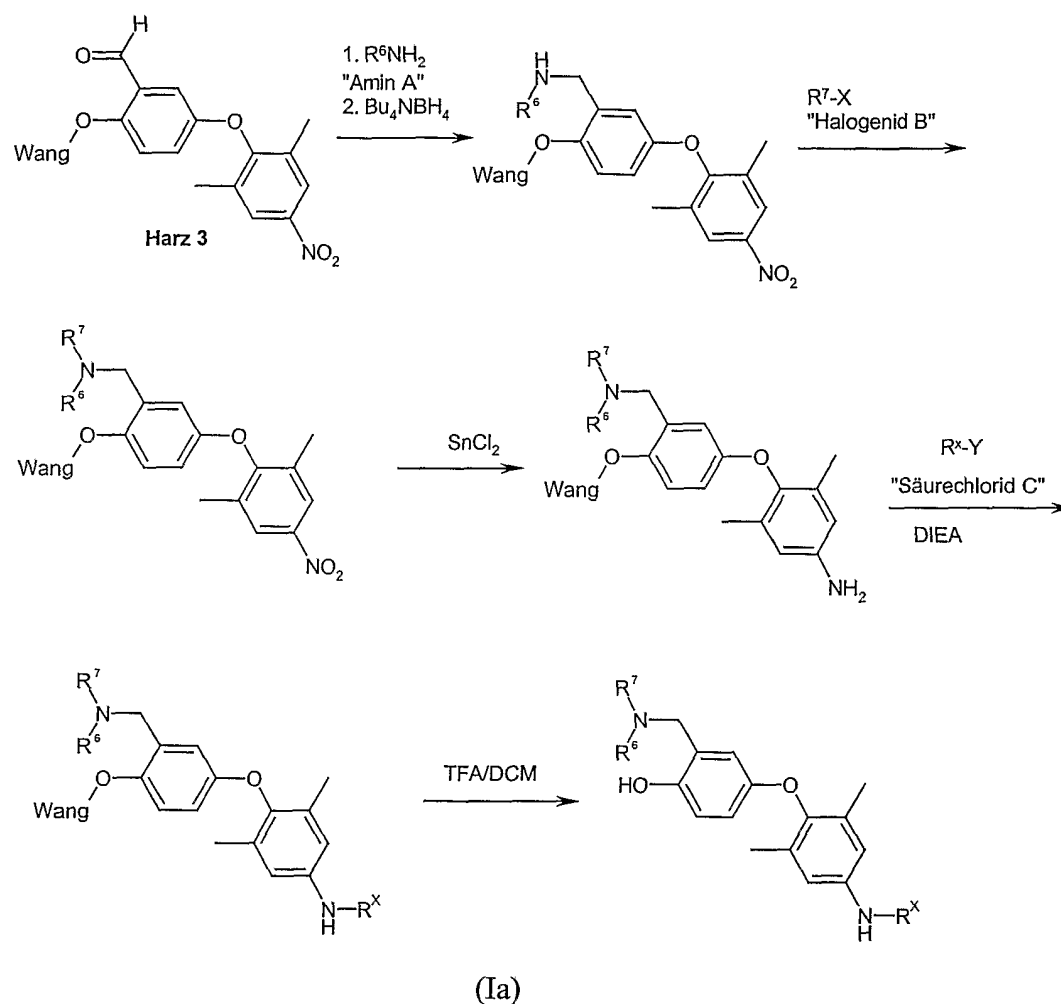
Die Herstellung der Bibliothek **Ia** ist beispielhaft in Schema 1 dargestellt.



Harz 3 wird als Suspension in DCM/DMF, 2:1 in IRORI-MiniKans eingeschlämmt (jeweils etwa 120 mg/Kan) und wiederholt mit DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

- 5 Das so kompartmentierte Harz wird in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM/Trimethylorthoformiat (1:1) suspendiert, mit jeweils einem Amin, (5 eq, „Amin A“) bei Raumtemperatur versetzt und 18 h geschüttelt. Das Harz wird in den getrennten Reaktionsgefäßen mehrmals mit DMF gewaschen, in DMF suspendiert und bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumborhydrid (2 eq) versetzt. Nach
- 10 5 Minuten Schütteln bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf -40°C gekühlt, mit Eisessig (100 eq) versetzt und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Das Harz wird wiederholt mit Wasser, Methanol, DCM/10 %DIEA, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird wieder in getrennten Reaktionsgefäßen in Dioxan suspendiert, mit DIEA (20 eq), Tetrabutylammoniumiodid (2
- 15 eq) und Alkyl- bzw. Benzylhalogeniden (jeweils 10 eq, „Halogenid B“) versetzt und 18 h bei 70°C gerührt. Zur Synthese von sekundären Aminen ($\text{R}^7 = \text{H}$) wird das Harz anstelle der Alkylierung in Dioxan/2 Propanol, 3/1 suspendiert, mit Triethylamin (2 eq) und Pyrokohlensäure-bis-tert.-butylester (10 eq) versetzt und 2 h bei RT geschüttelt.
- 20 Das Harz wird wieder filtriert und wiederholt mit Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMF/Wasser, 9:2 suspendiert, mit Zinn-II-chloriddihydrat (5 eq) versetzt, 2 Stunden bei 60°C reagiert und wiederholt mit Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen. Die
- 25 Harzkompartimente werden wieder auf getrennte Reaktionsgefäße verteilt, in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und verschiedenen Säurechloriden oder Chlorameisensäureestern (jeweils 5 eq, „Säurechlorid C“) bei Raumtemperatur 18 h umgesetzt. Analog wird das Harz in einem Reaktionsgefäß mit Bromessigsäureethylester (5 eq) über Nacht bei 40°C umgesetzt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, DMF, Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und
- 30 getrocknet. Die Produkte werden anschließend mit TFA/Dichlormethan (1:1) von der

festen Phase gespalten, das Harz wird abfiltriert und die Reaktionslösungen werden eingedampft, um einen Satz von Aminen **1a** zu erhalten.



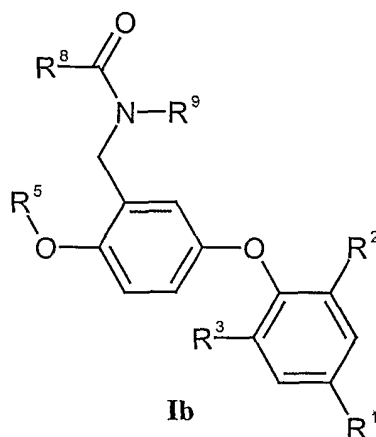
5

R^X entspricht einem Rest der Form CH_3CO- , $C_2H_5OOCCH_2-$ oder C_2H_5OOCO- , Y entspricht einer sinnvollen Abgangsgruppe wie z. B. Cl, Br.

10

Schema 1

Herstellung einer Bibliothek Ib

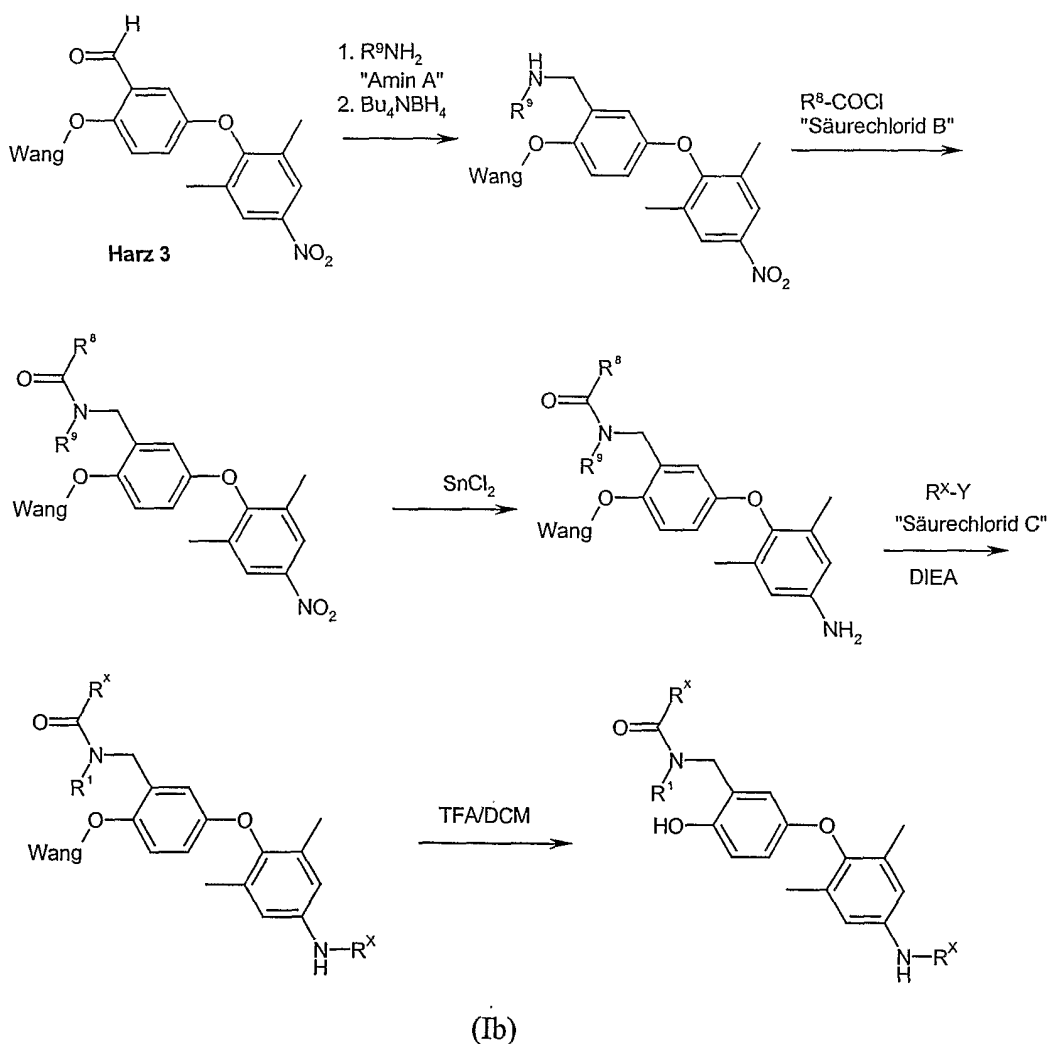


Die Herstellung der Bibliothek **Ib** ist beispielhaft in Schema 2 dargestellt.

- 5 **Harz 3** wird als Suspension in DCM/DMF, 2:1 in IRORI-MiniKans eingeschlämmt (jeweils etwa 120 mg/Kan) und wiederholt mit DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Das so kompartimentierte Harz wird in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM/Tri-
 10 methylorthoformiat (1:1) suspendiert, mit jeweils einem Amin (5 eq, „Amin A“) bei Raumtemperatur versetzt und 18 h geschüttelt. Das Harz wird in den getrennten Reaktionsgefäßen mehrmals mit DMF gewaschen, in DMF suspendiert und bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumborhydrid (2 eq) versetzt. Nach 5 Minuten
 15 Schütteln bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf -40°C gekühlt, mit Eisessig (100 eq) versetzt und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Das Harz wird wiederholt mit 20 % Eisessig in Methanol, Wasser, DMF, 10 % Triethylmanin in DCM, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird wieder in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq), und jeweils einem Säurechlorid (5 eq, „Säurechlorid B“) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur
 20 geschüttelt. Das Harz wird filtriert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMF/Wasser, 9:2 suspendiert, mit Zinn-II-chloriddihydrat (5 eq) versetzt, 4 Stunden bei 40°C reagiert und wiederholt mit Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen. Die Harzkompartimente werden wieder auf getrennte Reaktionsgefäße verteilt, in DCM suspendiert,

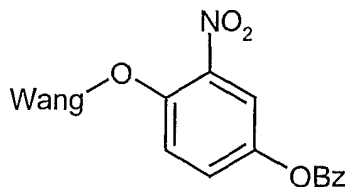
mit DIEA (10 eq) und jeweils einem Säurechlorid oder Chlorameisensäureester (5 eq, „Säurechlorid C“) bei Raumtemperatur 18 h umgesetzt. Analog wird das Harz in einem Reaktionsgefäß mit Bromessigsäureethylester (5 eq) über Nacht bei 40°C umgesetzt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, DMF, Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte werden anschließend mit TFA/Dichlormethan (1:1) von der festen Phase gespalten, das Harz wird abfiltriert und die Reaktionslösungen werden eingedampft, um einen Satz von Amiden **Ib** zu erhalten.



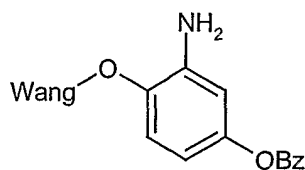
R^X entspricht einem Rest der Form CH_3CO- , $C_2H_5OOCCH_2-$ oder $C_2H_5OOCCO-$, Y entspricht einer sinnvollen Abgangsgruppe wie z. B. Cl, Br.

Schema 2

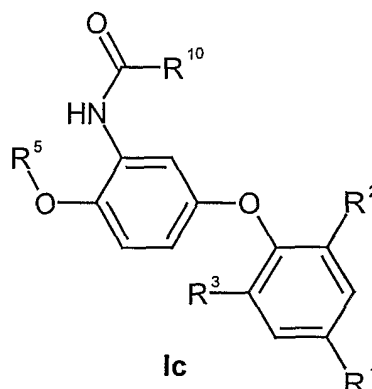
Anbindung von 4-Benzoyloxy-2-nitrophenyl an Wang-Bromidharz

**Harz 4**

- 5 Wang-Bromidharz (25.0 g, 35.0 mmol, NovaBiochem) wird in Dimethylacetamid (150 ml) suspendiert, mit Diisopropylethylamin (22.6 g, 5.0 eq), Cäsiumiodid (4.55 g, 0.50 eq) und 4-Hydroxy-3-nitrophenylbenzoat (27.2 g, 3.0 eq) [M. Svensson, B. Helgee, K. Skarp, G. Andersson, J.Mater.Chem.(1998), 8, 353-362] versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das
- 10 **Harz 4** wird wiederholt mit Methanol, Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Bestimmung der Beladung wird eine Harzprobe mit TFA/DCM, 1:1 abgespalten. Durch quantitative HPLC wird eine Beladung von 0,87 mmol/g 4-Benzoyloxy-2-nitrophenol ermittelt.

15 **Reduktion der Nitrogruppe von Harz 4****Harz 5**

- Das **Harz 4** (60 g) wird mit Zinn-II-chloriddihydrat (94,8 g, 420 mmol) in DMF/Wasser, 9:1 suspendiert und bei 60°C 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird
- 20 filtriert und das **Harz 5** wird wiederholt mit Wasser, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Herstellung einer Bibliothek Ic

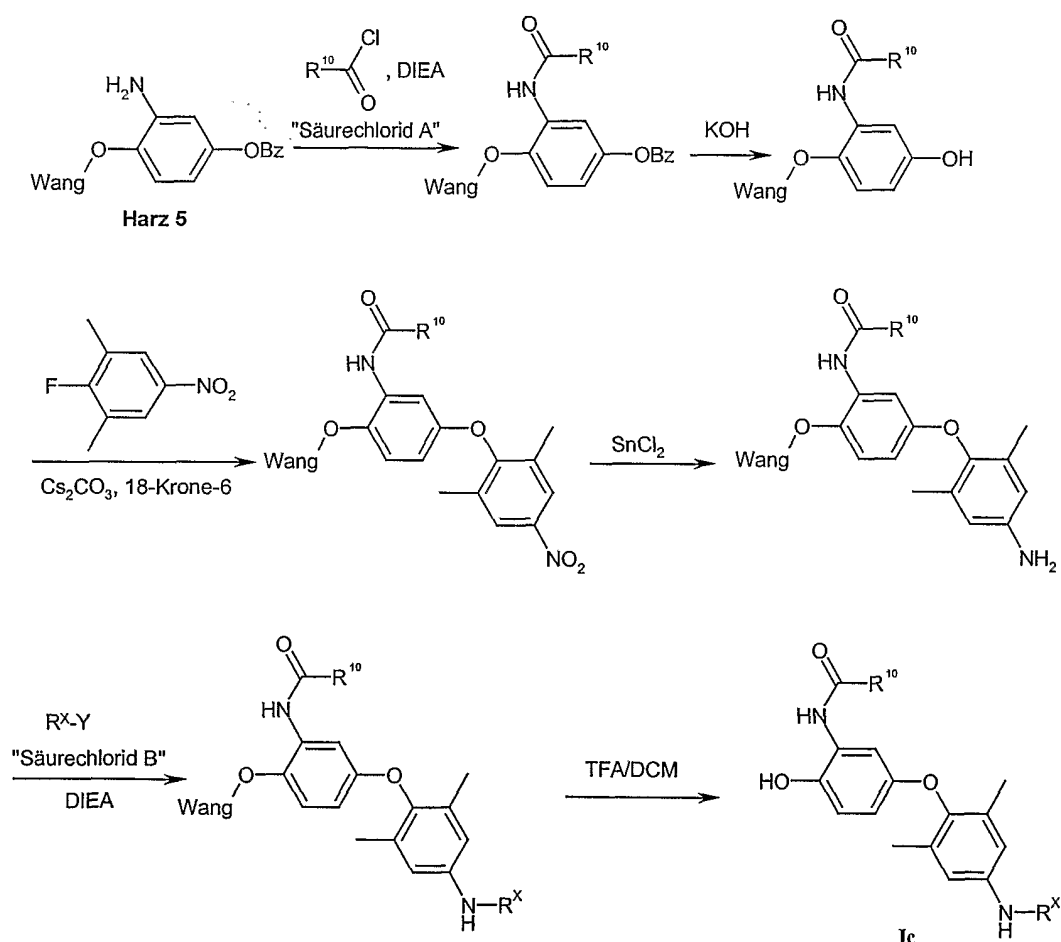
Harz 5 wird als Suspension in DCM/DMF, 2:1 in IRORI-MiniKans eingeschlämmt (jeweils etwa 120 mg/Kan) und wiederholt mit DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

a) Herstellung von Amiden und Urethanen ($R^{10} \neq NR^{14}R^{15}$)

Die Herstellung der Amid-Bibliothek **Ic** ist beispielhaft in Schema 3 dargestellt.

Das kompartimentierte Anilinharz wird in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und jeweils einem Säurechlorid (5 eq, „Säurechlorid A“) bei 0°C – Raumtemperatur versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (2 eq) in Dioxan/Methanol (2:1) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMSO suspendiert und mit Cäsiumcarbonat (3 eq), 18-Krone-6 (1 eq) und 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (5 eq) bei 55°C 60 h umgesetzt. Anschließend wird das Harz wiederholt mit Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMF/Wasser, 9:2 suspendiert, mit Zinn-II-chloriddihydrat (5 eq) versetzt, 90 Minuten bei 60°C reagiert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen. Die Harzkompartimente werden wieder auf getrennte Reaktions-

gefäße verteilt, in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und verschiedenen Säurechloriden oder Chlorameisensäureestern (5 eq, „Säurechlorid B“) bei Raumtemperatur 6 h umgesetzt. Analog wird das Harz in einem Reaktionsgefäß mit Bromessigsäureethylester (5 eq) über Nacht bei 40°C umgesetzt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, DMF, Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte werden anschließend mit TFA/Dichlormethan (1:1) von der festen Phase gespalten, das Harz wird abfiltriert und die Reaktionslösungen werden eingedampft um einen Satz von Amiden **Ic** zu erhalten.



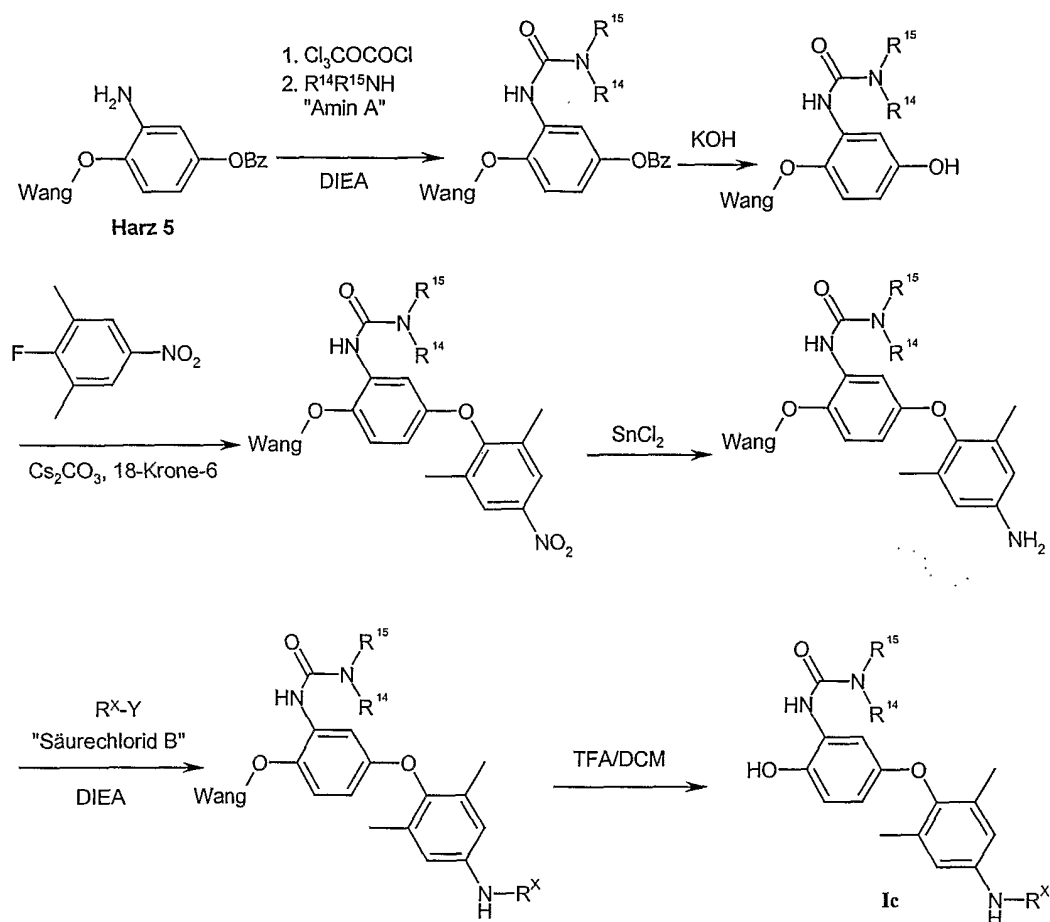
R^X entspricht einem Rest der Form CH_3CO- , $C_2H_5OOCCH_2-$ oder C_2H_5OOCO- , Y entspricht einer sinnvollen Abgangsgruppe wie z. B. Cl, Br.

Schema 3

b) Herstellung von Harnstoffen ($R^{10} = NR^{14}R^{15}$) **Ic**

Die Herstellung der Harnstoff-Bibliothek **Ic** ist beispielhaft in Schema 4 dargestellt.

- 5 Das kompartimentierte Anilinharz wird in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM suspendiert, mit DIEA (15 eq) versetzt und auf -20 bis -30°C gekühlt. Trichlor-methylchlorformiat (1,5 eq) wird zugegeben und 1 h bei -20°C gerührt. In der Kälte werden jeweils primäre oder sekundäre Amine (10 eq, „Amin 1“) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol,
- 10 DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (2 eq) in Dioxan/Methanol (2:1) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMSO suspendiert und mit Cäsiumcarbonat (3 eq), 18-Krone-6 (1 eq) und 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitroben-
- 15 zol (5 eq) bei 55°C 60 h umgesetzt. Anschließend wird das Harz wiederholt mit Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMF/Wasser, 9:2 suspendiert, mit Zinn-II-chloriddihydrat (5 eq) versetzt, 90 Minuten bei 60°C reagiert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethyl-
- 20 ether gewaschen. Die Harzkompartimente werden wieder auf getrennte Reaktionsgefäße verteilt, in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und jeweils einem Säurechlorid oder Chlorameisensäureester (5 eq, „Säurechlorid B“) bei Raumtemperatur 6 h umgesetzt. Analog wird das Harz in einem Reaktionsgefäß mit Bromessigsäureethyl-
- 25 ester (5 eq) über Nacht bei 40°C umgesetzt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, DMF, Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte werden anschließend mit TFA/Dichlormethan (1:1) von der festen Phase gespalten, das Harz wird abfiltriert und die Reaktionslösungen werden eingedampft um einen Satz von Harnstoffen **Ic** zu erhalten.



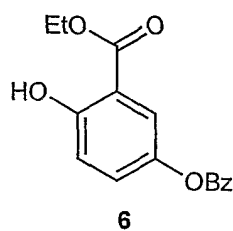
R^{X} entspricht einem Rest der Form $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2-$ oder $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCO}-$, Y entspricht einer sinnvollen Abgangsgruppe wie z. B. Cl, Br.

5

Schema 4

5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzoesäureethylester 6

10

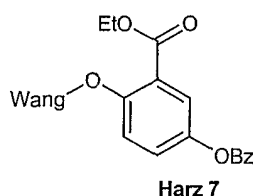


5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzoesäure [M. Bergmann, P. Dangschat, Chem Ber. (1919), 52, 371-387] (2.00 g, 7.74 mmol), wird in DMF (10 ml) suspendiert und mit Diisopropylethylamin (1.20 g, 9.29 mmol), Cäsiumiodid (0.201 g, 0.77 mmol) und Iodethan (2.42 g, 15.5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung, 1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, dekantiert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat, 1:0 – 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.96 g (89 %) **6**.

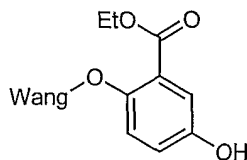
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.41, t, 3 H; 4.41, q, 2 H; 7.03, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61 – 7.68, , 1 H; 7.70, d, 1 H; 8.19, d, 2 H; 10.78, s, 1 H.

Anbindung von 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzoesäureethylester (**6**) an Wang-Bromidharz



Wang-Bromidharz (50.0 g, 70.0 mmol, NovaBiochem) wird in Acetonitril/Dioxan (1:1, 300 ml) suspendiert, mit Diisopropylethylamin (90,4 g, 10.0 eq), Cäsiumiodid (1,82 g, 0.10 eq), 18-Krone-6 (18,5 g, 1 eq) und 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzoesäureethylester (**5**) (30,1 g, 1,5 eq) versetzt und über Nacht bei 80°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das **Harz 7** wird wiederholt mit DMF, Wasser, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Bestimmung der Beladung wird eine Harzprobe mit TFA/DCM, 1:1 abgespalten. Durch quantitative HPLC wird eine Beladung von 0,42 mmol/g 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzoesäureethylester (**6**) ermittelt.

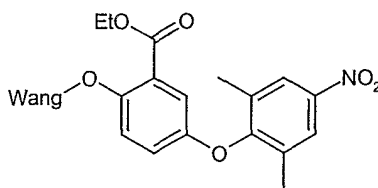
Selektive Esterhydrolyse an fester Phase



Harz 8

Das **Harz 7** (50 g) wird in Dioxan (260 ml) suspendiert, mit einer Lösung von KOH (4,94 g) in Methanol (130 ml) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Minuten geschüttelt. Das erhaltene **Harz 8** wird filtriert und wiederholt mit DMF, 10 % Eisessig in DCM, Methanol, DCM, Diethylether gewaschen und getrocknet.

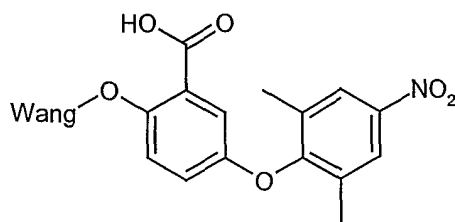
Bildung des Phenylethers an fester Phase



Harz 9

Das **Harz 8** (33 g) wird in DMSO (300 ml) suspendiert, mit Cs₂CO₃ (14,2 g), 18-Krone-6 (3,84 g) und 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (5 eq) bei 90°C 20 h umgesetzt. Anschließend wird das erhaltene **Harz 9** wiederholt mit Wasser/DMF (1:1), Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Esterhydrolyse an fester Phase



Harz 10

Das **Harz 9** (32 g) wird in Dioxan (260 ml) suspendiert und mit einer Lösung von KOH (7,90 g) in Methanol (130 ml) versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Das erhaltene **Harz 10** wird filtriert und je dreimal mit Methanol, 10 % Eisessig in DCM, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

5

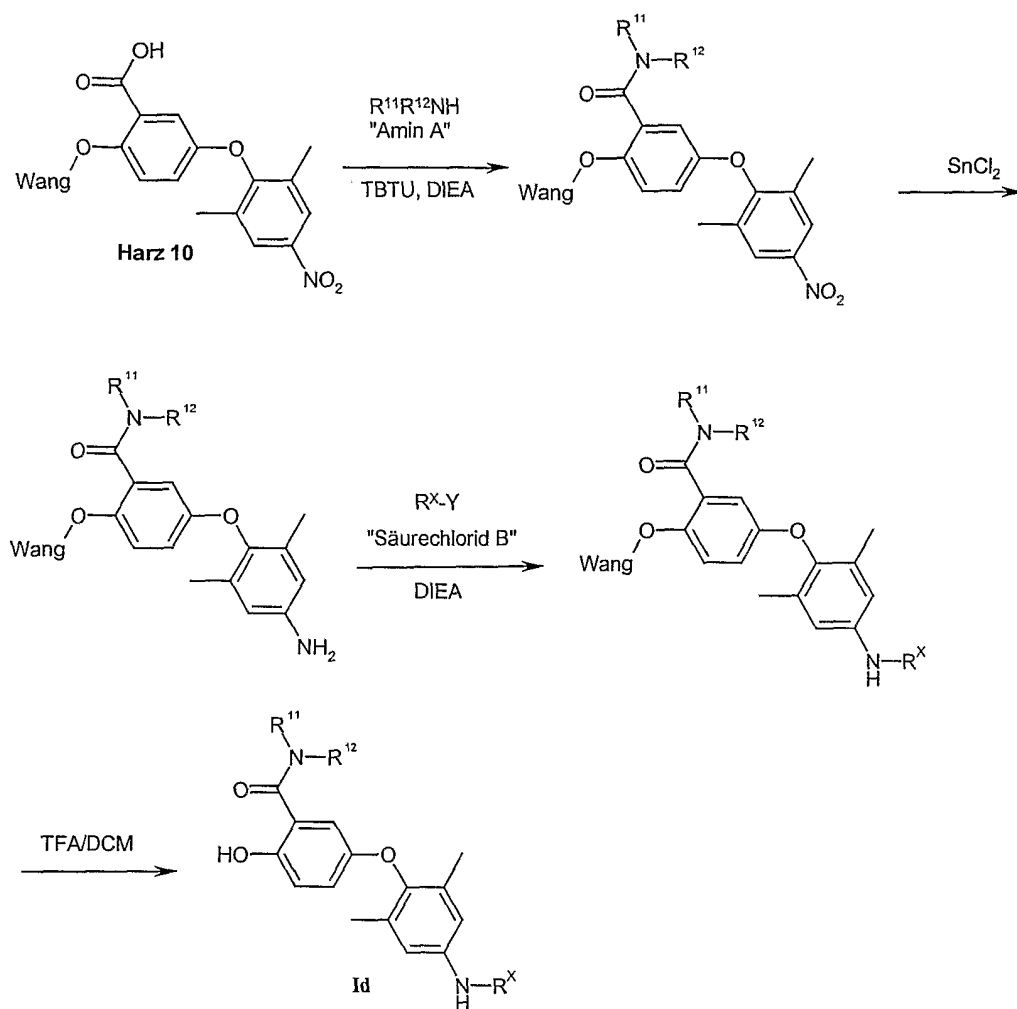
Herstellung einer Bibliothek **Id**

Die Herstellung der Bibliothek **Id** ist beispielhaft in Schema 5 dargestellt.

- 10 **Harz 10** wird als Suspension in DCM/DMF, 2:1 in IRORI-MiniKans eingeschlämmt (jeweils etwa 120 mg/Kan) und wiederholt mit DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

- 15 Das so kompartmentierte Harz wird in getrennten Reaktionsgefäßen in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq), jeweils einem Amin (5 eq, „Amin A“) und TBTU (5 eq) bei Raumtemperatur versetzt und über Nacht geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in DMF/Wasser, 9:2 suspendiert, mit Zinn-II-chloriddihydrat (5 eq) versetzt, 4 Stunden bei 40°C reagiert und wiederholt mit Methanol, DCM und Diethylether gewaschen.
- 20 Die Harzkompartimente werden wieder auf getrennte Reaktionsgefäße verteilt, in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und jeweils einem Säurechlorid oder Chlorameisensäureester (5 eq, „Säurechlorid B“) bei Raumtemperatur 18 h umgesetzt. Analog wird das Harz in einem Reaktionsgefäß mit Bromessigsäureethylester (5 eq) über Nacht bei 40°C umgesetzt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol, DMF,
- 25 Wasser, DMF, Methanol, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte werden mit TFA/Dichlormethan (1:1) von der festen Phase gespalten, das Harz wird abfiltriert und die Reaktionslösungen werden eingedampft, um einen Satz von Carbonsäureamiden **Id** zu erhalten.

- 46 -

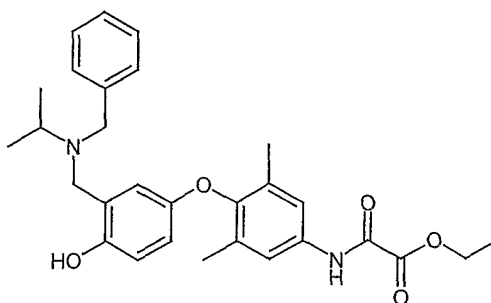


R^X entspricht einem Rest der Form CH_3CO- , $C_2H_5OOCCH_2-$ oder $C_2H_5OOCCO-$, Y entspricht einer sinnvollen Abgangsgruppe wie z. B. Cl, Br.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

- 5 Ethyl {[4-(3-{[Benzyl(isopropyl)amino]methyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat



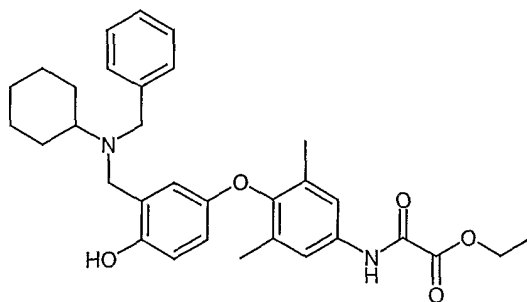
- 10 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ia** werden 1.00 g **Harz 3** mit Isopropylamin als „Amin A“, Benzylchlorid als „Halogenid B“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid C“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril/TFA-Eluenten gereinigt. Dieses Produkt wird zwischen ges. NaHCO₃-Lösung und DCM verteilt, die organische Phase wird mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und eingedampft.

- 15 Ausbeute: 30 mg Ethyl {[4-(3-{[Benzyl(isopropyl)amino]methyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.13, d, 6 H; 1.44, t, 3 H; 2.11, s, 6 H; 3.09, sept, 1 H; 3.60, s, 2 H; 3.71, s, 2 H; 4.42, q, 2 H; 6.40, d, 1 H; 6.52, dd, 1 H; 6.69, d, 1 H; 7.20 – 7.40, m, 7 H; 8.77, s, 1 H.

- 20 **Beispiel 2**

Ethyl {[4-(3-{[Benzyl(cyclohexyl)amino]methyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat



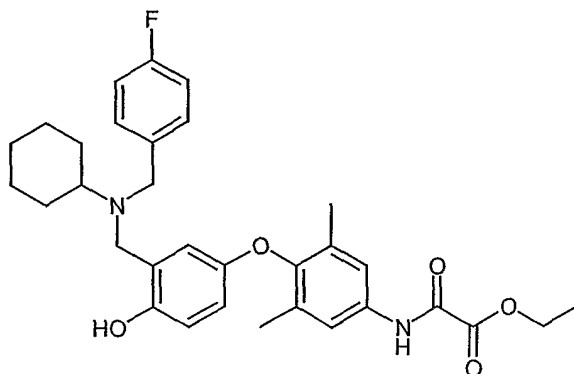
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ia** wird 1.00 g **Harz 3** mit Cyclohexylamin als „Amin A“, Benzylchlorid als „Halogenid B“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid C“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril/TFA-Eluenten gereinigt. Dieses Produkt wird zwischen ges. NaHCO₃-Lösung und DCM verteilt, die organische Phase wird mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und eingedampft.

Ausbeute: 30 mg Ethyl {[4-(3-{{[Benzyl(cyclohexyl)amino]methyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.00 – 1.95, m, 10 H; 1.43, t, 3 H; 2.12, s, 6 H; 2.61, m, 1 H; 3.64, s, 2 H; 3.75, s, 2 H; 4.42, q, 2 H; 6.39, d, 1 H; 6.52, dd, 1 H; 6.67, d, 1 H; 7.20 – 7.40, m, 7 H; 8.77, s, 1 H.

Beispiel 3

Ethyl {[4-(3-{{[Cyclohexyl(4-fluorbenzyl)amino]methyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat



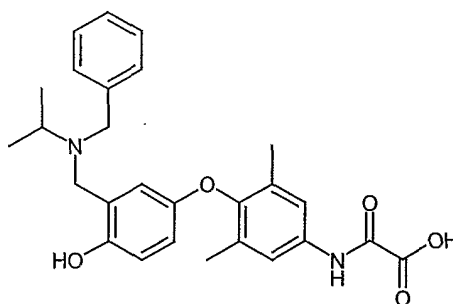
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ia** wird 1.00 g **Harz 3** mit Cyclohexylamin als „Amin A“, 4-Fluorbenzylchlorid als „Halogenid B“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid C“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril/TFA-Eluenten gereinigt. Dieses Produkt wird zwischen ges. NaHCO₃-Lösung und Ethylacetat verteilt, die Ethylacetat-Phase wird mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und eingedampft.

Ausbeute: 30 mg Ethyl {[4-(3-[[Cyclohexyl(4-fluorbenzyl)amino]methyl]-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.20, d, 6 H; 1.44, t, 3 H; 2.11, s, 6 H; 3.20, sept, 1 H; 3.68, s, 2 H; 3.76, s, 2 H; 4.42, q, 2 H; 6.40, d, 1 H; 6.57, dd, 1 H; 6.75, d, 1 H; 6.95 – 7.10, m, 2 H; 7.25 – 7.33, dd, 2 H; 7.36, s, 2 H; 8.79, s, 1 H.

Beispiel 4

{[4-(3-[[Benzyl(isopropyl)amino]methyl]-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)essigsäure



Ethyl {[4-(3-[[Benzyl(isopropyl)amino]methyl]-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)acetat (50 mg, 0,10 mmol) und NaOH (40 mg, 1,02 mmol) wird in Dioxan/Wasser (0.5 ml, 1:1 v/v) gelöst und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Kaliumdihydrogenphosphat/di-Natriumhydrogenphosphatpufferlösung (pH 7) verteilt, die organische Phase wird

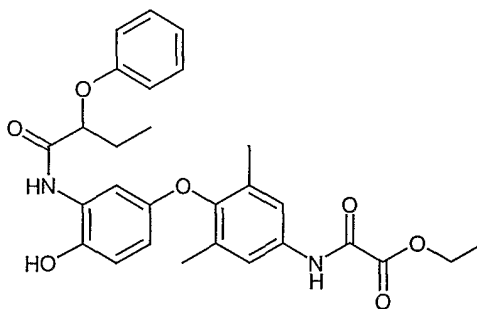
mit NaCl ausgesalzen, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril/TFA-Eluenten gereinigt.

Ausbeute: 23 mg {[4-(3-[[Benzyl(isopropyl)amino]methyl]-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]amino}(oxo)essigsäure

5 MS: 463.2 [MH⁺]

Beispiel 5

10 Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-phenoxybutanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat



15 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird 1.5 g (0.13 mmol) **Harz 5** mit 2-Phenoxybuttersäurechlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril/TFA-Eluenten gereinigt.

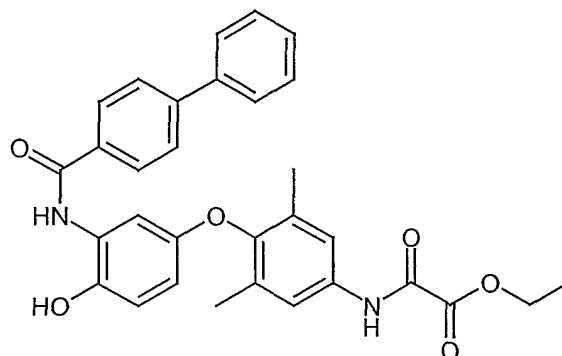
Ausbeute: 0.305 g Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-phenoxybutanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.09, t, 3 H; 1.43, t, 3 H; 1.95 – 2.12, m, 2 H; 2.10, s, 6 H; 4.42, q, 2 H; 4.71, dd, 1 H; 6.43, d, 1 H; 6.51, dd, 1 H; 6.90, d, 1 H; 6.97, d, 2 H; 7.06, t, 1 H; 7.31, d, 2 H; 7.35, s, 2 H; 8.33 s, 1 H; 8.77, s, 1 H.

MS: 507 [MH⁺].

Beispiel 6

25 Ethyl (4-{3-[[[1,1'-Biphenyl]-4-ylcarbonyl]amino]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird das **Harz 5** mit [1,1'-Biphenyl]-4-carbonylchlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

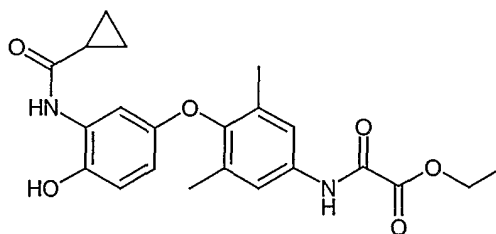
Ausbeute: 6.4 mg Ethyl (4-{3-[[[1,1'-Biphenyl]-4-ylcarbonyl]amino]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.41, t, 3 H; 2.13, s, 6 H; 4.42, q, 2 H; 6.53, d, 1 H; 6.69, dd, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.34, s, 2 H; 7.38 – 7.75, m, 7 H; 7.96, d, 2 H; 8.18, s, 1 H; 8.80, s, 1 H.

MS: 525 $[\text{MH}^+]$.

Beispiel 7

Ethyl (4-{3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird das **Harz 5** mit Cyclopropylcarbonylchlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

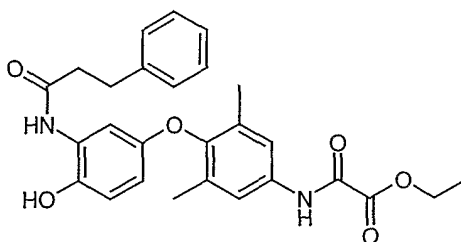
Ausbeute: 9.0 mg Ethyl (4-{3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.83 - 0.97, m, 2 H; 1.05 - 1.17, m, 2 H; 1.41, t, 3 H; 1.52 - 1.68, m, 1 H; 2.10, s, 6 H; 4.40, q, 2 H; 6.27, d, 1 H; 6.66, dd, 1 H; 6.93, d, 1 H; 7.31, s, 2 H; 7.93, s, 1 H; 8.35, s, 1 H.

MS: 413 [MH⁺].

Beispiel 8

10 Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat



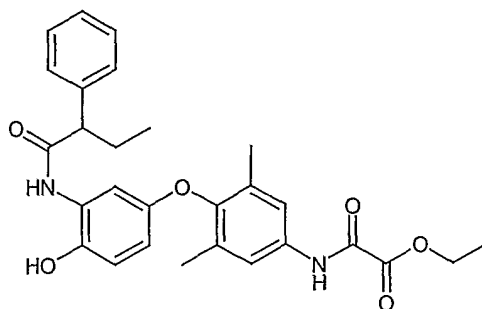
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird das **Harz 5** mit 3-Phenylpropionsäurechlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

Ausbeute: 12.0 mg Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(3-phenylpropanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.38, t, 3 H; 2.09, s, 6 H; 2.70, t, 2 H; 3.03, t, 2 H; 4.39, q, 2 H; 6.10, d, 1 H; 6.65, dd, 1 H; 6.92 d, 1 H; 7.12 - 7.33, m, 5 H; 7.32, s, 2 H; 7.56, s, 1 H; 8.83, s, 1 H. MS: 477 [MH⁺].

Beispiel 9

25 Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-phenylbutanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird 1.5 g (0.13 mmol) **Harz 5** mit 2-Phenylbuttersäurechlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

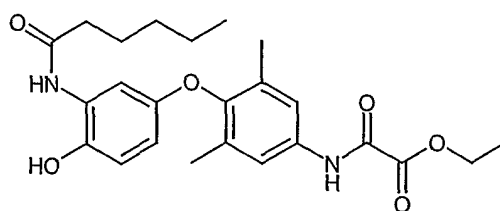
Ausbeute: 4.2 mg Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-phenylbutanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.91, t, 3 H; 1.36, t, 3 H; 1.73 – 2.00, m, 1 H; 2.08, s, 6 H; 2.12 – 2.33, m, 1 H; 3.46, t, 1 H; 4.35, q, 2 H; 6.29, d, 1 H; 6.55, dd, 1 H; 6.89, d, 1 H; 7.22 – 7.40, m, 5 H; 7.35, s, 2 H; 7.61, s, 1 H; 8.23, br s, 1 H; 8.80, s, 1 H.

MS: 491 $[\text{MH}^+]$.

Beispiel 10

Ethyl {4-[3-(Hexanoylamino)-4-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylanilino}(oxo)acetat



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird 1.5 g (0.13 mmol) **Harz 5** mit Hexanoylchlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

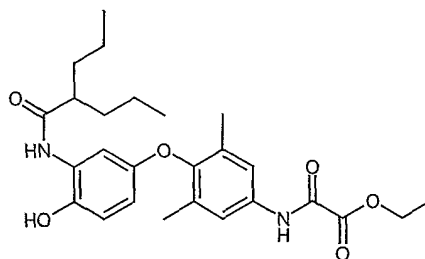
Ausbeute: 8.6 mg Ethyl {4-[3-(Hexanoylamino)-4-hydroxyphenoxy]-3,5-dimethylanilino}(oxo)acetat

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,89, t, 3 H; 1.22 – 1.42, m, 4 H; 1.40, t, 3 H; 1.60 – 1.80, m, 2 H; 2.10, s, 6 H; 2.38, t, 2 H; 4.40, q, 2 H; 6.29, d, 1 H; 6.66, dd, 1 H; 6.93, d, 1 H; 7.31, s, 2 H; 7.72, s, 1 H; 8.4, br s, 1 H; 8.84, s, 1 H.
MS: 443 $[\text{MH}^+]$.

5

Beispiel 11

Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-propylpentanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat



10

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird 1.5 g (0.13 mmol) **Harz 5** mit 2-Propylpentanoylchlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

15 Ausbeute: 11.5 mg Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(2-propylpentanoyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat

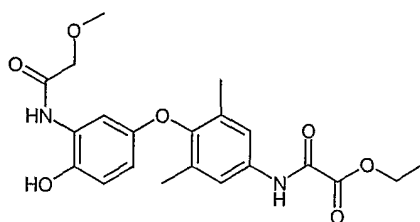
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,90, t, 6 H; 1.20 – 1.80, m, 8 H; 1.37, t, 3 H; 2.23 – 2.43, m, 1 H; 4.38, q, 2 H; 6.32, d, 1 H; 6.63, dd, 1 H; 6.93, d, 1 H; 7.32, s, 2 H; 7.85, s, 1 H; 8.85, s, 1 H.

20 MS: 471 $[\text{MH}^+]$.

Beispiel 12

Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(methoxyacetyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)-(oxo)acetat

25



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird 1.5 g (0.13 mmol) **Harz 5** mit Methoxyacetylchlorid als „Säurechlorid A“ und Ethoxyacetylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

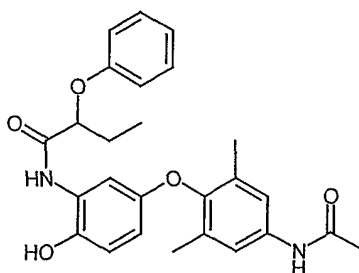
Ausbeute: 13.7 mg Ethyl (4-{4-Hydroxy-3-[(methoxyacetyl)amino]phenoxy}-3,5-dimethylanilino)(oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.44, t, 3 H; 2.12, s, 6 H; 3.51, s, 3 H; 4.16, s, 2 H; 4.42, q, 2 H; 6.39, d, 1 H; 6.61, dd, 1 H; 6.93, d, 1 H; 7.38, s, 2 H; 8.28, s, 1 H; 8.38, s, 1 H; 8.80, s, 1 H.

MS: 417 [MH⁺].

Beispiel 13

N-{5-[4-(Acetylamino)-2,6-dimethylphenoxy]-2-hydroxyphenyl}-2-phenoxybutanamid



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird das **Harz 5** mit 2-Phenoxybuttersäurechlorid als „Säurechlorid A“ und Acetylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

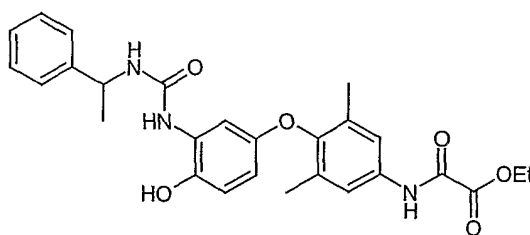
Ausbeute: 11.3 mg N-{5-[4-(Acetylamino)-2,6-dimethylphenoxy]-2-hydroxyphenyl}-2-phenoxybutanamid

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.08, t, 3 H; 1.98 – 2.10, m, 2 H; 2.05, s, 6 H; 2.13, s, 3 H; 4.70, dd, 1 H; 6.47 – 6.57, m, 2 H; 6.83 – 7.40, m, 8 H; 7.97, s, 1 H; 8.52, s, 1 H.

5 MS: 449 [MH⁺].

Beispiel 14

10 Ethyl {4-[4-Hydroxy-3-({[(1-phenylethyl)amino]carbonyl}amino)phenoxy]-3,5-dimethylanilino}(oxo)acetat



15 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Ic** wird das **Harz 5** mit 1-Phenylethylamin als „Amin A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

Ausbeute: 9,0 mg Ethyl {4-[4-Hydroxy-3-({[(1-phenylethyl)amino]carbonyl}amino)phenoxy]-3,5-dimethylanilino}(oxo)acetat

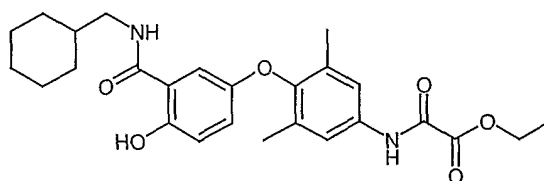
20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.41, t, 3 H; 1.46, t, 3 H; 2.03, s, 6 H; 4.41, q, 2 H; 4.82, dq, 1 H; 5.32, d, 1 H; 5.95, d, 1 H; 6.53, dd, 1 H; 6.6, s, 1 H; 6.85, d, 1 H; 7.20 – 7.40, m, 7 H; 8.88, s, 1 H.

MS: 492 [MH⁺].

Beispiel 15

25

Ethyl [4-(3-({[(Cyclohexylmethyl)amino]carbonyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylanilino](oxo)acetat



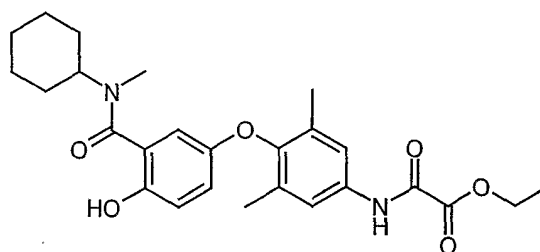
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Id** wird 2,00 g **Harz 10** mit (Cyclohexylmethyl)amin als „Amin A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

Ausbeute: 95 mg Ethyl [4-(3-{{(Cyclohexylmethyl)amino}carbonyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylanilino](oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.85 – 1.83, m, 11 H; 1.44, t, 3 H; 2.14, s, 6 H; 3.27, t, 2 H; 4.42, q, 1 H; 6.29, t, 1 H; 6.70 – 6.92, m, 3 H; 7.40, s, 2 H; 8.80, s, 1 H.

Beispiel 16

Ethyl [4-(3-{{[Cyclohexyl(methyl)amino]carbonyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylanilino](oxo)acetat



Analog zu der der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Bibliothek **Id** wird 2,00 g **Harz 10** mit Cyclohexyl(methyl)amin als „Amin A“ und Ethoxalylchlorid als „Säurechlorid B“ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative RP-HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Eluenten gereinigt.

Ausbeute: 30 mg Ethyl [4-(3-{{[Cyclohexyl(methyl)amino]carbonyl}-4-hydroxyphenoxy)-3,5-dimethylanilino](oxo)acetat

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.95 – 1.83, m, 10 H; 1.44, t, 3 H; 2.12, s, 6 H; 2.89, s, 3 H; 4.42, q, 1 H; 6.50, d, 1 H; 6.86, dd, 1 H; 6.93, d, 1 H; 7.39, s, 2 H; 8.80, s, 1 H.

Die nachfolgend aufgeführten Verbindungen werden gemäß den allgemeinen Arbeitsvorschriften für die Bibliotheken **Ia – Id** hergestellt.

Analysenparameter

- 5 Alle Produkte werden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wird standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/ 0,1 % Ameisensäure; Gradient:

10

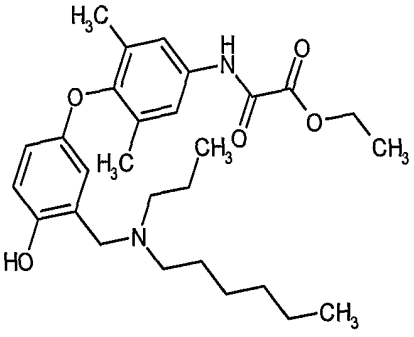
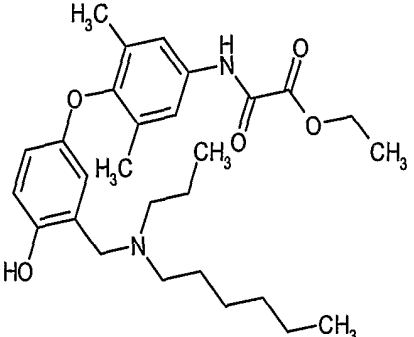
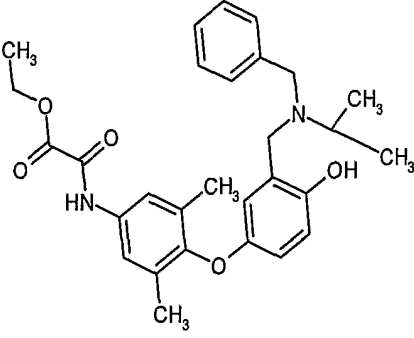
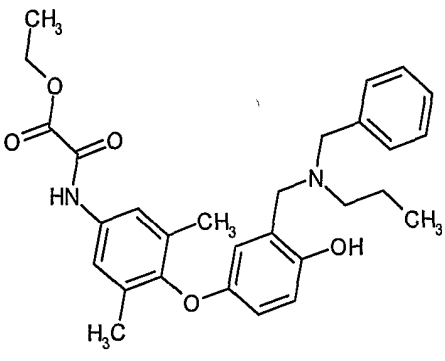
Zeit (min)	A:%	B:%	Fluß (ml/min)
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
17		398,5	2,64	398,2
18		428,5	2,78	428,2
19		442,6	2,90	442,2

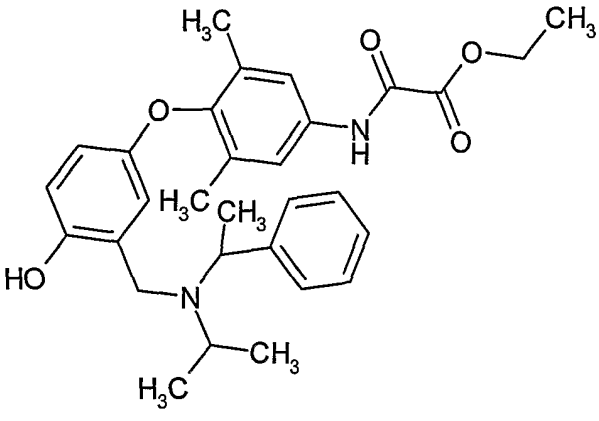
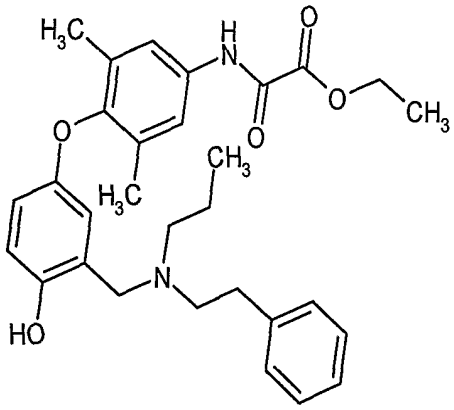
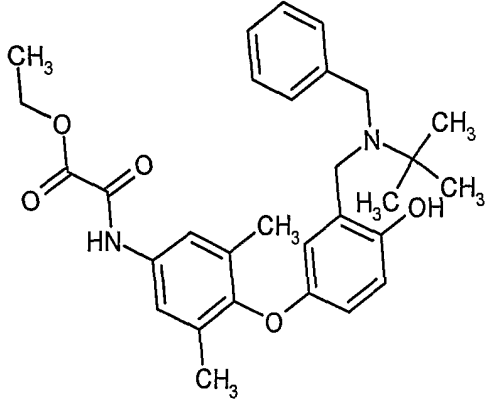
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
20		442,6	2,88	442,2
21		442,6	2,93	442,2
22		442,6	3,36	442,2

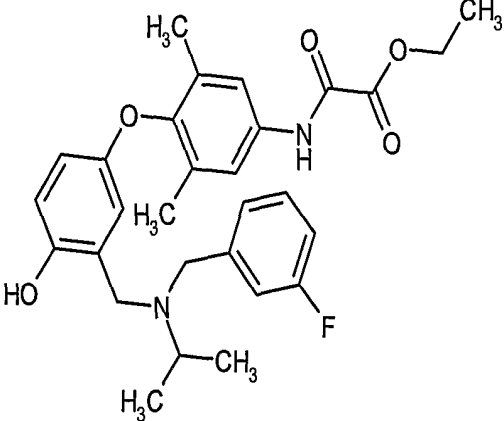
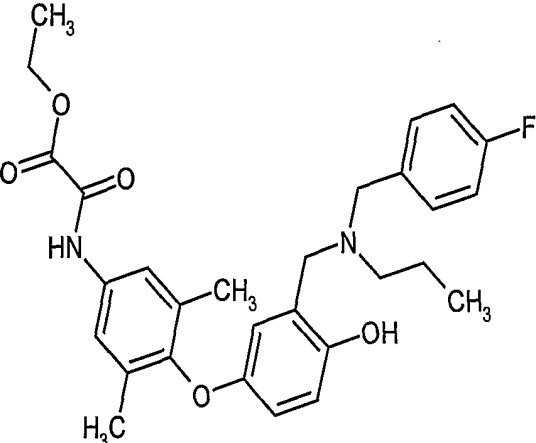
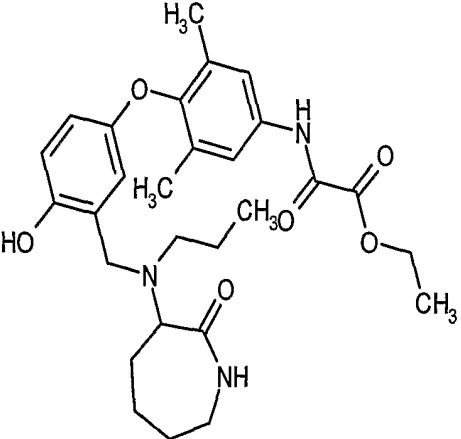
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
23		456,6	2,99	456,3
24		476,6	3,01	476,2
25		484,6	3,23	484,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
26		484,6	3,28	484,3
27		484,6	3,28	484,3
28		490,6	3,08	490,2
29		490,6	3,13	490,2

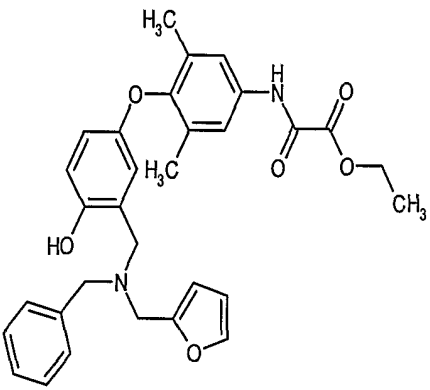
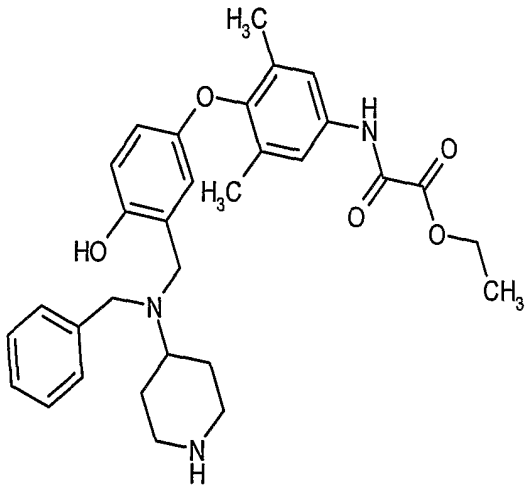
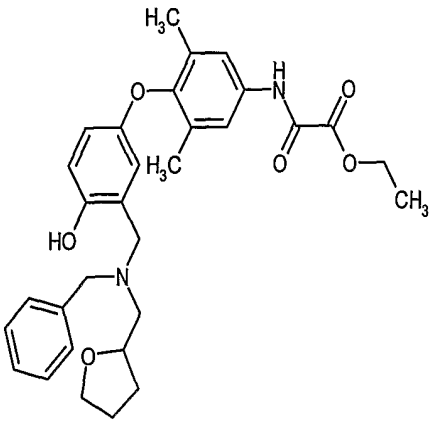
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
30		490,6	3,13	490,2
31		494,6	3,06	494,2
32		496,7	3,66	496,3

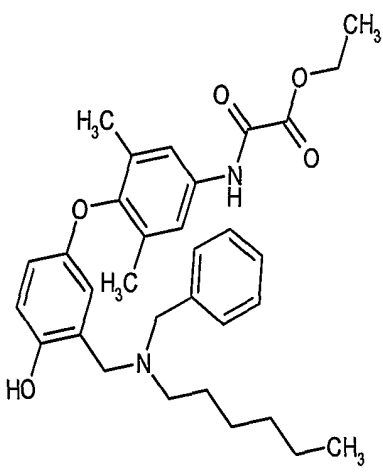
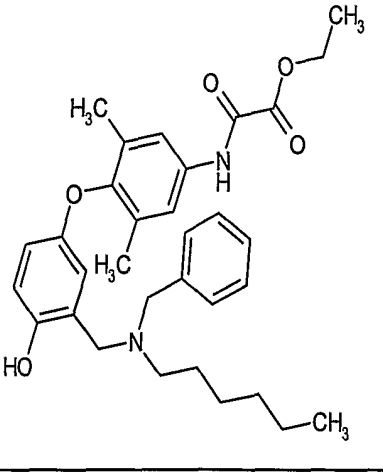
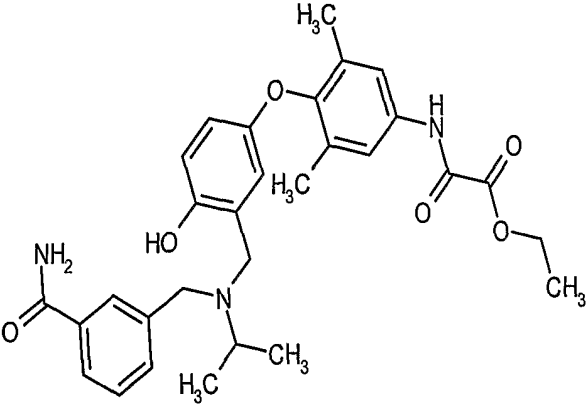
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
33		496,7		496,3
34		498,7	3,34	498,3
35		504,6	3,34	504,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
36		504,6	3,59	504,3
37		504,6	3,17	504,3
38		504,6	3,08	504,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
39		508,6	3,61	508,2
40		508,6	3,19	508,2
41		511,6	3,35	511,3

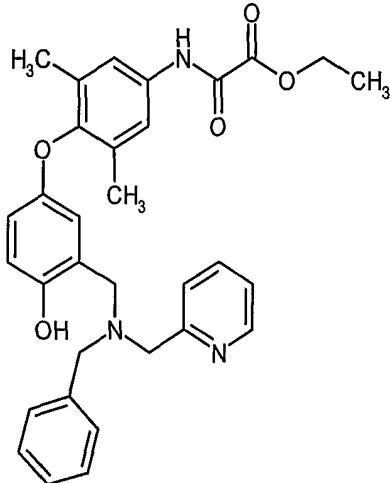
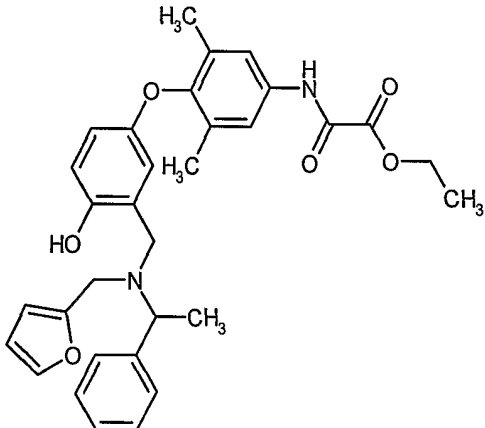
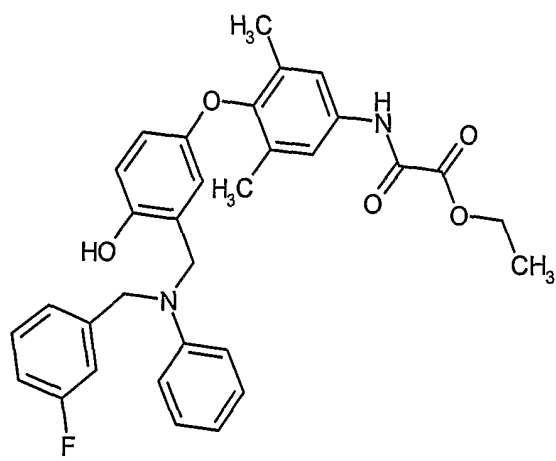
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
42		519,6	3,05	519,3
43		520,6	3,56	520,3
44		523,6	3,11	523,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
45		528,6	4,08	528,2
46		531,7	3,19	531,3
47		532,6	5,39	532,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
48		532,7	3,51	532,3
49		532,7	3,51	532,3
50		533,6	3,29	533,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
51		533,7	3,84	533,3
52		538,6	3,70	538,2
53		538,6	5,42	538,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
54		538,6	3,89	538,2
55		538,7	3,94	538,3
56		538,7		538,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
57		539,6	3,73	539,2
58		542,6	4,19	542,2
59		542,6	5,47	542,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
60		544,7		544,3
61		544,7	3,98	544,3
62		546,6	4,45	546,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
63		546,7	5,41	546,3
64		546,7	3,49	546,3
65		547,7	3,40	547,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
66		548,7	3,64	548,3
67		549,6	3,34	549,3
68		550,6	5,55	550,2

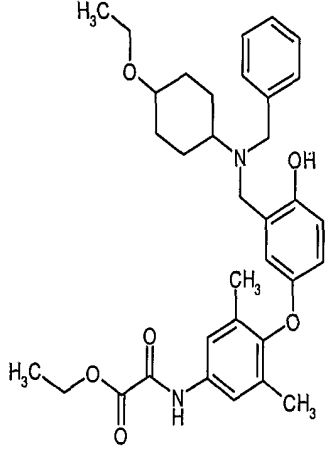
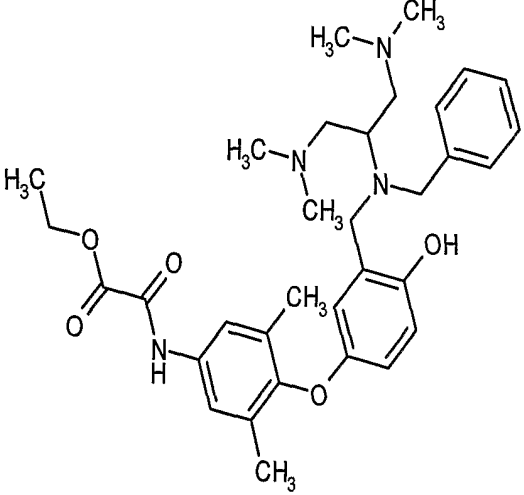
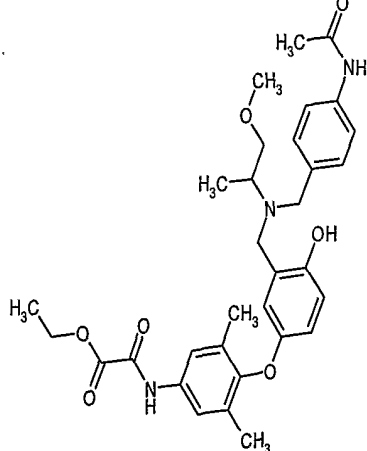
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
69		550,7	3,57	550,3
70		552,7	3,49	552,3
71		553,7	3,60	553,3

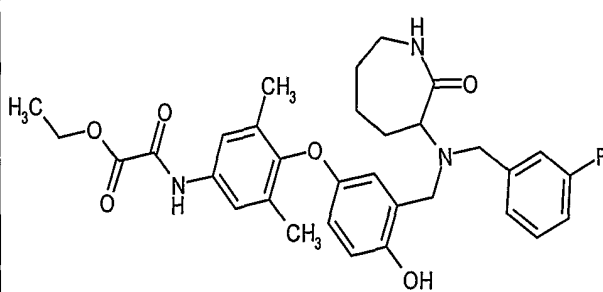
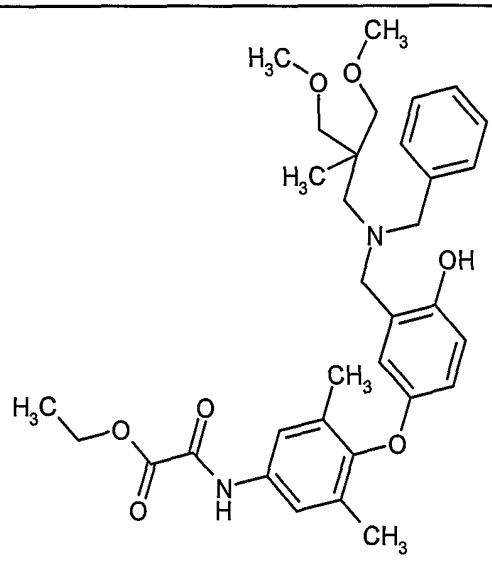
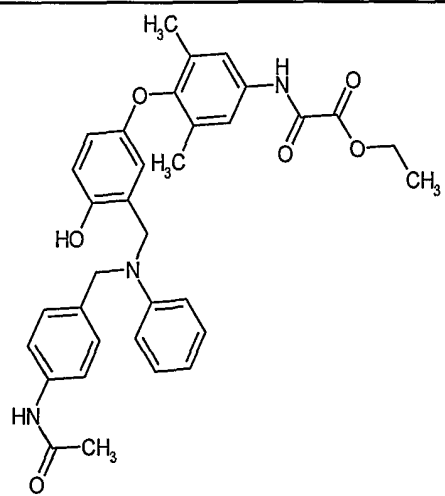
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
72		556,6	4,01	556,2
73		557,6	3,96	557,2
74		559,5	3,64	558,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
75		559,5	3,54	558,2
76		558,7	3,95	558,3
77		559,7	3,69	559,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
78		560,7	3,53	560,3
79		562,7	4,23	562,3
80		566,7	3,70	566,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
81		571,7	3,65	571,2
82		573,5	3,47	572,2
83		573,5	4,23	572,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
84		574,7	3,73	574,3
85		576,7	3,15	576,3
86		577,7	3,42	577,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
87		577,7	4,00	577,3
88		578,7	3,69	578,3
89		581,7	4,77	581,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
90		585,7	3,64	585,2
91		592,7	3,86	592,3
92		592,7	3,74	592,3

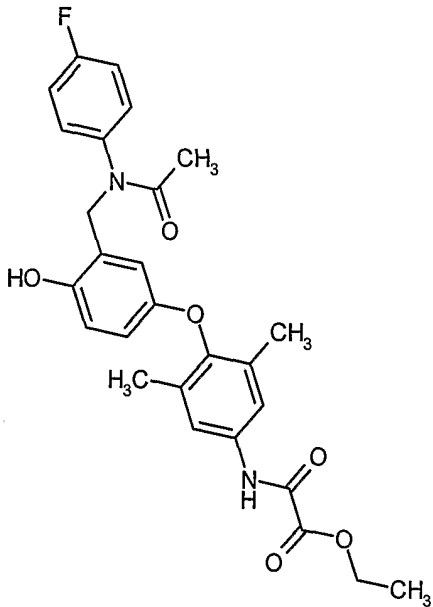
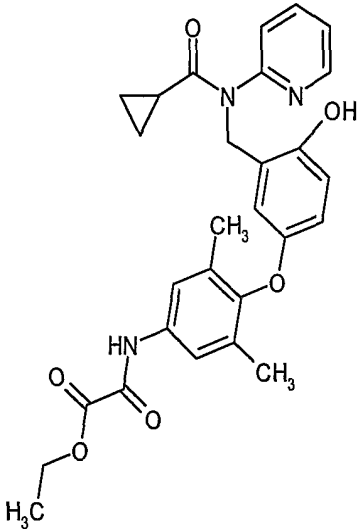
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
93		594,8		594,4
94		596,7	3,77	596,3
95		601,6	4,15	600,2

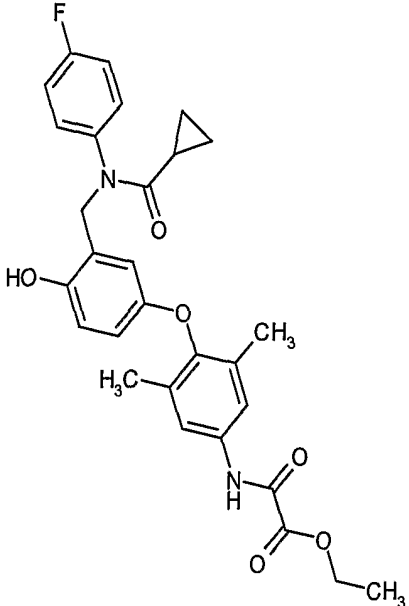
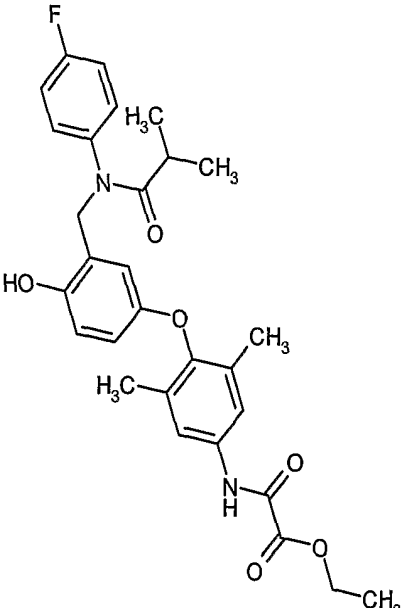
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
96		601,7	3,71	601,3
97		601,8		601,4
98		602,8	3,98	602,4

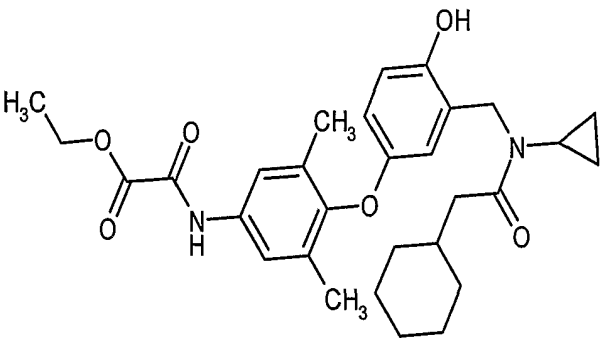
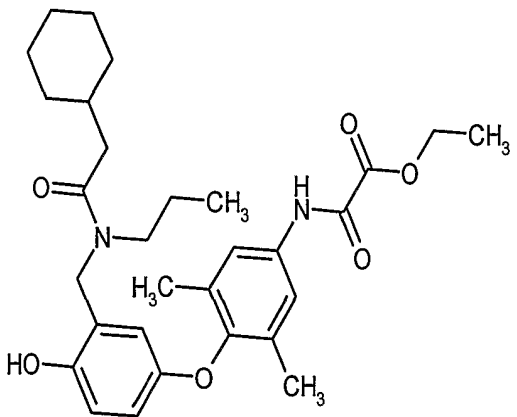
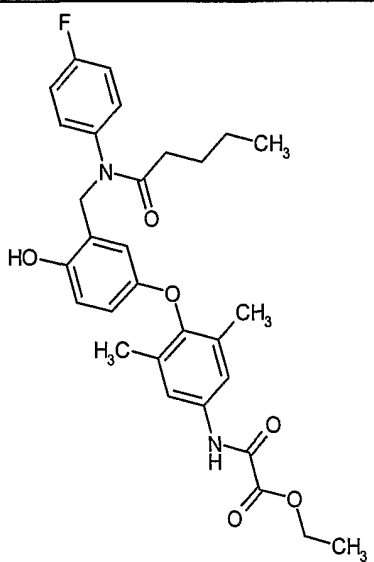
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
99		607,5	5,05	606,2
100		613,6		612,2
101		619,8	5,42	619,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
102		621,6	4,30	620,2
103		625,5	5,14	624,2
104		635,6	4,11	634,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
105		658,8	5,01	658,4
106		476,5	4,30	476,2
107		482,6	4,53	482,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
108		494,5	4,26	494,2
109		503,6	4,24	503,2

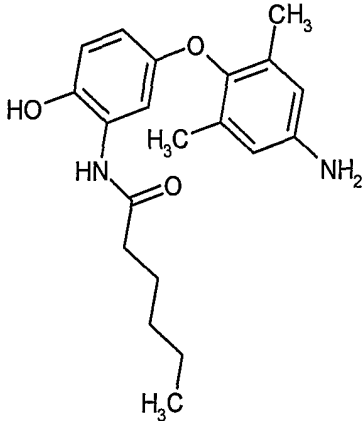
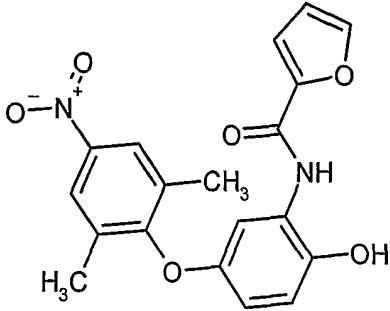
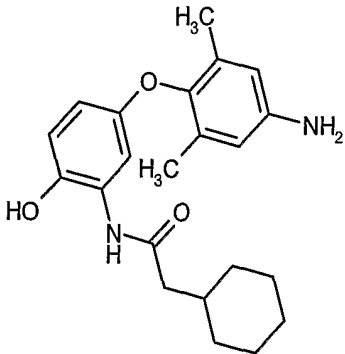
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
110		520,6	4,59	520,2
111		522,6	4,63	522,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
112		522,6	4,96	522,3
113		524,7	5,08	524,3
114		536,6	4,83	536,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
115		538,7	5,16	538,3
116		539,6	4,38	539,2
117		544,7	4,78	544,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
118		553,1	4,52	552,2
119		556,6	4,55	556,2
120		568,7	5,07	568,3

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
121		576,7	5,22	576,3
122		578,7	5,40	578,3
123		328,4	2,83	328,2
124		332,3	4,19	332,1

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
125		342,4	3,18	342,2
126		368,3	4,40	368,1
127		368,5	3,42	368,2

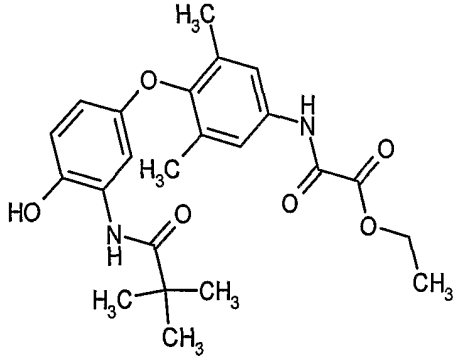
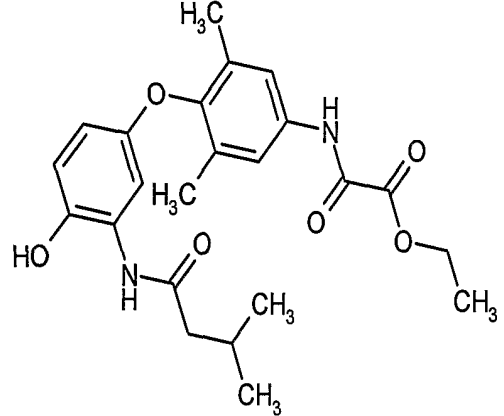
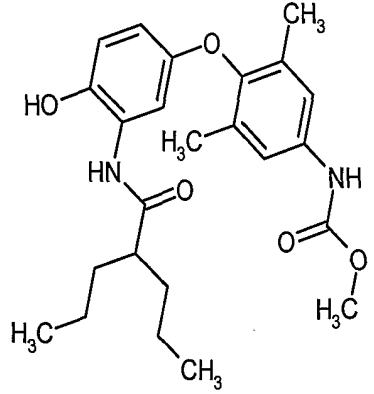
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
128		368,5	3,47	368,2
129		370,4	3,81	370,2
130		370,5	3,62	370,2
131		376,5	3,13	376,2

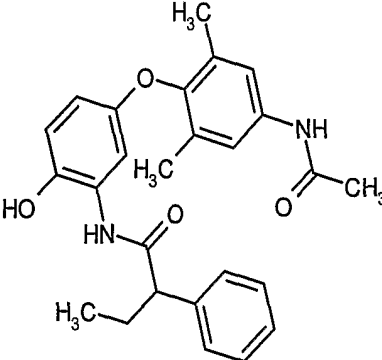
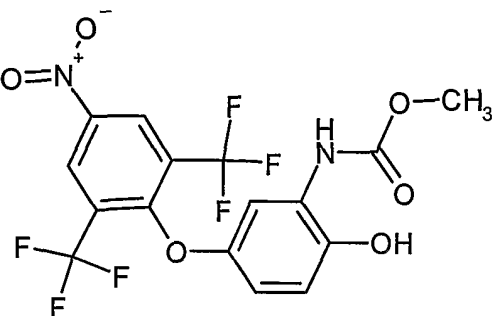
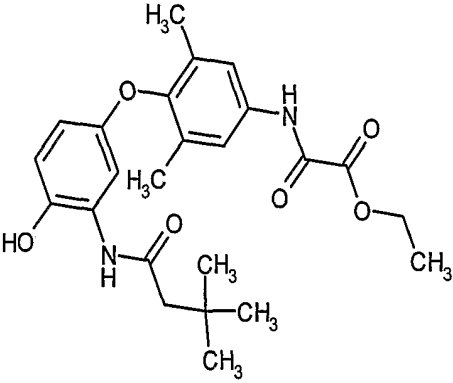
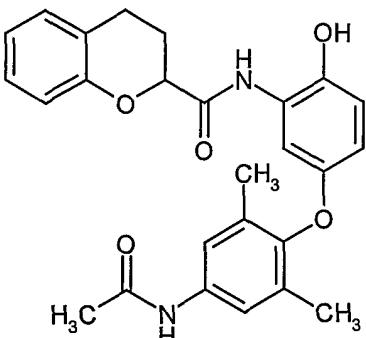
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
132		378,4	4,58	378,1
133		386,4	3,56	386,1
134		390,5	3,42	390,2
135		394,3	3,71	394,1

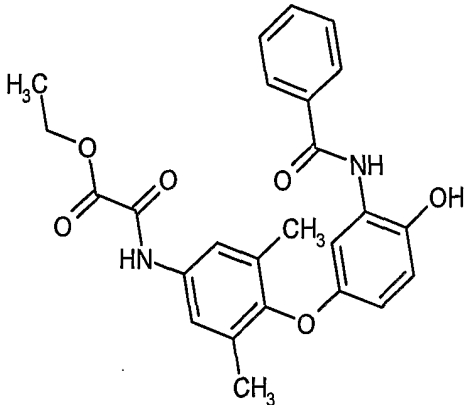
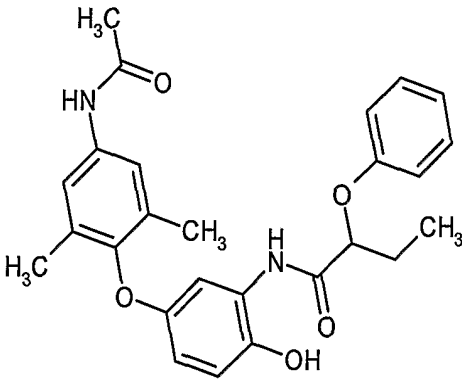
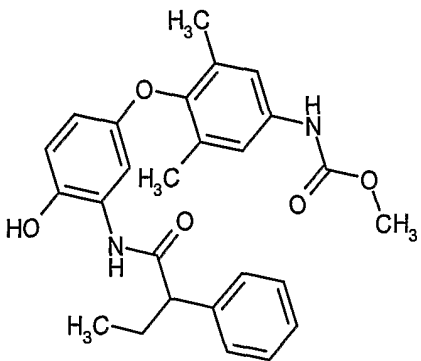
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
136		400,4	3,85	400,2
137		406,5	3,41	406,2
138		410,5	4,26	410,2
139		412,5	4,41	412,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
140		412,5	4,42	412,2
141		414,5	4,05	414,2
142		414,5	4,05	414,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
143		417,3	3,29	416,1
144		418,5	4,02	418,3
145		428,5	4,27	428,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
146		428,5	4,23	428,2
147		428,5	4,24	428,2
148		428,5	4,75	428,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
149		432,5	4,22	432,2
150		440,3	4,30	440,0
151		442,5	4,44	442,2
152		446,5	4,09	446,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
153		448,5	4,19	448,2
154		448,5	4,19	448,2
155		448,5	4,53	448,2

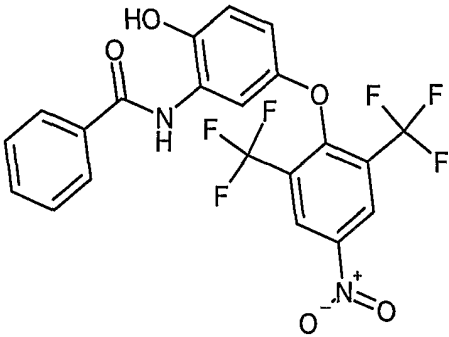
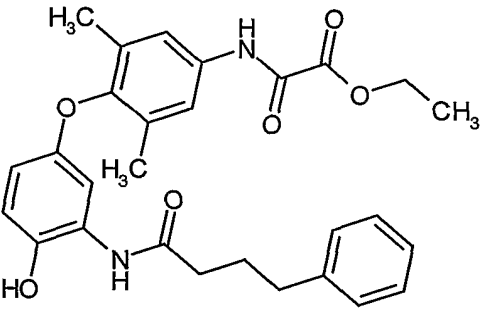
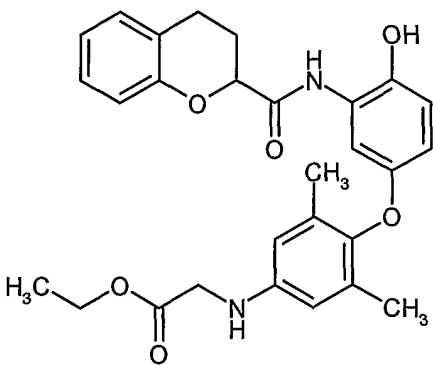
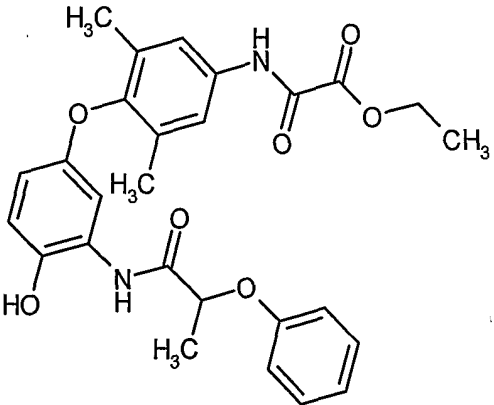
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
156		449,5	4,14	449,2
157		454,5	4,47	454,2
158		456,5	4,68	456,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
159		464,5	4,45	464,2
160		464,5	4,50	464,2
161		464,6	4,64	464,2

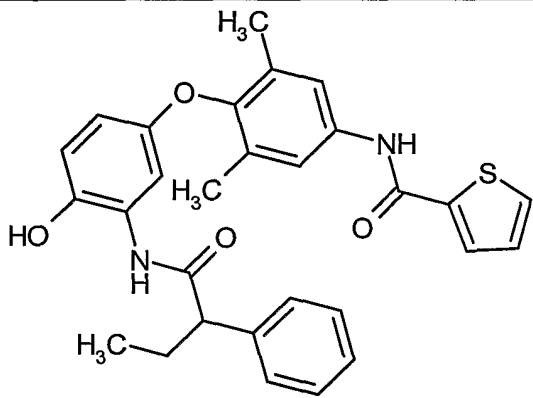
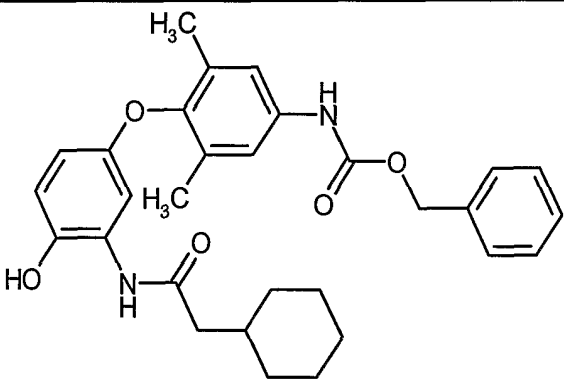
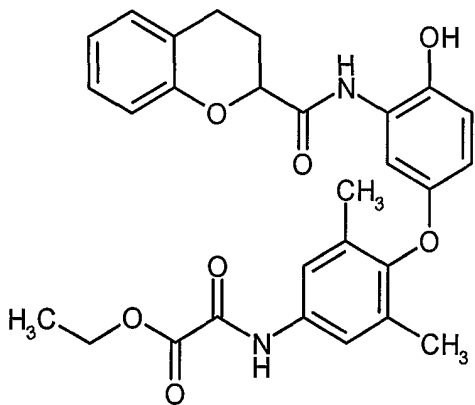
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
162		468,5	4,68	468,2
163		470,6	4,89	470,2
164		476,5	4,41	476,2

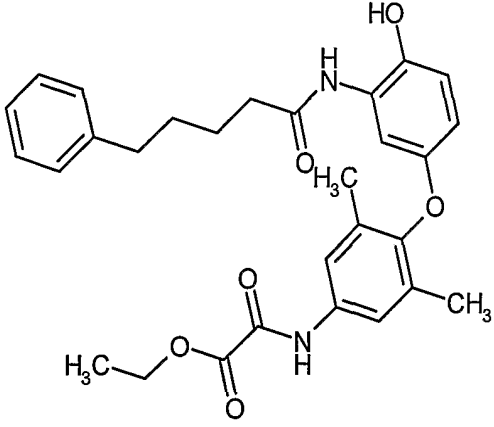
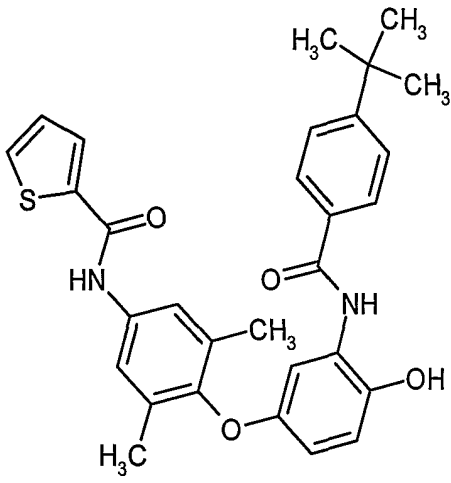
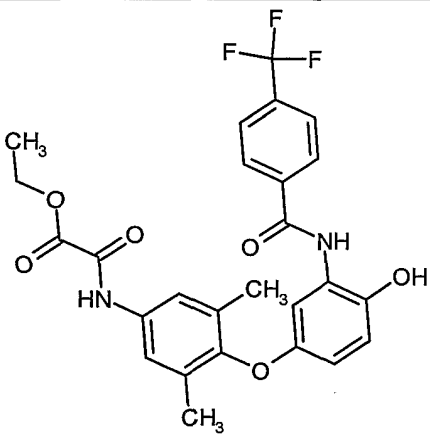
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
165		476,5	4,17	476,3
166		478,5	4,29	478,2
167		478,6	4,81	478,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
168		480,6	4,97	480,2
169		482,6	4,43	482,2
170		484,5	4,77	484,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
171		486,3	4,62	486,1
172		490,6	4,55	490,2
173		490,6	4,65	490,2
174		492,5	4,41	492,2

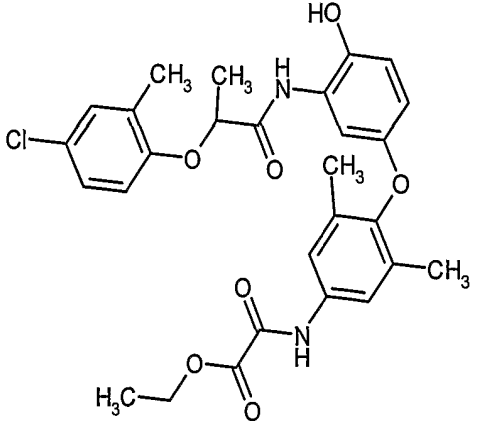
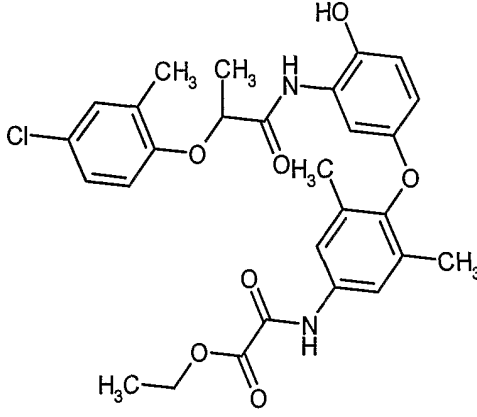
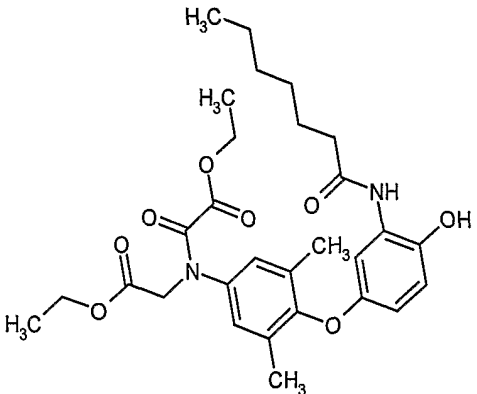
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
175		496,6	4,61	496,3
176		498,5	4,48	498,2
177		499,0	4,56	498,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
178		500,6	4,74	500,2
179		502,6	5,12	502,2
180		504,5	4,49	504,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
181		504,6	4,68	504,2
182		514,6	4,99	514,2
183		516,5	4,58	516,2

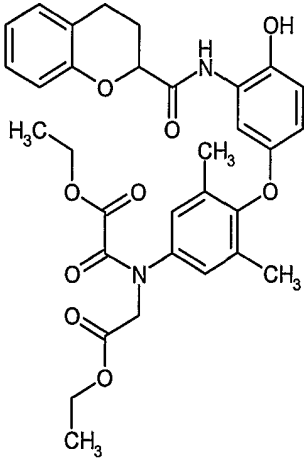
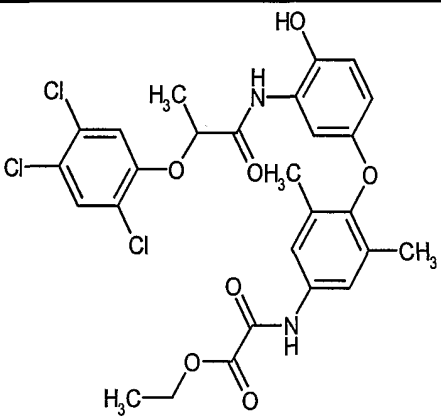
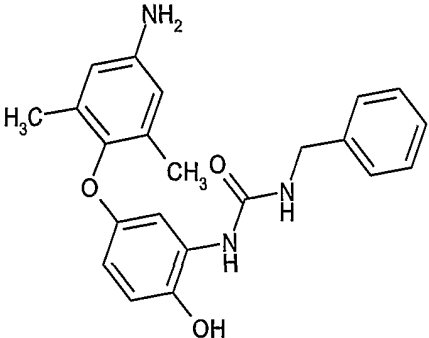
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
184		516,6	4,70	516,2
185		518,6	4,54	518,2
186		527,0	4,96	526,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
187		527,0	4,96	526,2
188		534,6	4,51	534,2
189		540,6	5,00	540,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
190		541,0	4,80	540,2
191		541,0	4,80	540,2
192		542,6	4,94	542,3

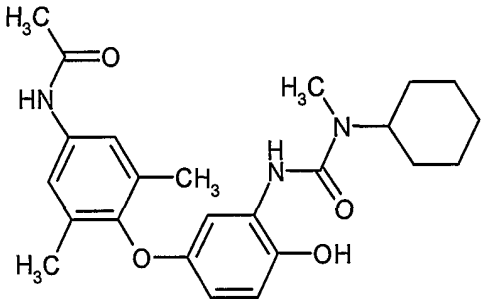
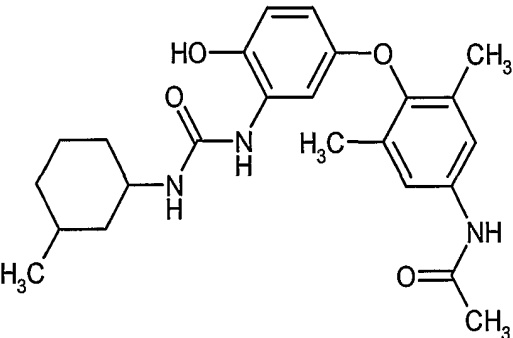
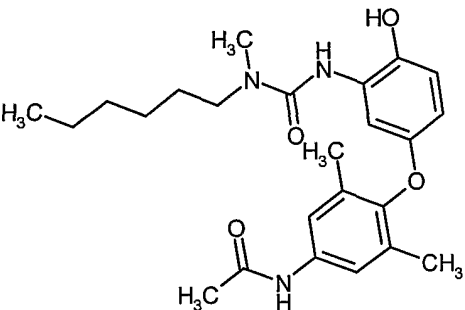
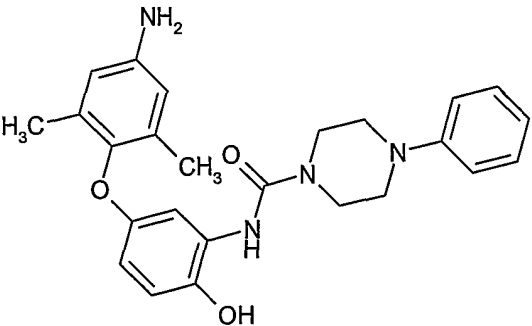
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
193		555,0	4,65	554,2
194		559,4	4,85	558,1
195		559,4	4,61	558,1

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
196		564,6	4,57	564,2
197		578,6	4,69	578,2
198		581,9	5,11	580,1

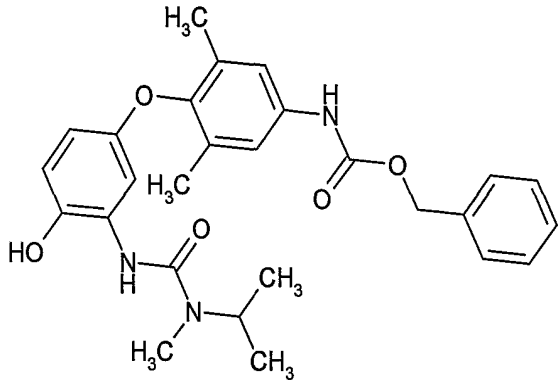
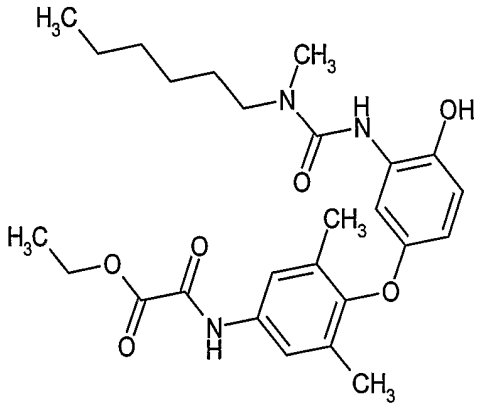
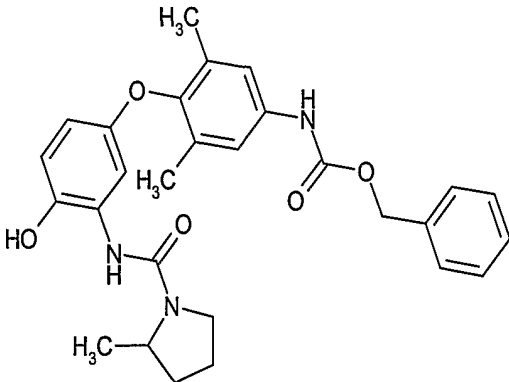
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
199		590,6	4,76	590,2
200		595,9	4,96	594,1
201		377,4	2,84	377,2

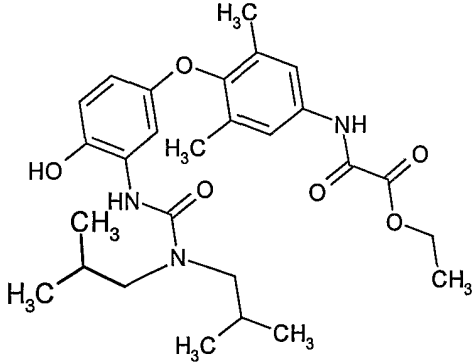
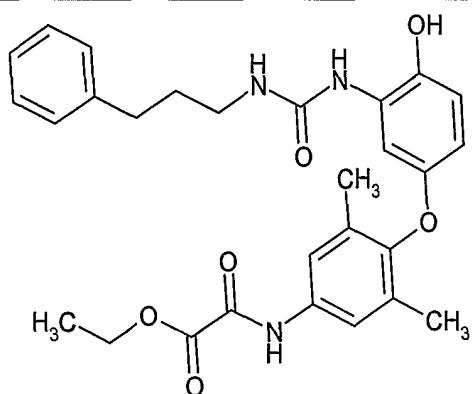
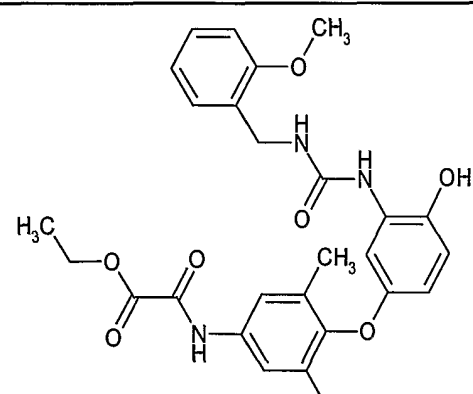
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
202		383,5	3,21	383,2
203		385,5	3,51	385,2
204		391,5	2,97	391,2
205		391,5	3,05	391,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
206		399,5	3,68	399,3
207		413,5	3,20	413,2
208		419,5	3,74	419,2
209		421,5	3,97	421,0

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
210		425,5	4,13	425,2
211		425,5	4,13	425,2
212		427,5	4,37	427,2
213		432,5	3,04	432,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
214		433,5	3,94	433,2
215		441,6	4,52	441,3
216		447,5	4,03	447,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
217		477,6	4,66	477,2
218		485,6	4,75	485,3
219		489,6	4,67	489,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
220		499,6	4,89	499,3
221		505,6	4,43	505,2
222		507,5	4,27	507,2

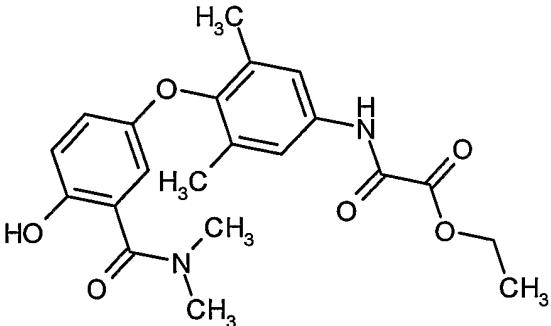
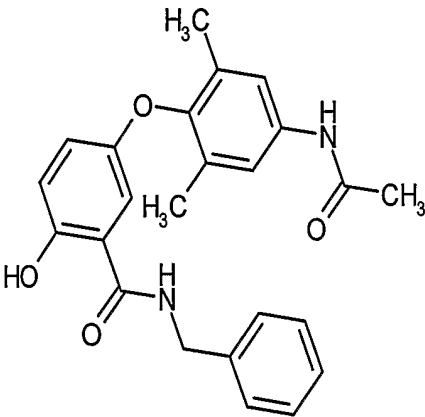
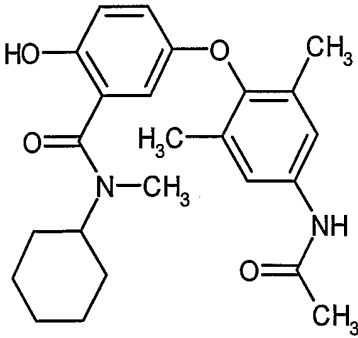
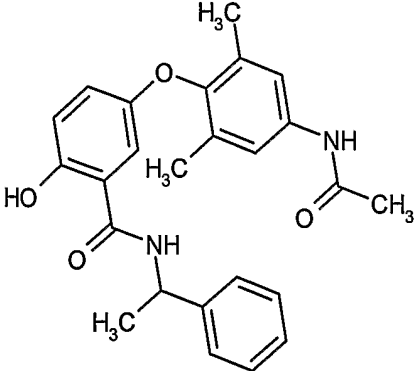
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
223		511,6	4,63	511,2
224		539,6	4,68	539,2
225		539,6	4,84	539,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
226		541,6	4,69	541,2
227		314,4	3,02	314,2
228		328,4	3,27	328,2
229		340,4	3,32	340,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
230		362,4	3,41	362,2
231		368,5	3,87	368,2
232		370,5	4,15	370,2

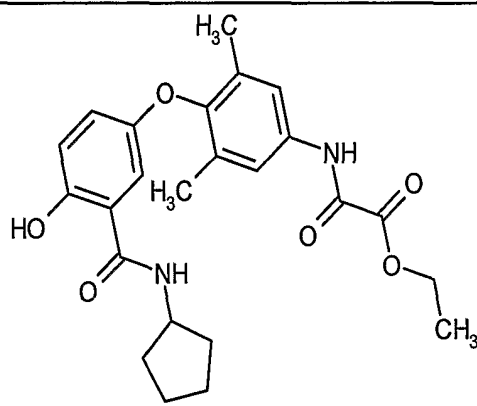
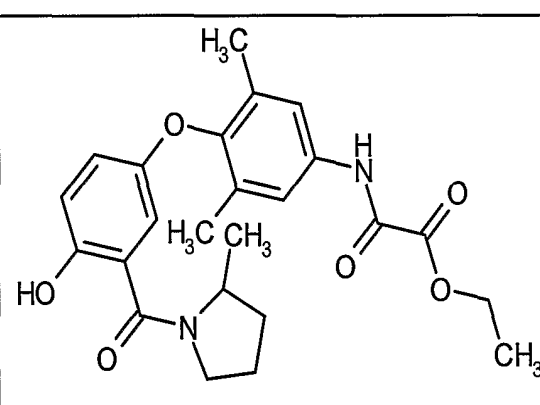
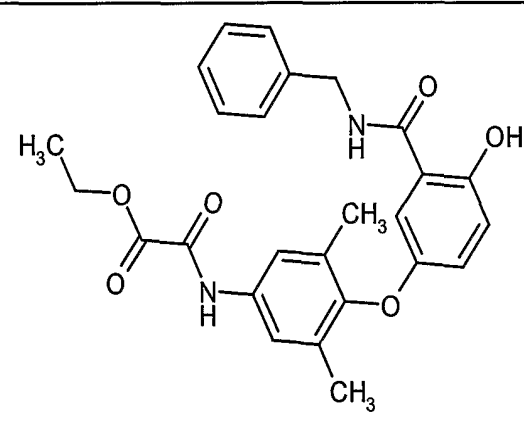
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
233		376,5	3,65	376,2
234		376,5	3,52	376,2
235		382,5	4,16	382,2
236		384,5	3,45	384,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
237		390,5	3,70	390,2
238		390,5	3,79	390,2
239		390,5	3,06	390,2
240		396,9	3,74	396,1

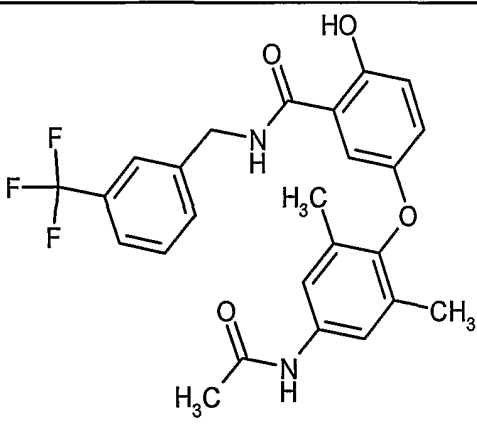
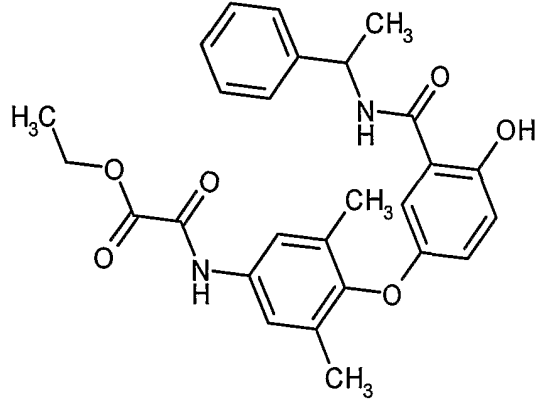
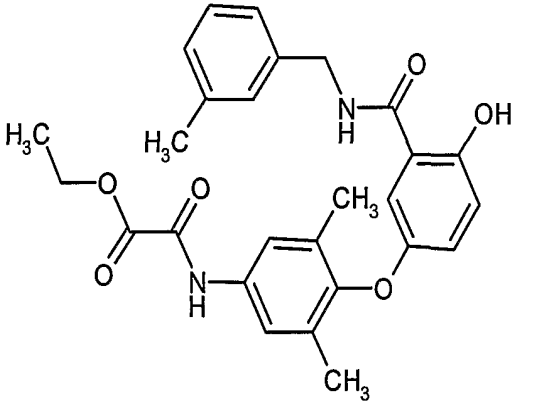
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
241		400,4	3,50	400,2
242		404,5	4,19	404,2
243		410,5	4,60	410,2
244		418,5	4,26	418,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
245		418,5	4,36	418,2
246		420,5	3,52	420,2
247		428,5	4,59	428,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
248		430,4	3,87	430,2
249		432,5	4,40	432,2
250		438,9	4,43	438,1

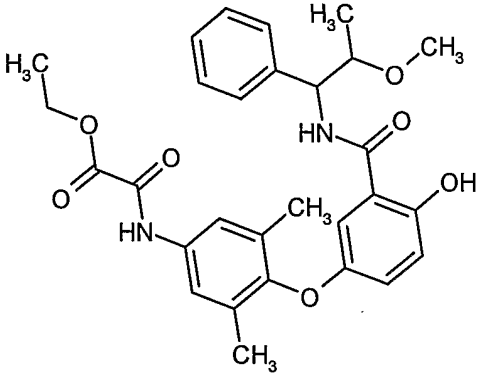
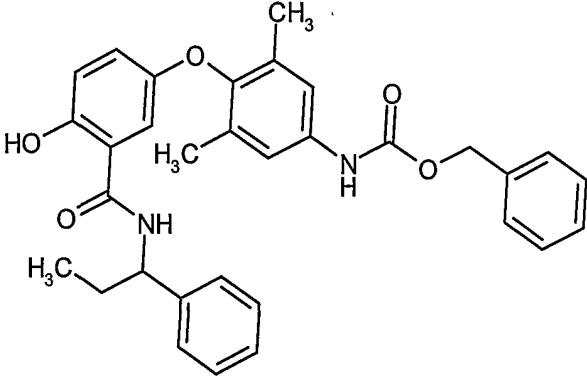
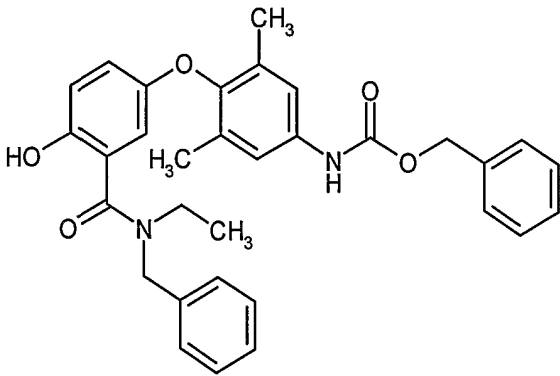
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
251		440,5	4,60	440,2
252		440,5	3,96	440,2
253		462,5	4,59	462,2

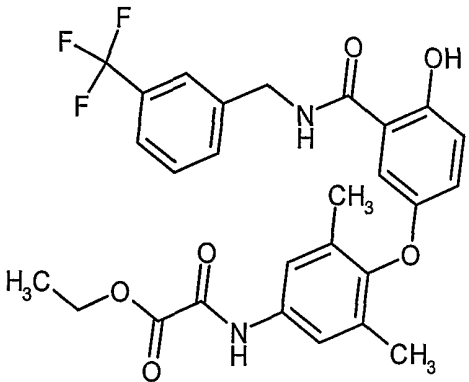
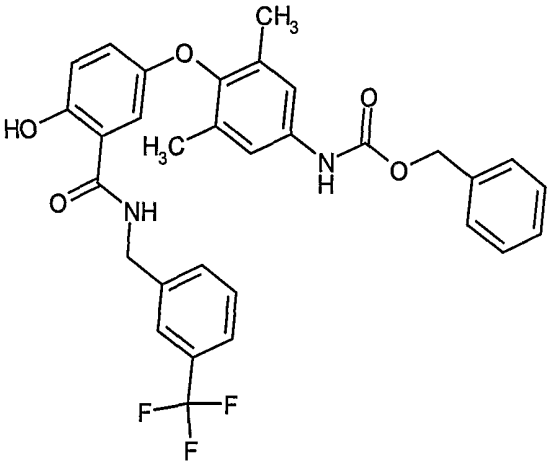
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
254		462,6	4,24	462,2
255		463,5	3,39	463,2
256		468,6	4,99	468,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
257		472,5	4,50	472,2
258		476,5	4,65	476,2
259		476,5	4,74	476,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
260		490,6	4,78	490,2
261		490,6	4,84	490,2
262		490,6	4,23	490,2

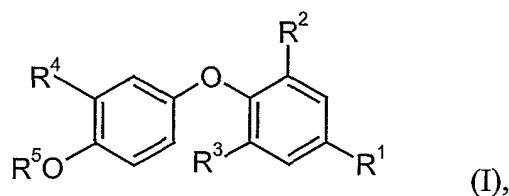
Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
263		492,5	4,59	492,2
264		496,6	5,04	496,2
265		510,6	5,09	510,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
266		520,6	4,63	520,2
267		524,6	5,20	524,2
268		524,6	4,75	524,2

Bsp.- Nr.	Struktur	MG [g/mol] berechnet	Retention s-zeit [min]	MG [g/mol] gefunden
269		530,5	4,85	530,2
270		564,6	5,24	564,2

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

worin

R^1 für Nitro, Amino, Acetamido oder für eine Gruppe der Formel
-NH-CO-CO-A oder -NH-CH₂-CO-A steht,

10

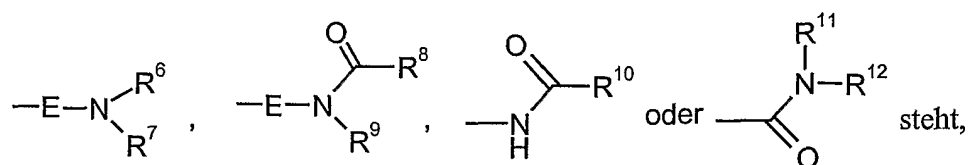
worin

A Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy darstellt,

15

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder
Trifluormethyl bedeuten,

R^4 für eine Gruppe der Formel



20

worin

E für gradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25

- 5 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, dass ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, Aminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, oder durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5 bis 6-gliedriges gesättigtes oder aromatisches Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe, N, O und/oder S, wobei Aryl und Heterocyclyl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder
- 10 mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido oder Halogen substituiert sind, substituiert sein kann,
- 15 für (C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, die durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,
- oder
- 20 für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Oxo oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,
- oder
- 25 R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält,
- 30

R⁸ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy steht,

5

R⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein und das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl oder Pyridyl steht,

10

wobei sowohl die in R⁸ als auch die in R⁹ genannten aromatischen Ringsysteme jeweils unabhängig voneinander ihrerseits durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder Amino substituiert sein können,

15

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom und der Carbonylgruppe, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält,

20

R¹⁰ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

25

30

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

5

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

10

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

15

eine Gruppe der Formel -OR¹³ oder NR¹⁴R¹⁵ bedeutet,

worin

20

R¹³ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

25

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

30

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel -NR¹⁶R¹⁷, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl das bis zu 3 Heteroatome, ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält oder durch Phenyl substituiert sein

kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

10 für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

oder

15 für einen 5-bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein kann und gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert
20 ist, stehen,

wobei

25 R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

30

gemeinsam mit dem Stickstoff, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

5

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

10

15

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

25

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom

30

gebunden sein kann, stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

5 oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und
10 durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

und

15

R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeutet,

sowie deren jeweiligen Salze und Hydrate eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.
20

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

E für geradkettige oder verzweigte (C₁-C₄)-Alkyl steht,
25

R¹ für Acetamido oder für eine Gruppe der Formel -NH-CO-CO-A oder -NH-CH₂-CO-A steht,

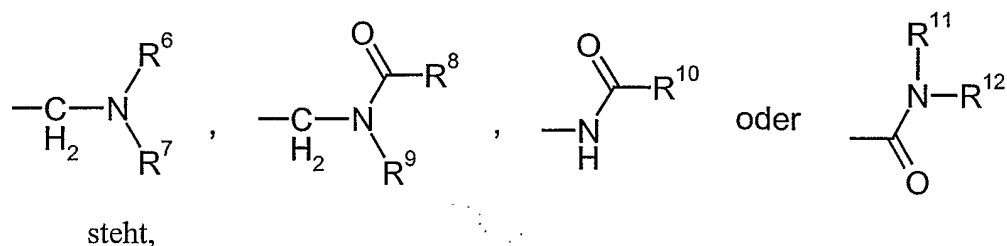
worin

30

A Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy darstellt,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Halogen, Methyl oder Trifluormethyl bedeuten,

5 R^4 für eine Gruppe der Formel



10 worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

15 für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, das ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, 5- bis 6-gliedriges gesättigtes oder aromatisches Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder durch (C₆-C₁₀)-Aryl, welches
20 seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido oder Halogen substituiert ist, substituiert sein kann,

25 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, stehen,

5

R⁸ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkylmethyl oder Phenyl steht,

10

R⁹ geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein und das durch Phenyl substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Phenyl, das durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

15

R¹⁰ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

20

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert sein kann,

25

oder

30

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannelierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

eine Gruppe der Formel $-OR^{13}$ oder $-NR^{14}R^{15}$ bedeutet,

5 worin

R^{13} für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

10 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander

15 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-
Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seiner-
seits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden
durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-
Alkoxy substituiert ist,

20 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert
sein kann,

oder

25 für Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl stehen,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig vonein-
ander

30 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-
Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seiner-

seits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

oder

5

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, stehen,

und

10

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeutet,

sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

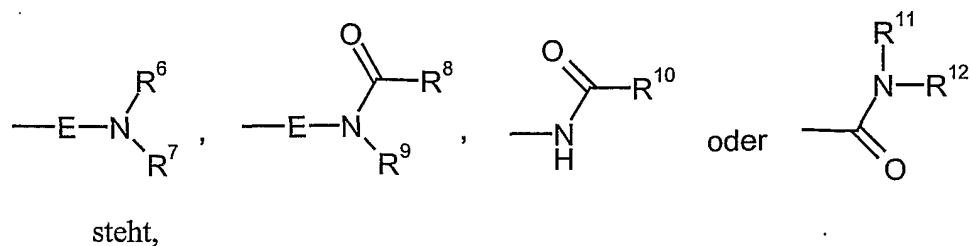
E für geradkettige oder verzweigte (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹ für eine Gruppe der Formel -NH-CO-COOH oder -NH-CH₂-COOH
steht,

20

R² und R³ gleich oder verschieden sind und Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeuten,

25 R⁴ für eine Gruppe der Formel



worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

5

10

für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_8)-Alkyl, das durch (C_5 - C_8)-Cycloalkyl, Pyridyl, Furyl, Tetrahydrofuryl oder ein- bis dreifach durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann, oder das durch Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Aminocarbonyl oder Acetamido substituiert ist,

15

für (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, das durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

oder

20

für Pyrrolidinyll oder Piperidinyll, die jeweils ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, stehen,

25

R^8 für geradkettiges (C_1 - C_7)-Alkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkylmethyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl oder Phenyl steht,

R^9 geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_4)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl oder Phenyl, das durch Chlor oder Fluor substituiert sein kann, bedeutet,

30

R^{10} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_4)-Alkyl, das durch (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu

dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor oder (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein können,

oder

5

für Biphenyl, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyranyl oder 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyranyl steht,

oder

10

eine Gruppe der Formel -NR¹⁴R¹⁵ darstellt,

worin

15

R¹⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

und

20

R¹⁵ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

25

oder

für Naphthyl, Biphenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

30

R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

und

5 R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_4)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Chlor substituiert ist,

oder

10 für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die durch (C_1 - C_3)-Alkyl substituiert sein können, steht,

und

15 R^5 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,

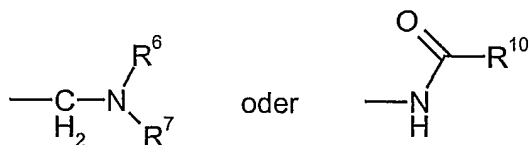
sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R^1 für eine Gruppe der Formel $-NH-CO-COOH$ oder $-NH-CH_2-COOH$ steht,

25 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeuten,

R^4 für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

5

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

10

für geradkettiges oder verzweigtes ($\text{C}_1\text{--C}_8$)-Alkyl, das durch Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Aminocarbonyl oder Acetamido substituiert ist, durch ($\text{C}_5\text{--C}_8$)-Cycloalkyl, Pyridyl, Furyl, Tetrahydrofuryl oder ein- bis dreifach durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

15

für ($\text{C}_5\text{--C}_8$)-Cycloalkyl, das durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

20

oder

für Pyrrolidinyll oder Piperidinyll, die jeweils ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, stehen,

und

25

R^{10} für geradkettiges oder verzweigtes ($\text{C}_1\text{--C}_4$)-Alkyl, das durch ($\text{C}_3\text{--C}_6$)-Cycloalkyl, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu

dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor oder (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein könnenn

oder

5

für Biphenyl, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyranyl oder 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyranyl steht,

und

10

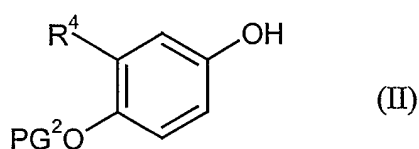
R⁵ Wasserstoff bedeutet,

sowie deren jeweilige Salze und Hydrate.

15 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

(A) Verbindungen der Formel (II)

20



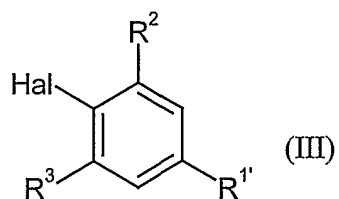
worin

PG² für eine Hydroxyschutzgruppe oder ein für die Festphasensynthese geeignetes Harz bedeutet und

25

R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

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



worin

R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

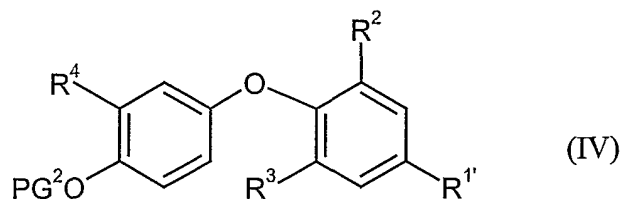
5

$R^{1'}$ für eine geeignete Gruppe aus dem Bedeutungsumfang von R^1 , vorzugsweise für die NO_2 -Gruppe steht und

Hal für Chlor oder Fluor steht

10

zu Verbindungen der Formel (IV)



worin

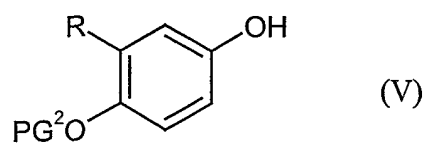
15

$R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 und PG^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, oder

(B) Verbindungen der Formel (V)

20



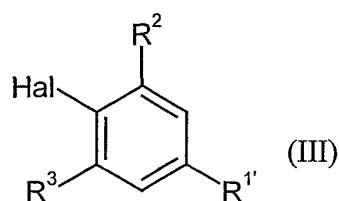
worin

PG² die oben angegebene Bedeutung hat und

R für eine geeignete Vorstufe der Gruppe R⁴, vorzugsweise für CHO, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder Nitro steht,

5

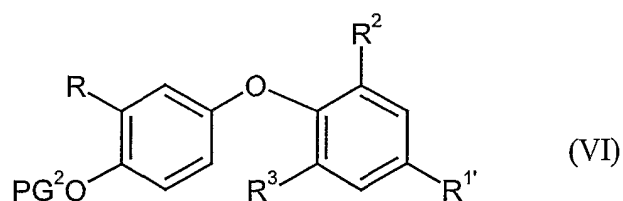
in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



worin

10

R¹', R², Hal und R³ die oben angegebene Bedeutung haben zu einer Verbindung der Formel (VI)



15

worin

R, R¹', R², R³ und PG² die oben angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt, und diese in Verbindungen der Formel (IV) überführt, indem man den Substituenten R in geeigneter Weise in den Substituenten R⁴ überführt,

und das man abschließend aus der Verbindung der Formel (IV) die Schutzgruppe PG² abspaltet und gegebenenfalls die Substituenten in geeigneter Weise mittels Standardreaktionen verändert oder derivatisiert.

25

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.
- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 9. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und/oder Hypercholesterolämie.
10. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/08477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C235/80 C07C235/24 C07C275/36 C07D295/027 C07D307/52
 C07D307/14 C07D223/10 C07D213/38 C07D211/58 C07C233/25
 C07D333/38 C07C233/75 C07C233/74 C07D311/24 A61P5/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) Beispiele page 69 -page 111 page 112 -page 121; claims 1-28	1-10
P,X	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) page 41; example 49	1-10
E	EP 1 127 882 A (PFIZER PROD INC) 29 August 2001 (2001-08-29) claims 1-36	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2001

Date of mailing of the international search report

30/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/165

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)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00-07972 A (APELQVIST THERESA-; GOEDE PATRICK (SE); HOLMGREN ERIK (SE); KAROBIO) 17 February 2000 (2000-02-17) page 46; claim 1 page 51; claim 20	1,6-8
A	WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ; LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6 July 2000 (2000-07-06) page 47; claim 1	1,6-8
A	US 5 569 674 A (YOKOYAMA DECEASED NAOKATO ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) column 34; claim 1	1,6-8
	--- -/-	

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2001

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08477

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application page 35 -page 36; claim 1 ----	1,6-8
A	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 the whole document ----	1,6-8
A	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26 January 1994 (1994-01-26) cited in the application page 25;-claim 5 ----- page 26; claim 21 -----	1,6-8
A	WO 99 00353 A (HEDFORS ASA ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); LIU YE (SE); MALM JO) 7 January 1999 (1999-01-07) page 37 -page 38; claims 11,13 page 39; claim 14 -----	1,6-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08477

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051971	A	08-09-2000	AU 2457500 A WO 0051971 A1	21-09-2000 08-09-2000
WO 0058279	A	05-10-2000	AU 4290800 A WO 0058279 A1	16-10-2000 05-10-2000
EP 1127882	A	29-08-2001	EP 1127882 A1 JP 2001226359 A WO 0160420 A1	29-08-2001 21-08-2001 23-08-2001
WO 0007972	A	17-02-2000	AU 5188199 A BR 9912742 A CN 1311767 T EP 1102739 A1 WO 0007972 A1 NO 20010610 A	28-02-2000 02-05-2001 05-09-2001 30-05-2001 17-02-2000 04-04-2001
WO 0039077	A	06-07-2000	AU 1885500 A EP 1144370 A2 WO 0039077 A2 NO 20012931 A	31-07-2000 17-10-2001 06-07-2000 21-08-2001
US 5569674	A	29-10-1996	US 5401772 A US 5654468 A AT 159515 T AU 4208193 A CA 2100817 A1 DE 69314718 D1 DE 69314718 T2 DK 580550 T3 EP 0580550 A1 ES 2108855 T3 FI 933260 A GR 3025517 T3 HU 64512 A2 JP 6172275 A NO 932614 A NZ 248181 A ZA 9305196 A	28-03-1995 05-08-1997 15-11-1997 27-01-1994 22-01-1994 27-11-1997 26-02-1998 02-02-1998 26-01-1994 01-01-1998 22-01-1994 27-02-1998 28-01-1994 21-06-1994 24-01-1994 27-11-1995 07-07-1994
EP 0188351	A	23-07-1986	AT 61581 T AU 577917 B2 AU 5221986 A CA 1319148 A1 CN 86100894 A , B DE 3678000 D1 DK 18586 A , B, EP 0188351 A2 ES 551005 D0 ES 8800157 A1 FI 860229 A GR 860122 A1 HU 40401 A2 IE 58867 B IL 77605 A JP 7103070 B JP 61167643 A KR 9311302 B1	15-03-1991 06-10-1988 24-07-1986 15-06-1993 03-09-1986 18-04-1991 19-07-1986 23-07-1986 01-11-1987 01-01-1988 19-07-1986 19-05-1986 28-12-1986 17-11-1993 09-02-1990 08-11-1995 29-07-1986 29-11-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/08477

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0188351	A		NO 860159 A	21-07-1986
			NZ 214843 A	24-02-1989
			PH 22691 A	14-11-1988
			PT 81844 A , B	01-02-1986
			US 4826876 A	02-05-1989
			US 4910305 A	20-03-1990
			US 5061798 A	29-10-1991
			US 4766121 A	23-08-1988
			ZA 8600319 A	27-08-1986
			ZW 886 A1	13-05-1987
EP 0580550	A	26-01-1994	AT 159515 T	15-11-1997
			AU 4208193 A	27-01-1994
			CA 2100817 A1	22-01-1994
			DE 69314718 D1	27-11-1997
			DE 69314718 T2	26-02-1998
			DK 580550 T3	02-02-1998
			EP 0580550 A1	26-01-1994
			ES 2108855 T3	01-01-1998
			FI 933260 A	22-01-1994
			GR 3025517 T3	27-02-1998
			HU 64512 A2	28-01-1994
			JP 6172275 A	21-06-1994
			NO 932614 A	24-01-1994
			NZ 248181 A	27-11-1995
			US 5401772 A	28-03-1995
			US 5569674 A	29-10-1996
			US 5654468 A	05-08-1997
			ZA 9305196 A	07-07-1994
WO 9900353	A	07-01-1999	AU 735525 B2	12-07-2001
			AU 8440598 A	19-01-1999
			WO 9900353 A1	07-01-1999
			EP 1000008 A1	17-05-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08477

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C235/80 C07C235/24 C07C275/36 C07D295/027 C07D307/52
C07D307/14 C07D223/10 C07D213/38 C07D211/58 C07C233/25
C07D333/38 C07C233/75 C07C233/74 C07D311/24 A61P5/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 51971 A (DOW ROBERT-LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8. September 2000 (2000-09-08) Beispiele Seite 69 -Seite 111 Seite 112 -Seite 121; Ansprüche 1-28	1-10
P,X	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Seite 41; Beispiel 49	1-10
E	EP 1 127 882 A (PFIZER PROD INC) 29. August 2001 (2001-08-29) Ansprüche 1-36	1-10

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Oktober 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K

PCT/EP 01/08477

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08477

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 35 -Seite 36; Anspruch 1 ---	1,6-8
A	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 38, 1995, Seiten 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument ---	1,6-8
A	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26. Januar 1994 (1994-01-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 25; Anspruch 5 Seite 26; Anspruch 21 ---	1,6-8
A	WO 99 00353 A (HEDFORS ASA ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); LIU YE (SE); MALM JO) 7. Januar 1999 (1999-01-07) Seite 37 -Seite 38; Ansprüche 11,13 Seite 39; Anspruch 14 -----	1,6-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08477

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A WO 0051971 A1	21-09-2000 08-09-2000
WO 0058279 A	05-10-2000	AU 4290800 A WO 0058279 A1	16-10-2000 05-10-2000
EP 1127882 A	29-08-2001	EP 1127882 A1 JP 2001226359 A WO 0160420 A1	29-08-2001 21-08-2001 23-08-2001
WO 0007972 A	17-02-2000	AU 5188199 A BR 9912742 A CN 1311767 T EP 1102739 A1 WO 0007972 A1 NO 20010610 A	28-02-2000 02-05-2001 05-09-2001 30-05-2001 17-02-2000 04-04-2001
WO 0039077 A	06-07-2000	AU 1885500 A EP 1144370 A2 WO 0039077 A2 NO 20012931 A	31-07-2000 17-10-2001 06-07-2000 21-08-2001
US 5569674 A	29-10-1996	US 5401772 A US 5654468 A AT 159515 T AU 4208193 A CA 2100817 A1 DE 69314718 D1 DE 69314718 T2 DK 580550 T3 EP 0580550 A1 ES 2108855 T3 FI 933260 A GR 3025517 T3 HU 64512 A2 JP 6172275 A NO 932614 A NZ 248181 A ZA 9305196 A	28-03-1995 05-08-1997 15-11-1997 27-01-1994 22-01-1994 27-11-1997 26-02-1998 02-02-1998 26-01-1994 01-01-1998 22-01-1994 27-02-1998 28-01-1994 21-06-1994 24-01-1994 27-11-1995 07-07-1994
EP 0188351 A	23-07-1986	AT 61581 T AU 577917 B2 AU 5221986 A CA 1319148 A1 CN 86100894 A ,B DE 3678000 D1 DK 18586 A ,B, EP 0188351 A2 ES 551005 D0 ES 8800157 A1 FI 860229 A GR 860122 A1 HU 40401 A2 IE 58867 B IL 77605 A JP 7103070 B JP 61167643 A KR 9311302 B1	15-03-1991 06-10-1988 24-07-1986 15-06-1993 03-09-1986 18-04-1991 19-07-1986 23-07-1986 01-11-1987 01-01-1988 19-07-1986 19-05-1986 28-12-1986 17-11-1993 09-02-1990 08-11-1995 29-07-1986 29-11-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08477

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0188351 A		NO 860159 A	21-07-1986
		NZ 214843 A	24-02-1989
		PH 22691 A	14-11-1988
		PT 81844 A ,B	01-02-1986
		US 4826876 A	02-05-1989
		US 4910305 A	20-03-1990
		US 5061798 A	29-10-1991
		US 4766121 A	23-08-1988
		ZA 8600319 A	27-08-1986
		ZW 886 A1	13-05-1987
EP 0580550 A	26-01-1994	AT 159515 T	15-11-1997
		AU 4208193 A	27-01-1994
		CA 2100817 A1	22-01-1994
		DE 69314718 D1	27-11-1997
		DE 69314718 T2	26-02-1998
		DK 580550 T3	02-02-1998
		EP 0580550 A1	26-01-1994
		ES 2108855 T3	01-01-1998
		FI 933260 A	22-01-1994
		GR 3025517 T3	27-02-1998
		HU 64512 A2	28-01-1994
		JP 6172275 A	21-06-1994
		NO 932614 A	24-01-1994
		NZ 248181 A	27-11-1995
		US 5401772 A	28-03-1995
		US 5569674 A	29-10-1996
		US 5654468 A	05-08-1997
		ZA 9305196 A	07-07-1994
WO 9900353 A	07-01-1999	AU 735525 B2	12-07-2001
		AU 8440598 A	19-01-1999
		WO 9900353 A1	07-01-1999
		EP 1000008 A1	17-05-2000