



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 027 150 A1** 2006.09.28

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 027 150.2**

(22) Anmeldetag: **11.06.2005**

(43) Offenlegungstag: **28.09.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 239/28** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

(66) Innere Priorität:

**10 2005 011 447.4 12.03.2005**

(71) Anmelder:

**Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE**

(72) Erfinder:

**Woltering, Elisabeth, Dr., 40721 Hilden, DE; Tuch,**

**Arounarith, Dr., 69009 Lyon, FR;**

**Dittrich-Wengenroth, Elke, Dr., 42109 Wuppertal,**

**DE; Kretschmer, Axel, Dr., 42113 Wuppertal, DE;**

**Bauser, Marcus, Dr., 42115 Wuppertal, DE;**

**Ellinghaus, Peter, Dr., 42113 Wuppertal, DE;**

**Lustig, Klemens, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Pook,**

**Elisabeth, Dr., 42109 Wuppertal, DE; Weber, Olaf,**

**Dr., 42489 Wülfrath, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Pyrimidincarbonsäure-Derivate und ihre Verwendung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft Pyrimidincarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und Arteriosklerose.

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Anmeldung betrifft Pyrimidincarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und Arteriosklerose.

**[0002]** Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich sowohl die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin (LDL-C) als auch die Mortalität von Risikopatienten senken, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL-C/LDL-C-Verhältnis oder der Hypertriglyceridämie.

### Stand der Technik

**[0003]** Fibrate stellen neben Niacin bisher die einzige Therapieoption für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie senken erhöhte Triglyceride um 20–50%, erniedrigen LDL-C um 10–15%, verändern die LDL-Partikelgröße von atherogenem LDL geringer Dichte zu normal dichtem und weniger atherogenem LDL und erhöhen die HDL-Konzentration um 10–15%.

**[0004]** Fibrate wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (Nature 1990, 347, 645–50). PPAR-alpha ist ein nukleärer Rezeptor, der die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzen im Promoter-Bereich dieser Gene [auch PPAR Response-Elemente (PPRE) genannt] reguliert. PPREs sind in einer Reihe von Genen identifiziert worden, welche für Proteine kodieren, die den Lipid-Metabolismus regulieren. PPAR-alpha ist hoch in der Leber exprimiert und seine Aktivierung führt unter anderem zu einer gesenkten VLDL-Produktion/-Sekretion sowie zu einer reduzierten Apolipoprotein CIII (ApoCIII)-Synthese. Im Gegensatz dazu wird die Synthese von Apolipoprotein A1 (ApoA1) gesteigert.

**[0005]** Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor ( $EC_{50}$  im  $\mu$ M-Bereich), was wiederum zu den oben beschriebenen relativ geringen pharmakologischen Effekten führt.

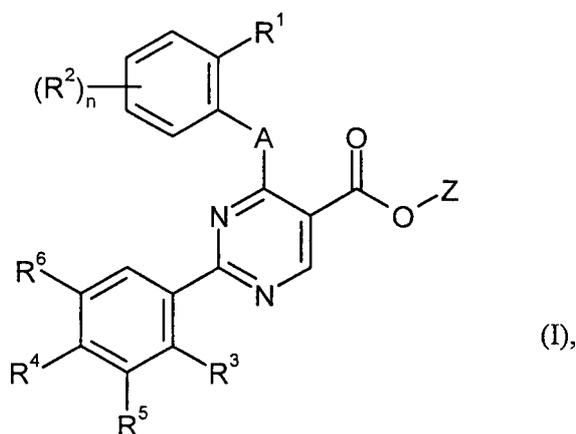
### Aufgabenstellung

**[0006]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-alpha-Modulatoren zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

### Stand der Technik

**[0007]** 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester und die korrespondierende Carbonsäure werden in WO 02/42280 als Synthese-Intermediate beschrieben; eine pharmakologische Aktivität dieser Verbindungen ist hierin nicht berichtet. In US 3,759,922, US 3,850,931 und J.Heterocyclic Chem. 9 (6), 1347–54 (1972) werden bestimmte 4-Phenoxy-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure-Derivate als Synthese-Intermediate beschrieben, die zum Teil einen mydriatischen oder die Aktivität des Zentralen Nervensystems vermindernenden Effekt aufweisen. In WO 02/076438 werden unter anderem Pyrimidin-Derivate als Flt 1-Liganden zur Behandlung von Krebs und verschiedener anderer Erkrankungen beansprucht.

**[0008]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für CH<sub>2</sub> oder O steht,

R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>-C(=O)-R<sup>8</sup> steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R<sup>2</sup> mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, für Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, einen 4- bis 7-gliedrigen, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup>-C(=O)-R<sup>10</sup> stehen, worin

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

und

Z für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.

**[0009]** Die zuvor genannten Verbindungen sind größtenteils neu, teils auch literaturbekannt [siehe WO 02/42280 sowie die Verbindungen mit der Chemical Abstracts Registry-Nr. 477859-49-7, 477859-47-5, 477854-82-3 und 477854-79-8]. Jedoch ist für die bekannten Verbindungen bisher keine therapeutische Anwendung beschrieben worden. Dies geschieht erstmals im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

**[0010]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für CH<sub>2</sub> oder O steht,

R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>-C(=O)-R<sup>8</sup> steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R<sup>2</sup> mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, für Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, einen 4- bis 7-gliedrigen, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup>-C(=O)-R<sup>10</sup> stehen, worin

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

und

Z für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,

mit Ausnahme der Verbindungen 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester, 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure, 4-(2,3-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester, 4-(2,3-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure, 2-Phenyl-4-(2,4,5-trichlorphenoxy)pyrimidin-5-carbonsäureethylester und 2-Phenyl-4-(2,4,5-trichlorphenoxy)pyrimidin-5-carbonsäure.

**[0011]** Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

**[0012]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

**[0013]** Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

**[0014]** Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

**[0015]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

**[0016]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

**[0017]** Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

**[0018]** Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

**[0019]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die

folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

**[0020]** (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.

**[0021]** Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

**[0022]** Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-tert.-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

**[0023]** Ein 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 7 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist und ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO und SO<sub>2</sub> enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter, N-verknüpfter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann. Beispielhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Pyrrolidinyl.

**[0024]** Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

**[0025]** Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

**[0026]** Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher  
 A für CH<sub>2</sub> oder O steht,  
 R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,  
 R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können,  
 n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,  
 wobei für den Fall, dass der Substituent R<sup>2</sup> mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,  
 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino stehen,  
 und  
 Z für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,  
 wobei mindestens einer der Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> von Wasserstoff verschieden ist, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

**[0027]** Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in wel-

cher

A für O steht,

R<sup>1</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder Methyl steht,

R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy und Trifluormethoxy steht,

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R<sup>2</sup> mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethoxy oder Amino stehen,

und

Z für Wasserstoff steht,

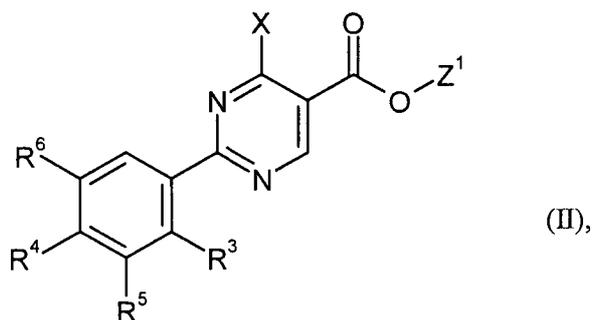
wobei mindestens einer der Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> von Wasserstoff verschieden ist,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

**[0028]** Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

**[0029]** Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

**[0030]** Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher A für O steht, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



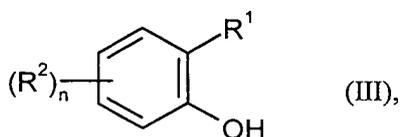
in welcher R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Z<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl

und

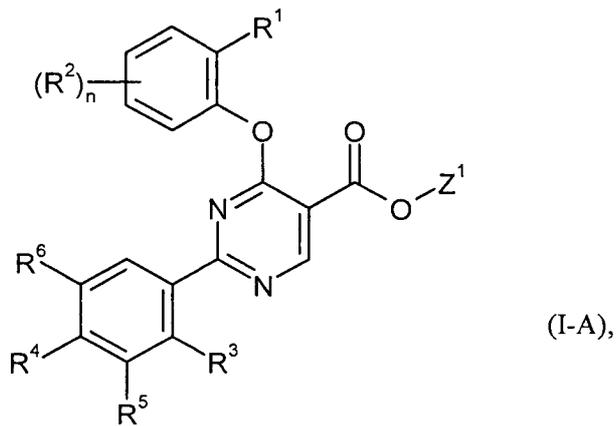
X für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, steht,

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

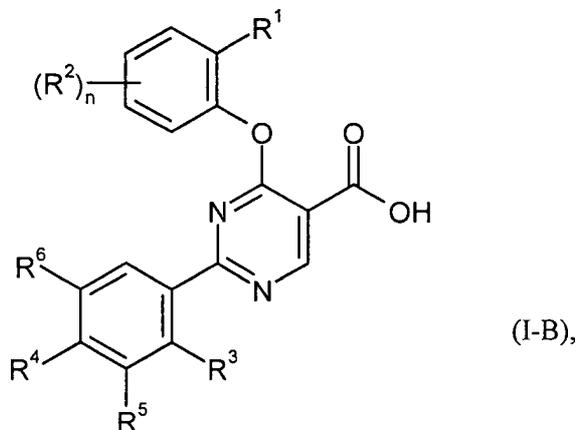


in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zu Verbindungen der Formel (I-A)

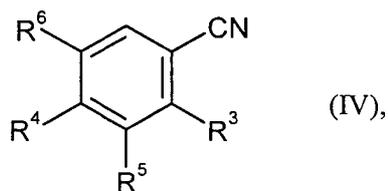


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und diese durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbonsäuren der Formel (I-B)

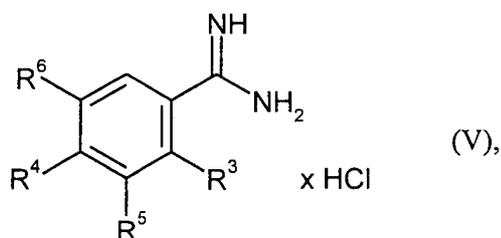


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und die Verbindungen der Formel (I-A) bzw. (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

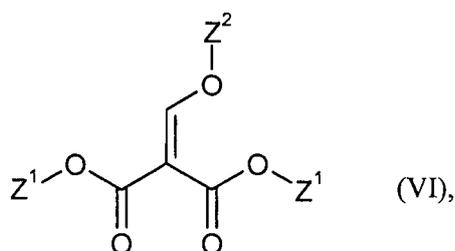
**[0031]** Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man Nitrile der Formel (IV)



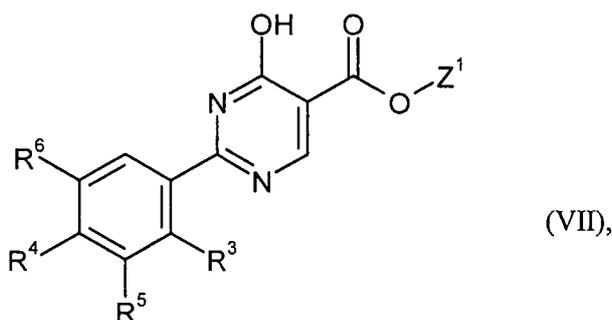
in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Ammoniumchlorid in Gegenwart von Trimethylaluminium zu Amidinen der Formel (V)



in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, anschließend in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher Z<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und Z<sup>2</sup> für Methyl oder Ethyl steht,  
zu Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und Z<sup>1</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
kondensiert und diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit Hilfe eines geeigneten Halogenierungsmittels,  
wie beispielsweise Thionylchlorid, in die Verbindungen der Formel (II) überführt.

**[0032]** Die Verbindungen der Formeln (III), (IV) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder in können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0033]** Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (I-A) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Acetonitril.

**[0034]** Als Base für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (I-A) eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, oder Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid.

**[0035]** Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +60°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

**[0036]** Die Hydrolyse der Carbonsäureester in den Verfahrensschritten (I-A) → (I-B) und (I-C) → (I-D) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

**[0037]** Als inerte Lösungsmittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlorme-

than und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser verwendet.

**[0038]** Als Basen eignen sich für die Ester-Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

**[0039]** Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

**[0040]** Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

**[0041]** Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) → (V) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Toluol.

**[0042]** Die beim Verfahrensschritt (IV) → (V) eingesetzten Reaktionspartner Ammoniumchlorid und Trimethylaluminium werden jeweils in einer Menge von 2 bis 4 Mol, bevorzugt in einer Menge von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), verwendet. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt von +80°C bis +120°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

**[0043]** Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (VII) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Ethanol.

**[0044]** Als Base für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (VII) eignen sich insbesondere Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumethanolat.

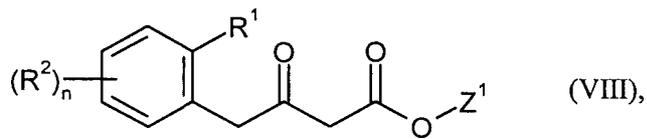
**[0045]** Die Base wird hierbei in einer Menge von 2 bis 3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 2 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (V), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C, bevorzugt von +50°C bis +80°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

**[0046]** Die Halogenierung im Verfahrensschritt (VII) → (II) wird bevorzugt mit Hilfe von Thionylchlorid oder mit para-Toluolsulfonsäureehlorid oder Methansulfonsäurechlorid, letztere jeweils in Gegenwart eines tertiären Amins wie beispielsweise Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder N,N-Diisopropylethylamin, durchgeführt.

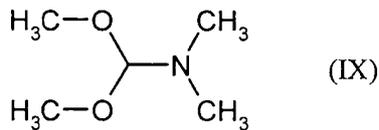
**[0047]** Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) → (II) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dimethylformamid und Dichlormethan.

**[0048]** Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, bevorzugt von 0°C bis +30°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

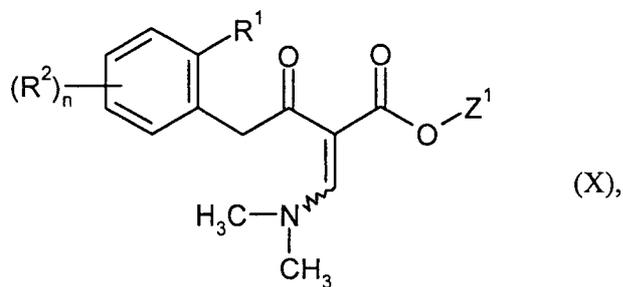
[0049] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher A für  $\text{CH}_2$  steht, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder  
[A] Verbindungen der Formel (VIII)



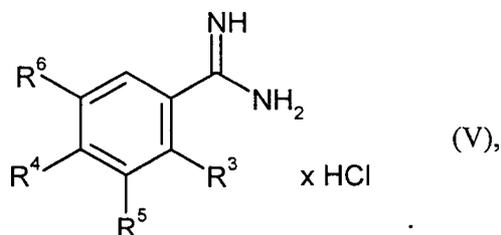
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $Z^1$  für  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht,  
mit einer Verbindung der Formel (IX)



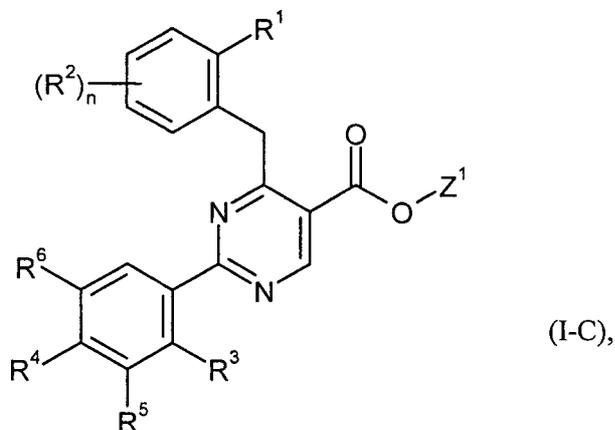
zu Verbindungen der Formel (X)



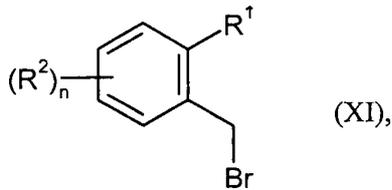
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  und  $Z^1$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
reagiert und anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Amidin der Formel (V)



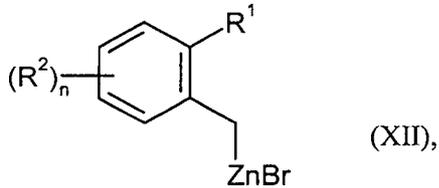
in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
zu Verbindungen der Formel (I-C)



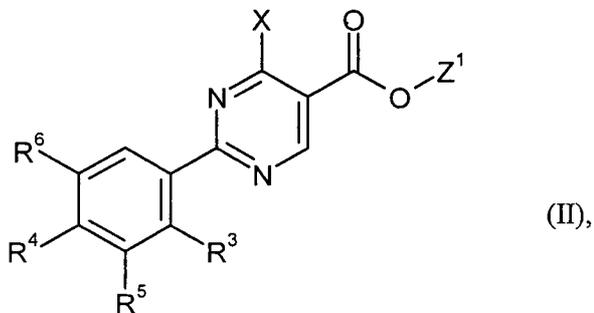
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt  
oder  
[B] Verbindungen der Formel (XI)



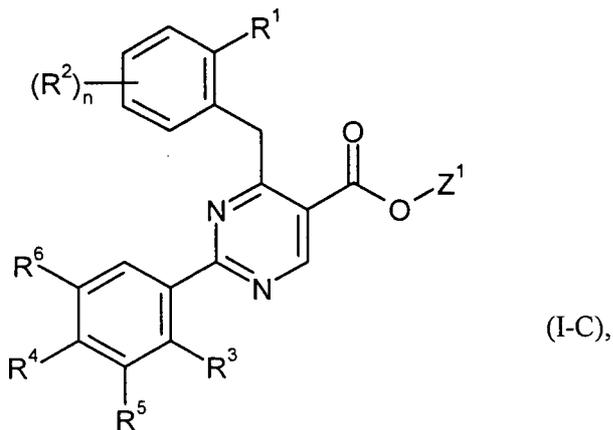
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
in die Zink-organischen Verbindungen der Formel (XII)



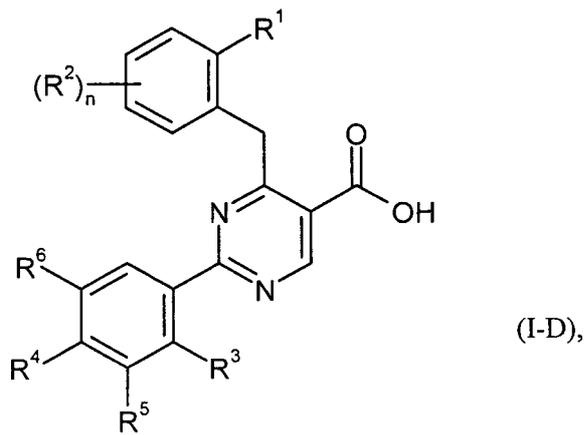
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
überführt und anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (II)



in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und  
 $Z^1$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl  
und  
X für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, steht,  
zu Verbindungen der Formel (I-C)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, kuppelt  
und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I-C) durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbon-  
säuren der Formel (I-D)

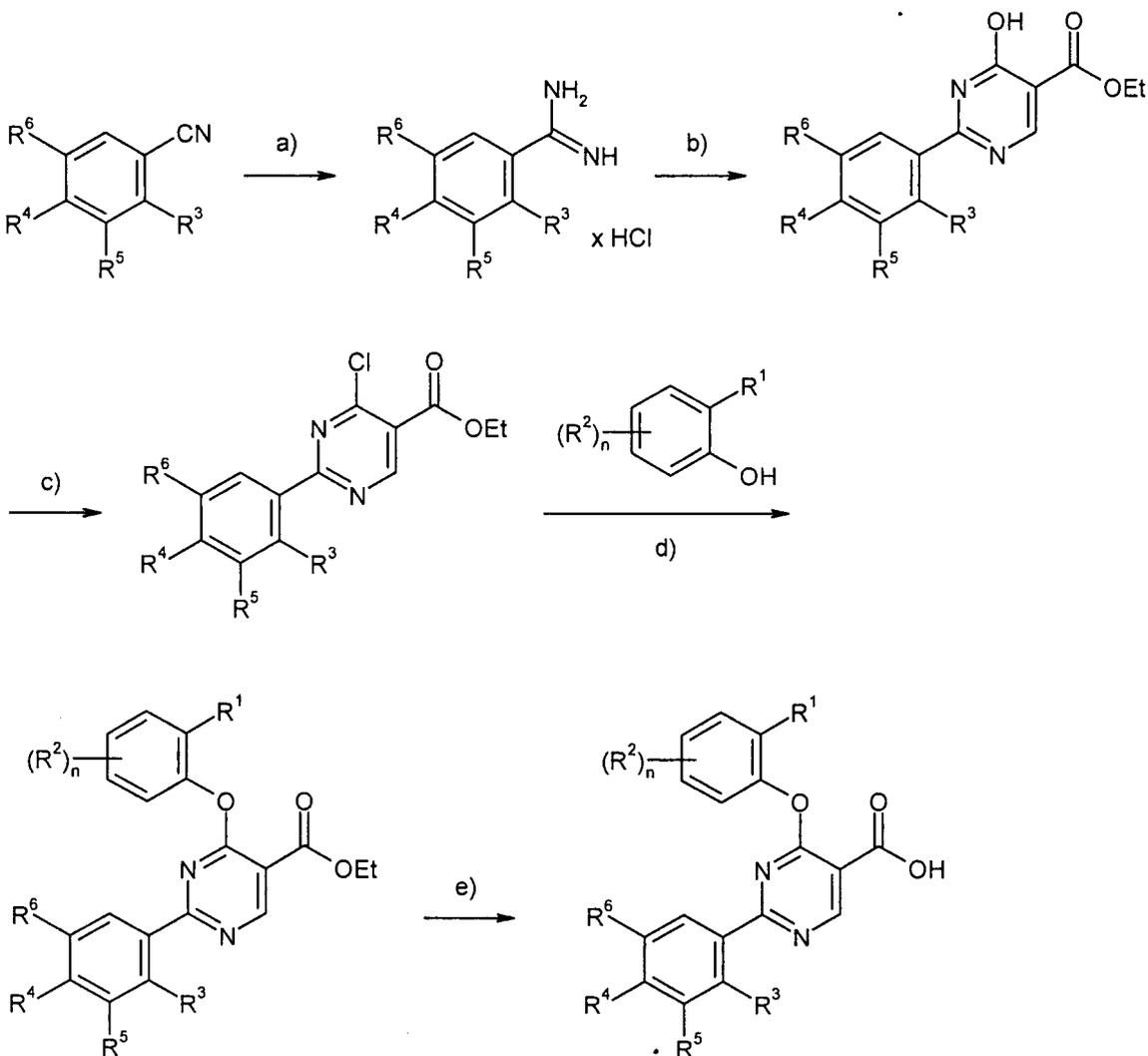


in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und die Verbindungen der Formel (I-C) bzw. (I-D) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

**[0050]** Die Verbindungen der Formeln (VIII), (IX) und (XI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder in können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Die Verbindungen der Formeln (II) und (V) können wie zuvor beschrieben hergestellt werden.

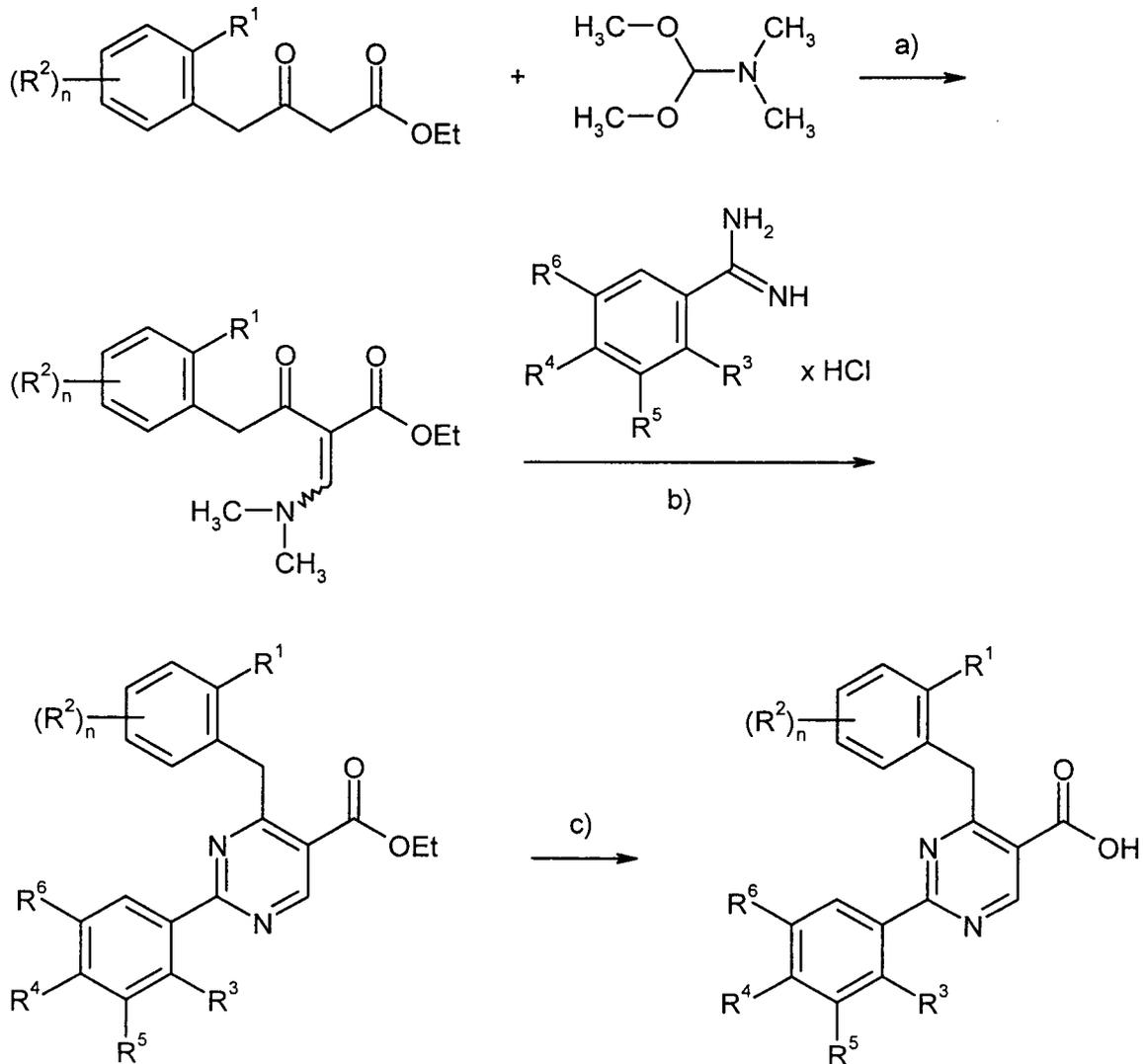
**[0051]** Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata veranschaulicht werden:

Schema 1



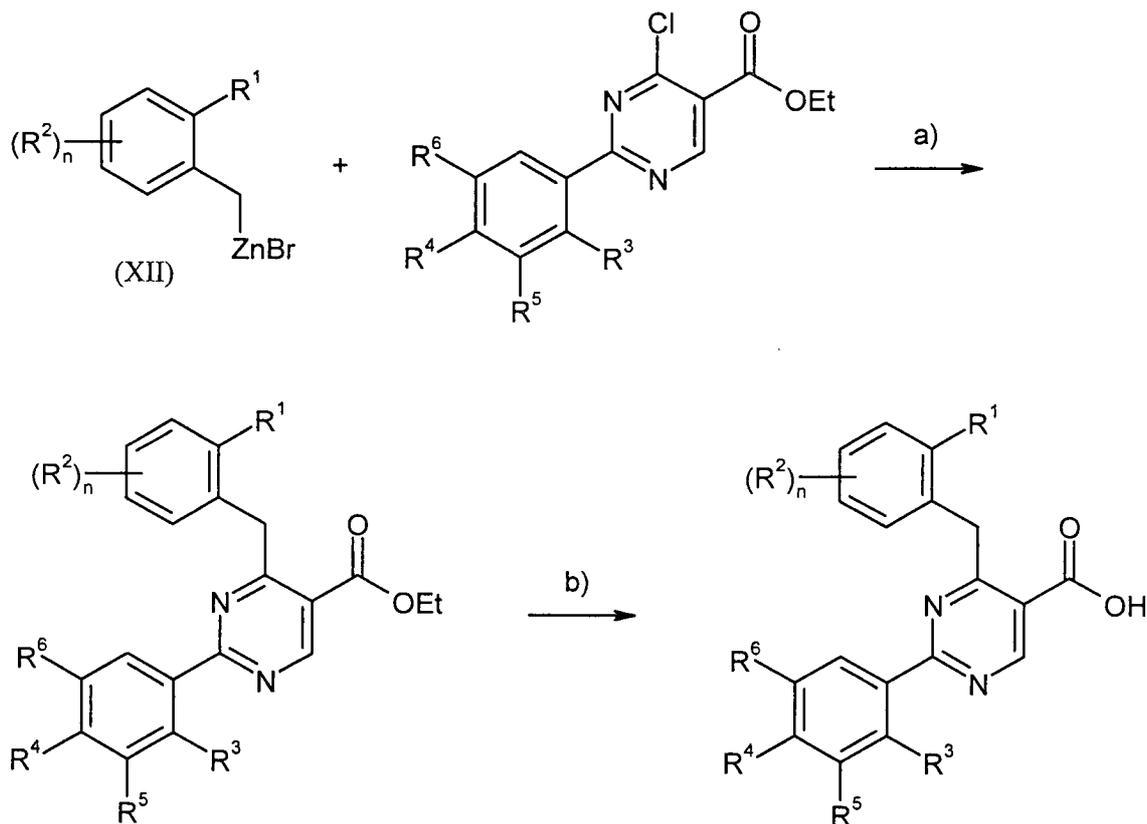
[a):  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ ; b): 2-Ethoxymethylenmalonsäurediethylester,  $\text{NaOEt}$ , EtOH,  $78^\circ\text{C}$ ; c):  $\text{SOCl}_2$ , DMF, RT; d):  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT oder  $\text{NaH}$ , Acetonitril, RT; e): aq.  $\text{NaOH}$ , Dioxan, THF oder EtOH, RT].

Schema 2



[a): vgl. P. Schenone et al., J. Heterocyclic Chem. 24, 1669–1675 (1987); id., Il Farmaco 48, 335–355 (1993); b):  $\text{NaOEt}$ , EtOH,  $78^\circ\text{C}$ ; c): aq.  $\text{NaOH}$ , Dioxan oder THF, RT].

Schema 3



[a]:  $Pd(PPh_3)_4$ , THF,  $70^\circ C$ ; zur Herstellung der zinkorganischen Verbindungen (XII) vgl. auch Shiota et al., J. Org. Chem. 64, 453–457 (1999); b): aq. NaOH, THF oder Dioxan, RT].

**[0052]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

**[0053]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hochwirksame PPAR-alpha-Modulatoren und eignen sich als solche insbesondere zur primären und/oder sekundären Prävention sowie Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, die durch Störungen im Fettsäure- und Glukose-Metabolismus hervorgerufen werden. Solche Erkrankungen umfassen Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Arteriosklerose sowie metabolische Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, Nicht-Insulinabhängiger Diabetes, Gestationsdiabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz, Fettsucht (Adipositas) und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie).

**[0054]** Weitere unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche sich durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandeln lassen, sind Bluthochdruck, Ischämie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzmuskelschwäche, Restenose, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).

**[0055]** Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention von mikro- und makrovaskulären Schädigungen (Vasculitis), Reperfusionsschäden, arteriellen sowie venösen Thrombosen, Ödemen, Krebserkrankungen (Hautkrebs, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Genitaltraktes), von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und neurodegenerativen Störungen (Schlaganfall, Alzheimer'sche Krankheit, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Epilepsie, Depressionen, Multiple Sklerose), von Entzündungserkrankungen, Immunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Asthma), Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis), Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Leberfibrose, Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, Dermatitis, Keratitis, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), viralen Erkrankungen (HPV,

HCMV, HIV), Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz sowie zur Wundheilung und Angiogenese eingesetzt werden.

**[0056]** Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in vitro durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

**[0057]** Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in vivo lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

**[0058]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0059]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0060]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

**[0061]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

**[0062]** Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, Antidiabetika, Blutdruck-Senker, durchblutungsfördernd und/oder antithrombotisch wirkende Mittel sowie Antioxidantien, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, p38-Kinase-Inhibitoren, NPY-Agonisten, Orexin-Agonisten, Anorektika, PAF-AH-Inhibitoren, Antiphlogistika (COX-Inhibitoren, LTB<sub>4</sub>-Rezeptor-Antagonisten), Analgetika (Aspirin), Antidepressiva und andere Psychopharmaka.

**[0063]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoff einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

**[0064]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren

- den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, LDL-Rezeptor-Induktoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, LpL-Aktivatoren, Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, PPAR- $\gamma$ - und/oder PPAR- $\delta$ -Agonisten, RXR-Modulatoren, FXR-Modulatoren, LXR-Modulatoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren, Lp(a)-Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Bombesin-Rezeptor-Agonisten, Histamin-Rezeptor-Agonisten und der Antioxidantien/Radikalfänger,
- Antidiabetika, die in der Roten Liste 2004/II, Kapitel 12 genannt sind, sowie beispielhaft und vorzugsweise jenen aus der Gruppe der Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, GLP 1-Rezeptor-Agonisten, Glukagon-Antagonisten, Insulin-Sensitizer, CCK 1-Rezeptor-Agonisten, Leptin-Rezeptor-Agonisten, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie Kaliumkanalöffner, wie z.B. denjenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart sind,
- den Blutdruck senkenden Wirkstoffen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin All-Antagonisten, ACE-Hemmer, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker, Diuretika, Phosphodiesterase-Inhibitoren, sGC-Stimulatoren, Verstärker der cGMP-Spiegel, Aldosteron-Antagonisten, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, ECE-Inhibitoren und der Vasopeptidase-Inhibitoren, und/oder
- antithrombotisch wirkenden Mitteln, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien

kombiniert werden.

**[0065]** Unter den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Niacin-Rezeptor-Agonisten, CETP-Inhibitoren, PPAR-gamma-Agonisten, PPAR-delta-Agonisten, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Antioxidantien/Radikalfänger sowie der Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten verstanden.

**[0066]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

**[0067]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

**[0068]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

**[0069]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiquaside oder Pamaqueside, verabreicht.

**[0070]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide oder JTT-130, verabreicht.

**[0071]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

**[0072]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidhormon und/oder Thyroidmimetikum, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin oder 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), verabreicht.

**[0073]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Agonisten des Niacin-Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise Niacin, Acipimox, Acifran oder Radecol, verabreicht.

**[0074]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib, JTT-705 oder CETP vaccine (Avant), verabreicht.

**[0075]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

**[0076]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW-501516, verabreicht.

**[0077]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimide, verabreicht.

**[0078]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

**[0079]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antioxidans/Radikalfänger, wie beispielhaft und vorzugsweise Probucol, AGI-1067,

BO-653 oder AEOL-10150, verabreicht.

**[0080]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Rimona-bant oder SR-147778, verabreicht.

**[0081]** Unter Antidiabetika werden vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden. Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinid-Derivate, Glukosidase-Inhibitoren und PPAR-gamma-Agonisten.

**[0082]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

**[0083]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

**[0084]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid, wie beispielhaft und vorzugsweise Metformin, verabreicht.

**[0085]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid-Derivat, wie beispielhaft und vorzugsweise Repaglinid oder Nateglinid, verabreicht.

**[0086]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Glukosidase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

**[0087]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten beispielsweise aus der Klasse der Thiazolidindione, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

**[0088]** Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker und Diuretika verstanden.

**[0089]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

**[0090]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan oder Telmisartan, verabreicht.

**[0091]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

**[0092]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

**[0093]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

**[0094]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen

in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, verabreicht.

**[0095]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antisymphotonika wie Reserpin, Clonidin oder alpha-Methyl-Dopa, mit Kaliumkanal-Agonisten wie Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin oder Hydralazin, oder mit Stickoxid freisetzenden Stoffen wie Glycerinnitrat oder Nitroprussidnatrium verabreicht.

**[0096]** Unter antithrombotisch wirkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien verstanden.

**[0097]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

**[0098]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

**[0099]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

**[0100]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise DX-9065a, DPC 906, JTV 803, BAY 59-7939, DU-176b, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

**[0101]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

**[0102]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

**[0103]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

**[0104]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

**[0105]** Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

**[0106]** Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

**[0107]** Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

**[0108]** Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren,

Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

**[0109]** Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

**[0110]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

**[0111]** Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

**[0112]** Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

**[0113]** Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

**[0114]** Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

#### Ausführungsbeispiel

##### A. Beispiele

##### Abkürzungen und Akronyme:

aq.	wässrig
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie

NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektroskopie

## LC-MS- und HPLC-Methoden:

## Methode 1:

**[0115]** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 2:

**[0116]** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 3:

**[0117]** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208–400 nm.

## Methode 4:

**[0118]** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm  $\times$  4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 5:

**[0119]** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3 $\mu$  50 mm  $\times$  2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A  $\rightarrow$  0.2 min 100% A  $\rightarrow$  2.9 min 30% A  $\rightarrow$  3.1 min 10% A  $\rightarrow$  5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 6:

**[0120]** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm  $\times$  4.6 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B  $\rightarrow$  3.0 min 95% B  $\rightarrow$  4.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min  $\rightarrow$  3.0 min 3.0 ml/min  $\rightarrow$  4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 7:

**[0121]** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm  $\times$  2.1 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub> (70%-ig)/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B  $\rightarrow$  0.5 min 2% B  $\rightarrow$  4.5 min 90% B  $\rightarrow$  9 min 90% B  $\rightarrow$  9.2 min 2% B  $\rightarrow$  10 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 8:

**[0122]** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm × 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub> (70%-ig)/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 15 min 90% B → 15.2 min 2% B → 16 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 9:

**[0123]** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm × 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub> (70%-ig)/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B → 6.7 min 2% B → 7.5 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

## Methode 10:

**[0124]** Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters 2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm × 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 2.0 min 5% A → 3.2 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

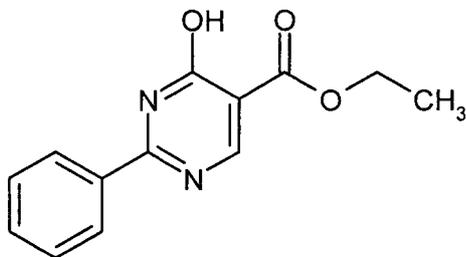
## Methode 11:

**[0125]** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 µ, 20 mm × 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

## Ausgangsverbindungen und Intermediate:

## Beispiel 1A

## 4-Hydroxy-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



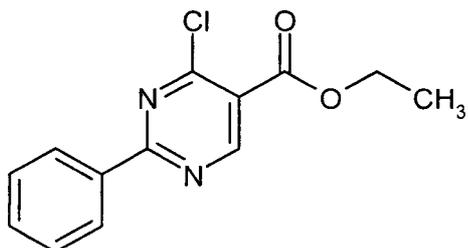
**[0126]** Zu 47.7 mL ethanolischer Natriumethylat-Lösung (21 %, 41.40 g, 128 mmol) werden 10.0 g Benzamidin-Hydrochlorid (63.9 mmol) und eine Lösung von 13.8 g 2-Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (63.9 mmol) in 25 mL Ethanol gegeben. Man erhitzt die Mischung 2 h unter Rückfluss und gibt sie dann auf 100 mL 6 N Salzsäure. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 11.6 g (73% d. Th.) des Produkts.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.30 (t, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 13.17 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.65 min; m/z = 245.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 2A

## 4-Chlor-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0127]** Zu 11.00 g der Verbindung aus Beispiel 1A (45.0 mmol) in 120 mL DMF werden bei Raumtemperatur 6.57 mL Thionylchlorid (10.70 g, 90.1 mmol) langsam zugetropft. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 7.50 g Kaliumcarbonat (54.0 mmol) zugegeben und die Mischung auf 100 mL Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 30°C im Vakuum-trockenschrank getrocknet. Man erhält 11.4 g (96% d. Th.) des Produkts.

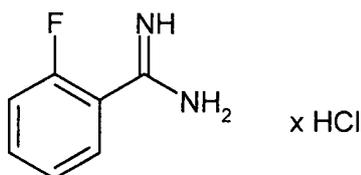
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.38 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.56-7.68 (m, 3H), 8.40 (d, 2H), 9.26 (s, 1H).

HPLC (Methode 9): R<sub>t</sub> = 5.20 min.

MS (DCI): m/z = 263 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 3A

## 2-Fluorbenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



**[0128]** 2.65 g Ammoniumchlorid (49.5 mmol) werden unter Argon in 70 mL Toluol suspendiert. Bei 0°C werden langsam 3.57 g Trimethylaluminium (49.5 mmol) zugegeben. Die Mischung wird bis zum Ende der Gasentwicklung bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann werden 3.00 g 2-Fluorbenzonitril (24.8 mmol) zugegeben, und die Mischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 g Kieselgel hinzugefügt und die Mischung für 15 min nachgerührt. Das Kieselgel wird abfiltriert und mit Methanol/Methylenchlorid (1:1) gewaschen. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol (10:1) und mit Methylenchlorid gewaschen. Als Rückstand erhält man 2.50 g (58% d. Th.) des Produkts.

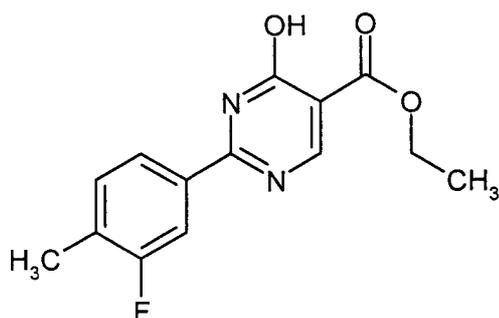
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.39-7.51 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 2H), 9.45 (s, 4H).

HPLC (Methode 9): R<sub>t</sub> = 0.99 min.

MS (DCI): m/z = 139.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 4A

## 2-(3-Fluor-4-methylphenyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0129]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrie-

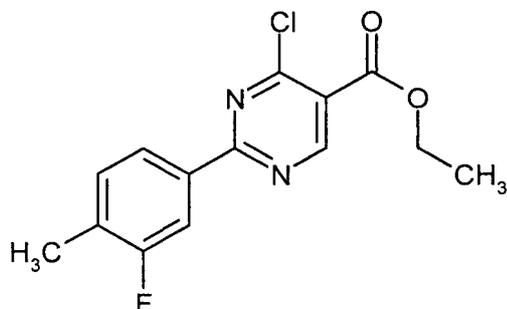
ben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.99$  min;  $m/z = 277.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.28$  (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.61 (s, 1H).

#### Beispiel 5A

##### 4-Chlor-2-(3-fluor-4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



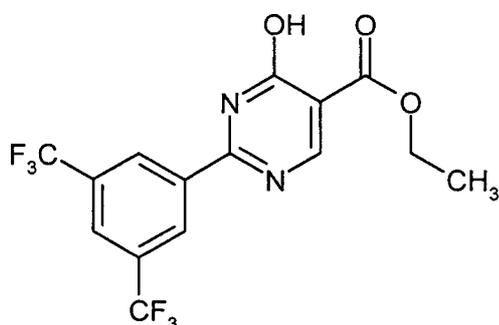
**[0130]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 4A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.04$  min;  $m/z = 295.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H).

#### Beispiel 6A

##### 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäureethylester



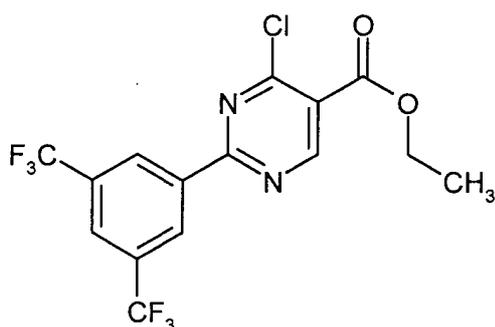
**[0131]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.61$  min;  $m/z = 381.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.29$  (t, 3H), 4.27 (q, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.82 (s, 2H).

#### Beispiel 7A

##### 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäureethylester



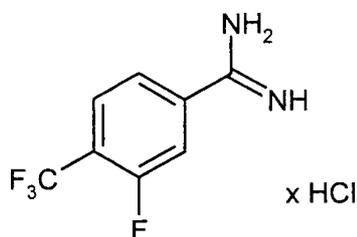
**[0132]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 6A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.19$  min;  $m/z = 399.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.37 (s, 1H).

## Beispiel 8A

## 3-Fluor-4-(trifluormethyl)benzolcarboximidamid-Hydrochlorid



**[0133]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

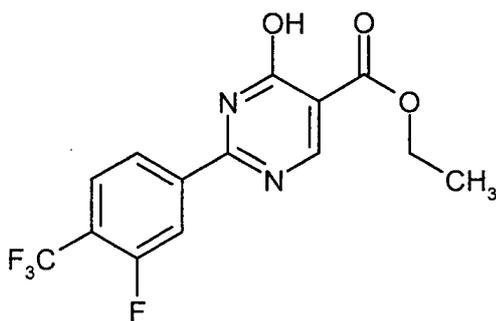
HPLC (Methode 9):  $R_t = 3.66$  min.

MS (DCI):  $m/z = 206.9$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.85$  (d, 1H), 7.99-8.14 (m, 2H), 9.50 (br. s, 4H).

## Beispiel 9A

## 2-[3-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäureethylester



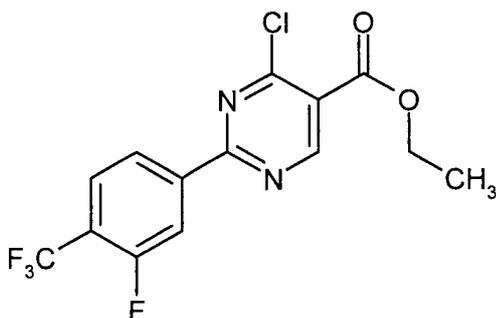
**[0134]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 8A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.32$  min;  $m/z = 331.3$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.30$  (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.97-8.06 (m, 1H), 8.18-8.28 (m, 2H), 8.72 (s, 1H).

## Beispiel 10A

## 4-Chlor-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



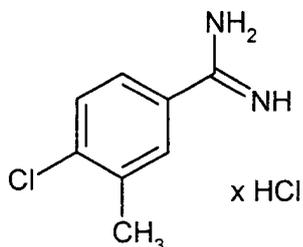
**[0135]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 9A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.17$  min;  $m/z = 349.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.34 (s, 1H).

## Beispiel 11A

## 4-Chlor-3-methylbenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



**[0136]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

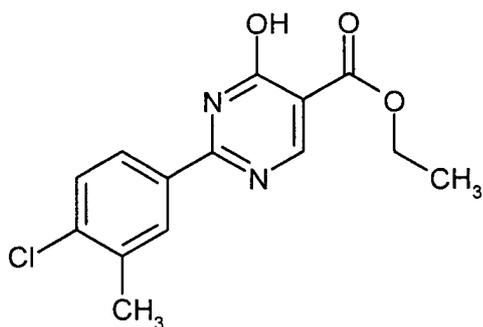
HPLC (Methode 9):  $R_t = 3.35$  min.

MS (DCI):  $m/z = 169.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.43$  (s, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.31 (br. s, 4H).

## Beispiel 12A

## 2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäureethylester

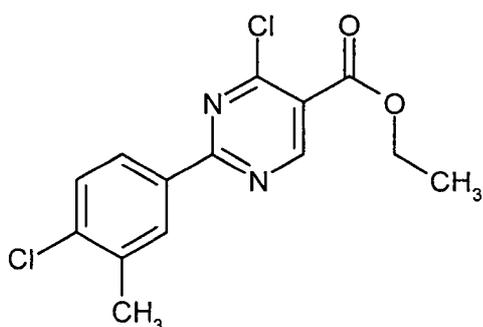


**[0137]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 11A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.29$  (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.64 (s, 1H).

## Beispiel 13A

## 4-Chlor-2-(4-chlor-3-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



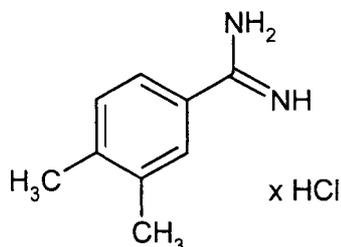
**[0138]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 12A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.28$  min;  $m/z = 311.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.39 (q, 2H); 7.59 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

## Beispiel 14A

## 3,4-Dimethylbenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



**[0139]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

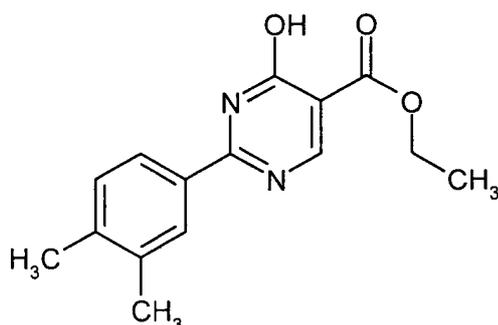
HPLC (Methode 9):  $R_t = 3.43$  min.

MS (DCI):  $m/z = 149.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.30$  (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 9.20 (br. s, 4H).

## Beispiel 15A

## 2-(3,4-Dimethylphenyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäureethylester



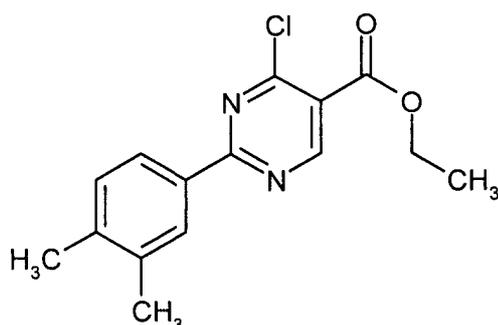
**[0140]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 14A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.96$  min;  $m/z = 273.3$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.28$  (t, 3H), 2.30 (s, 6H), 4.25 (q, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

## Beispiel 16A

## 4-Chlor-2-(3,4-dimethylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



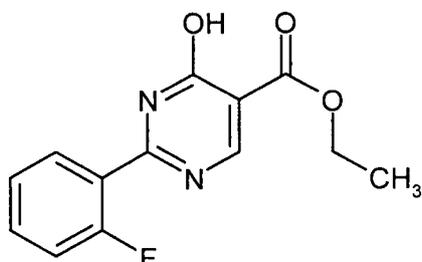
**[0141]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 15A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.97$  min;  $m/z = 291.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

## Beispiel 17A

## 4-Hydroxy-2-(2-fluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



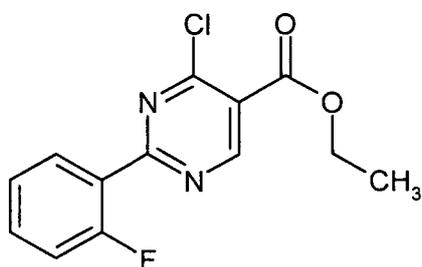
**[0142]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 3A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.30$  (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 13.30 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.38$  min;  $m/z = 263.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 18A

## 4-Chlor-2-(2-fluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0143]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 17A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

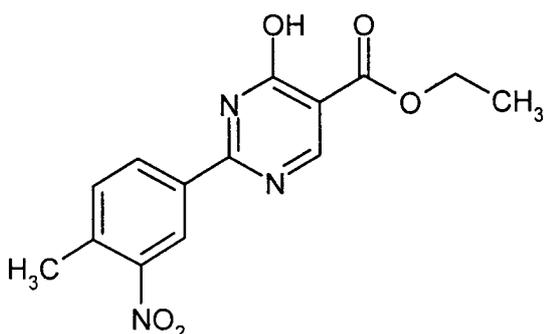
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 9.31 (s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t = 4.60$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 280.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 19A

## 4-Hydroxy-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

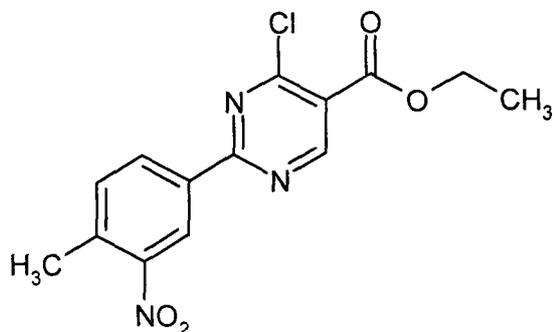


**[0144]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.08$  min;  $m/z = 304:1$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 20A

## 4-Chlor-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

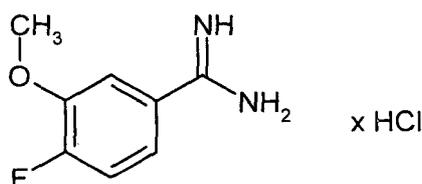


**[0145]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 19A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.96$  min;  $m/z = 322.0$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 21A

## 4-Fluor-3-methoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



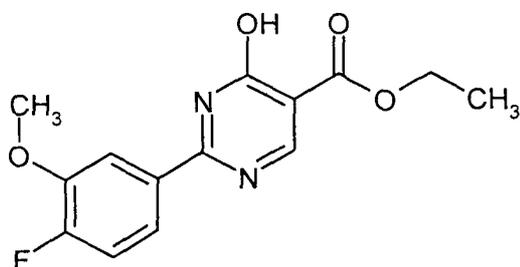
**[0146]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

LC-MS (Methode 11):  $R_t = 1.70$  min;  $m/z = 169.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 4.36$  (s, 3H), 7.85-7.94 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (br. s, 4).

## Beispiel 22A

## 4-Hydroxy-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

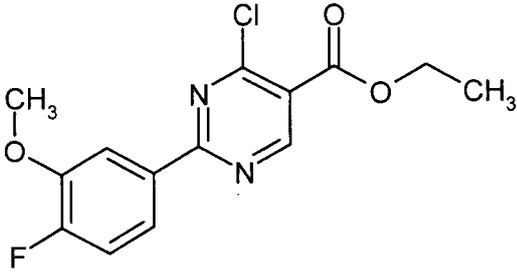


**[0147]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.63$  min;  $m/z = 293.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 23A

## 4-Chlor-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

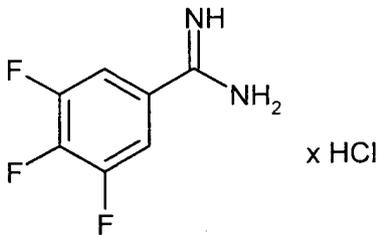


**[0148]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 22A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.83$  min;  $m/z = 311.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 24A

## 3,4,5-Trifluorbenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



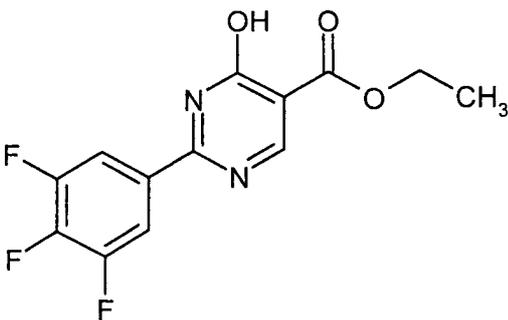
**[0149]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

LC-MS (Methode 11):  $R_t = 0.7$  min;  $m/z = 175.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.28\text{-}8.38$  (m, 2H), 9.46 (br. s, 4H).

## Beispiel 25A

## 4-Hydroxy-2-(3,4,5-trifluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

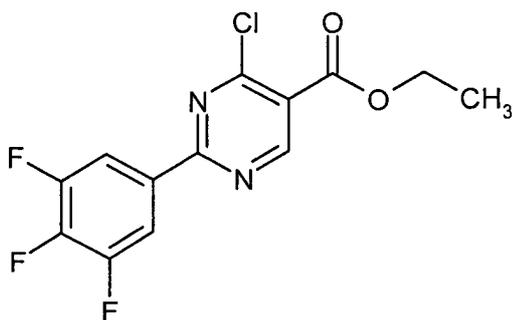


**[0150]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.17$  min;  $m/z = 299.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 26A

## 4-Chlor-2-(3,4,5-trifluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

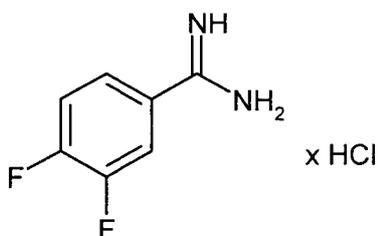


**[0151]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 25A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.91$  min;  $m/z = 317.1$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 27A

## 3,4-Difluorbenzoldicarboximidamid-Hydrochlorid

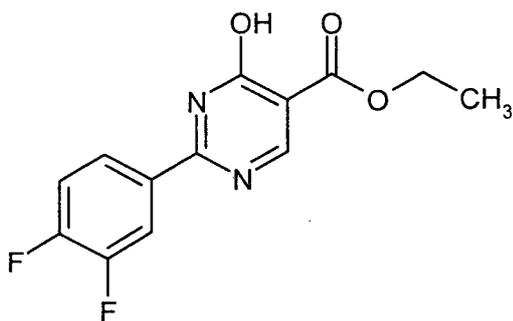


**[0152]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 3A beschrieben.

LC-MS (Methode 11):  $R_t = 0.88$  min;  $m/z = 157.0$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 28A

## 4-Hydroxy-2-(3,4-difluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

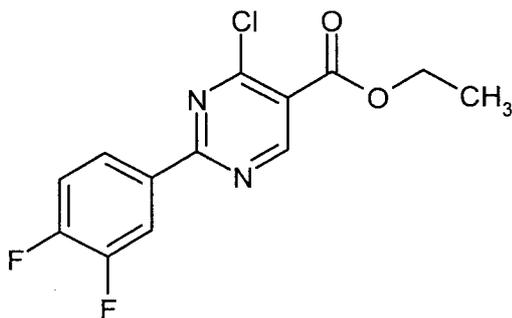


**[0153]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 1A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.91$  min;  $m/z = 281.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 29A

## 4-Chlor-2-(3,4-difluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester

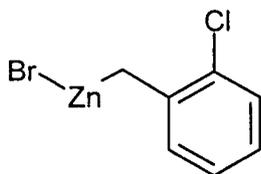


**[0154]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 28A durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 2A beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.98$  min;  $m/z = 299.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 30A

## Brom(2-chlorbenzyl)zink



**[0155]** 725.56 mg (11.1 mmol) Zinkstaub in 2.5 mL DMF und 84.11 mg (0.4 mmol) 1,2-Dibromethan werden 10 Minuten lang bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 44.47  $\mu$ L (0.4 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Die Mischung wird dann auf 0°C gekühlt, und 2.00 g (9.7 mmol) 2-Chlorbenzylbromid, gelöst in 10 mL DMF, werden zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Mischung eine weitere Stunde bei 70°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen werden 7.5 mL DMF zugesetzt. Die auf diese Weise erhaltene ca. 0.5 M Lösung von Brom(2-chlorbenzyl)zink in DMF wird als solche in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt (siehe Beispiel 51).

## Ausführungsbeispiele:

## Allgemeine Methode 1 zur Herstellung der Phenoxyester-Derivate:

**[0156]** Zu dem Phenolderivat (1.5 eq.) in Acetonitril wird Natriumhydrid (2.0 eq.) gegeben und die Mischung anschließend 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das 2-Chlorpyrimidin-Derivat (1.0 eq.) hinzugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Mischung eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 N Salzsäure sauer gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

## Allgemeine Methode 2 zur Herstellung der Phenoxyester-Derivate:

**[0157]** Zu dem Phenolderivat (1.2 eq.) und dem 2-Chlorpyrimidin-Derivat (1.0 eq.) in N,N-Dimethylformamid wird Kaliumcarbonat (2.0 eq) gegeben und die Mischung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird abgesaugt und der Rückstand mit wenig THF nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

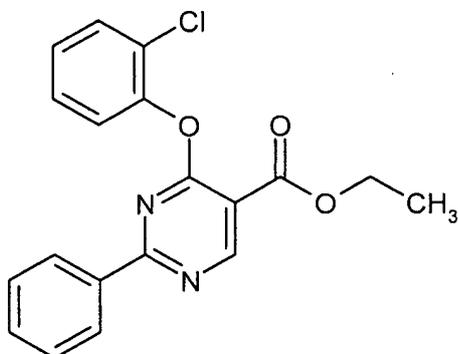
## Allgemeine Methode 3 zur Herstellung der Phenoxy-carbonsäure-Derivate (Beispiele 34–38):

**[0158]** Die Verbindung aus Beispiel 2A (100  $\mu$ M) und das Phenolderivat (100  $\mu$ M) in DMF (500  $\mu$ L) werden zusammengegeben, dann Kaliumcarbonat (2 eq.) hinzugefügt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur

ratur gerührt. Anschließend werden 0.2 mL Ethanol und 0.2 mL 1 N Natronlauge zugesetzt und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.1 mL 2 N Salzsäure und Verdünnen mit DMSO wird das Gemisch direkt chromatographisch aufgereinigt.

## Beispiel 1

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



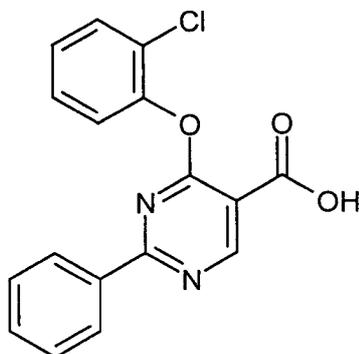
**[0159]** Zu 183 mg 2-Chlorphenol (1.4 mmol) in 3 mL Acetonitril werden 76 mg Natriumhydrid (1.9 mmol) gegeben und die Mischung 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 mg der Verbindung aus Beispiel 2A (0.9 mmol) hinzugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Mischung auf 20 mL Wasser gegeben. Es wird zweimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 20 mL 1 N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 335 mg (99% d. Th.) des Produkts.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.38 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 3.13 min; m/z = 355.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 2

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



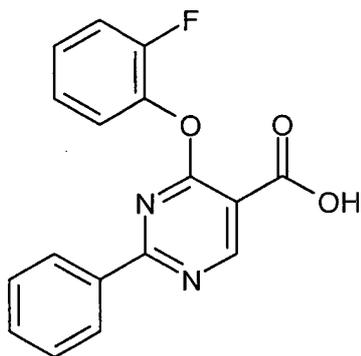
**[0160]** Zu 330 mg der Verbindung aus Beispiel 1 (0.9 mmol) in 1.50 mL Dioxan werden 37 mg Natriumhydroxid (0.9 mmol) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 10 mL Wasser gegeben. Nach Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird dreimal mit je 10 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 10:90 → 95:5). Man erhält 262 mg (86% d. Th.) des Produkts.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.38-7.59 (m, 6H), 7.70 (dd, 1H), 8.03 (dd, 2H), 9.22 (s, 1H), ca. 13.60 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 2.43 min; m/z = 327.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 3

## 4-(2-Fluorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



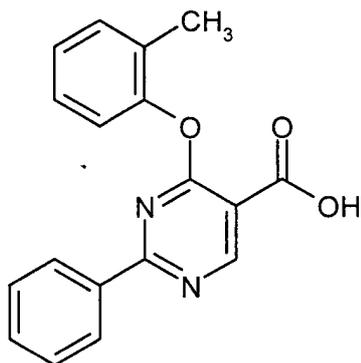
**[0161]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.32-7.56 (m, 7H), 8.06 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). HPLC (Methode 9): R<sub>t</sub> = 4.53 min.

MS (ESIpos): m/z = 311.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 4

## 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0162]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

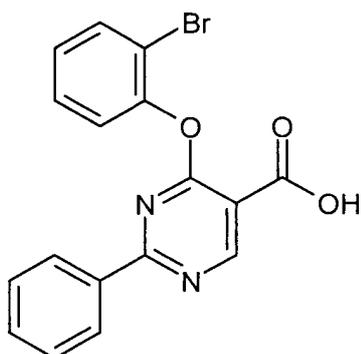
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.12 (s, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.16 (s, 1H), 13.53 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 9): R<sub>t</sub> = 4.67 min.

MS (ESIpos): m/z = 307.3 [M + H]<sup>+</sup>.

## Beispiel 5

## 4-(2-Bromphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



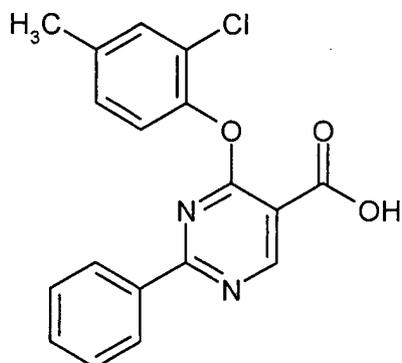
**[0163]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.83 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), ca. 13.50 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 2.46 min;  $m/z$  = 371.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 6

## 4-(2-Chlor-4-methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0164]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

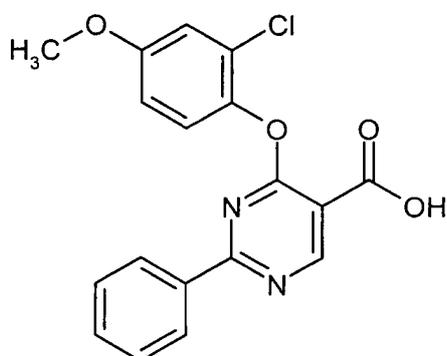
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.36-7.56 (m, 8H), 7.76 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 9.19 (s, 1H), ca. 13.60 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t$  = 5.09 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 369.4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 7

## 4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0165]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

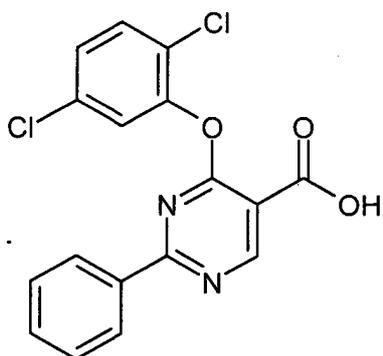
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.85 (s, 3H), 7.07 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 9.30 (s, 1H), 13.61 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 9):  $R_t$  = 4.67 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 357.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 8

## 4-(2,5-Dichlorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0166]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

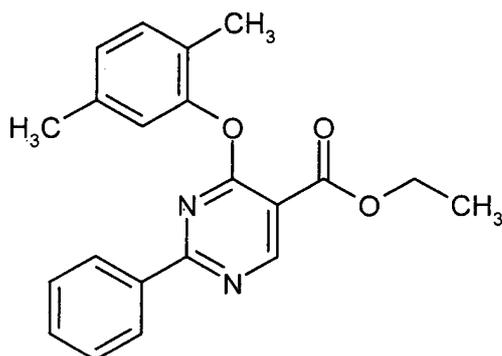
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.45\text{-}7.58$  (m, 4H),  $7.72\text{-}7.78$  (m, 2H),  $8.06$  (d, 2H),  $9.24$  (s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t = 4.89$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 360.9$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 9

## 4-(2,5-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0167]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1.

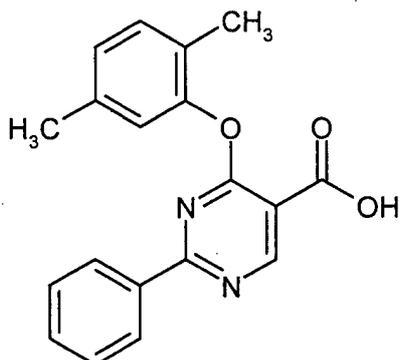
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.35$  (t, 3H),  $2.09$  (s, 2H),  $2.34$  (s, 3H),  $4.40$  (q, 2H),  $7.06\text{-}7.12$  (m, 2H),  $7.28$  (d, 1H),  $7.42\text{-}7.58$  (m, 3H),  $8.06$  (d, 2H),  $9.20$  (s, 1H).

HPLC (Methode 9):  $R_t = 5.67$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 349.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 10

## 4-(2,5-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0168]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 2.

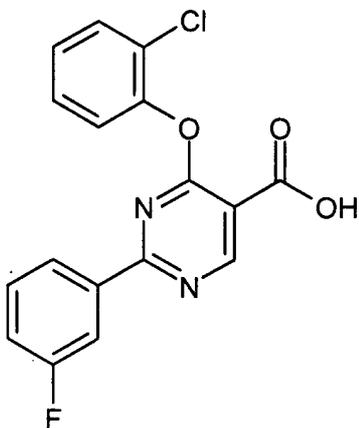
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 9.18 (s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t$  = 4.83 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 321.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Beispiel 11

##### 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3-fluorphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



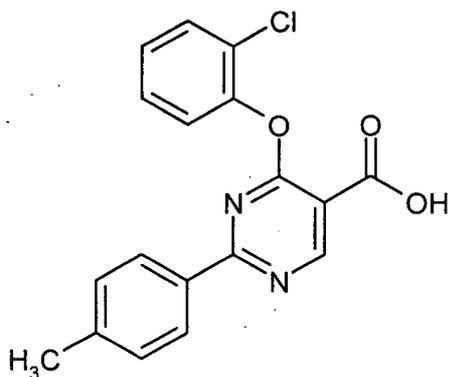
**[0169]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.37-7.58 (m, 5H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 13.71 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 2.52 min;  $m/z$  = 345.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Beispiel 12

##### 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



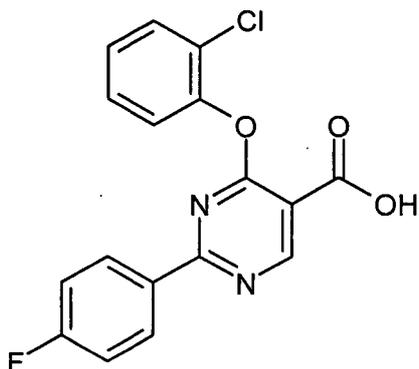
**[0170]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 13.58 (br. s, 1H).

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 2.58 min;  $m/z$  = 341.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 13

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-fluorphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



**[0171]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

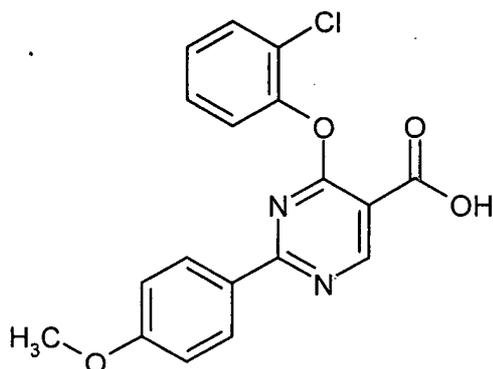
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.27-7.36 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), ca. 13.62 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t$  = 4.73 min.

MS (DCI):  $m/z$  = 345.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 14

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



**[0172]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

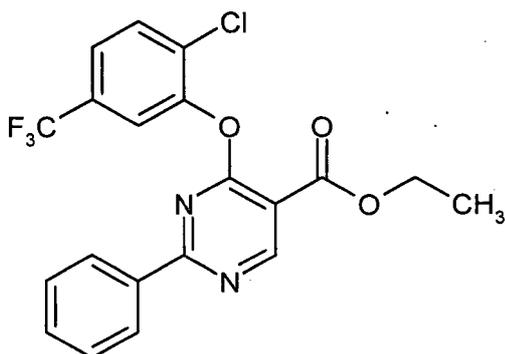
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.30 (s, 3H), 7.00 (d, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 9.16 (s, 1H), 13.50 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t$  = 4.60 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 357.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Beispiel 15

## 4-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0173]** Nach der Allgemeinen Methode 1 werden 168.0 mg (0.9 mmol) 2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenol, 45.0 mg (1.1 mmol) Natriumhydrid und 150.0 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A umgesetzt.

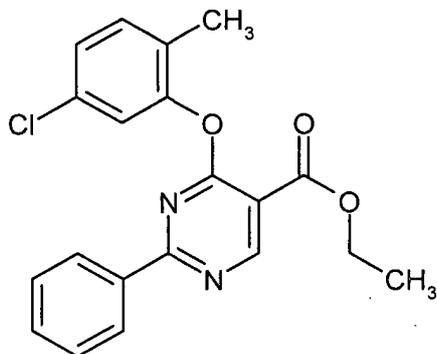
Ausbeute: 103 mg (43% d.Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.09$  min;  $m/z = 423.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.29 (s, 1H).

## Beispiel 16

## 4-(5-Chlor-2-methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0174]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 130.26 mg (0.9 mmol) 5-Chlor-2-methylphenol, 200.0 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 210.44 mg (1.5 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

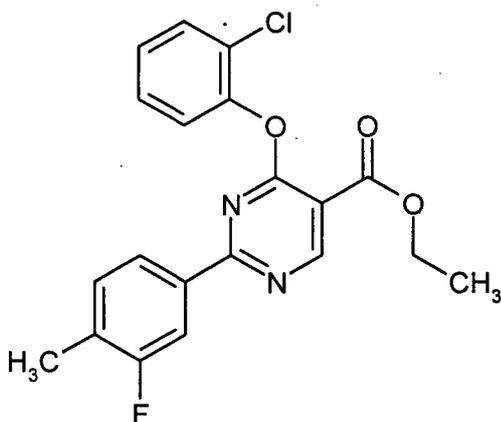
Ausbeute: 232 mg (83% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.34$  min;  $m/z = 369.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43-7.58 (m, 5H), 8.05-8.11 (m, 2H), 9.21 (s, 1H).

## Beispiel 17

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3-fluor-4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0175]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 104.69 mg (0.1 mmol) 2-Chlorphenol, 200.0 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A und 187.58 mg (1.4 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

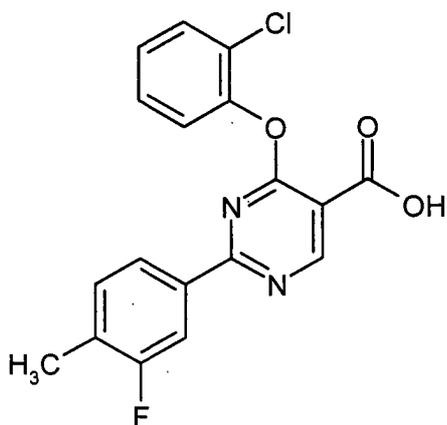
Ausbeute: 236 mg (90% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.18$  min;  $m/z = 387.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H).

## Beispiel 18

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3-fluor-4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



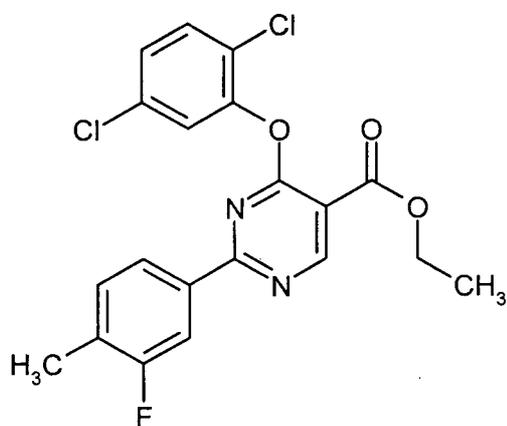
**[0176]** Zu 345.0 mg (0.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 in 6 mL Ethanol/Tetrahydrofuran (1:2) werden 1.07 mL (1.1 mmol) 1 N Natronlauge gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeeengt. Nach Aufnehmen in Wasser und Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird die milchige Lösung abgesaugt. Der Rückstand wird in 5 mL Essigsäureethylester gelöst und mit 5 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 311 mg (97% d. Th.) des Produkts.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.68$  min;  $m/z = 359.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.26$  (s, 3H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H).

## Beispiel 19

## 4-(2,5-Dichlorphenoxy)-2-(3-fluor-4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0177]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 132.72 mg (0.8 mmol) 2,5-Dichlorphenol, 200.0 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A und 187.58 mg (1.4 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

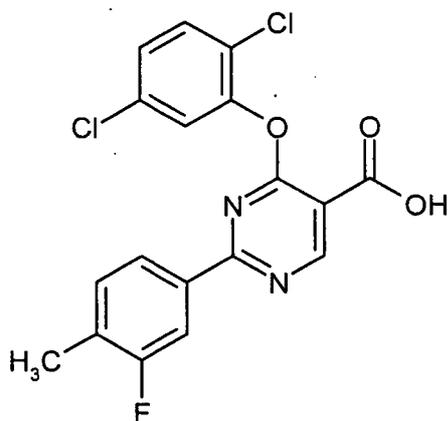
Ausbeute: 239 mg (84% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.44$  min;  $m/z = 421.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.35$  (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 9.25 (s, 1H).

## Beispiel 20

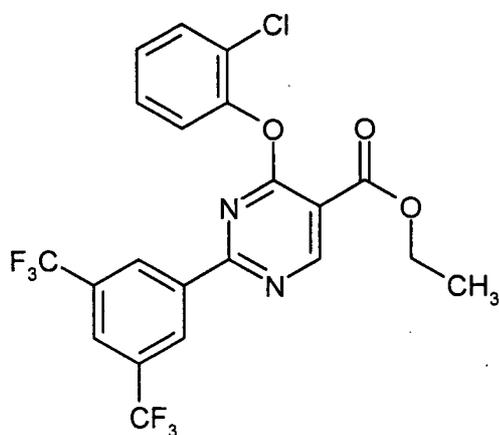
## 4-(2,5-Dichlorphenoxy)-2-(3-fluor-4-methylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



**[0178]** Zu 100.0 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 in 4 mL Ethanol werden 0.29 mL (0.9 mmol) 1 N Natronlauge gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingengt. Nach Aufnehmen in Wasser und Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird zweimal mit je 5 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (YMC Gel ODS-AQ S-11  $\mu\text{m}$ -Säule; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10  $\rightarrow$  5:95) gereinigt. Man erhält 59 mg (63% d. Th.) des Produkts. LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.62$  min;  $m/z = 393.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.27$  (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 9.22 (s, 1H).

## Beispiel 21

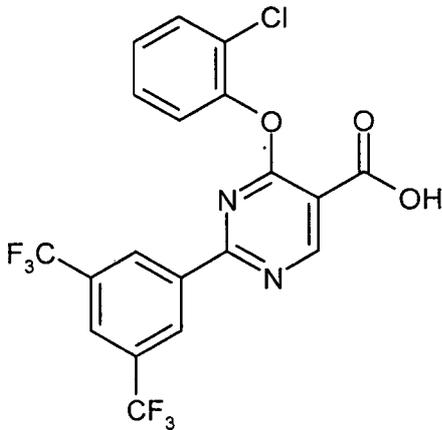
## 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-(2-chlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0179]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 77.39 mg (0.6 mmol) 2-Chlorphenol, 200.0 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 138.68 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt. Ausbeute: 215 mg (87% d. Th.) LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.32$  min;  $m/z = 491.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 9.33 (s, 1H).

## Beispiel 22

## 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-(2-chlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäure



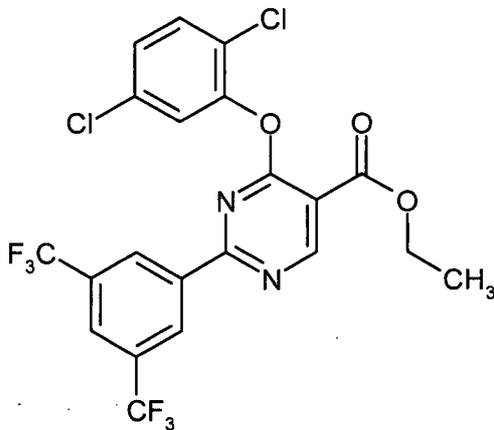
**[0180]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 21 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.84$  min;  $m/z = 463.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.40\text{-}7.50$  (m, 1H),  $7.51\text{-}7.56$  (m, 2H),  $7.71$  (d, 1H),  $8.35$  (s, 1H),  $8.50$  (s, 2H),  $9.29$  (s, 1H).

## Beispiel 23

## 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-(2,5-dichlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0181]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 98.12 mg (0.6 mmol) 2,5-Dichlorphenol, 200.0 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 138.66 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

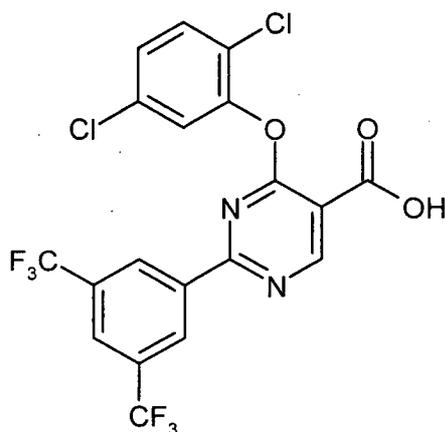
Ausbeute: 216 mg (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.52$  min;  $m/z = 524.9$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H),  $4.43$  (q, 2H),  $7.56$  (dd, 1H),  $7.76$  (d, 1H),  $7.85$  (d, 1H),  $8.38$  (s, 1H),  $8.55$  (s, 2H),  $9.35$  (s, 1H).

## Beispiel 24

## 2-[3,5-Di(trifluormethyl)phenyl]-4-(2,5-dichlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäure



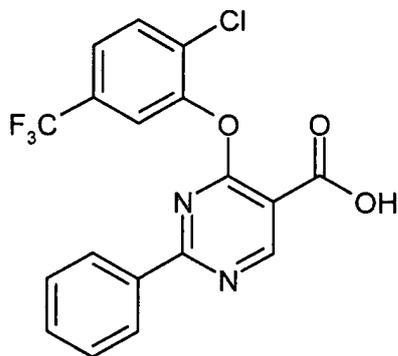
**[0182]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 23 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.95$  min;  $m/z = 497.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.56$  (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 9.30 (s, 1H).

## Beispiel 25

## 4-[2-Chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



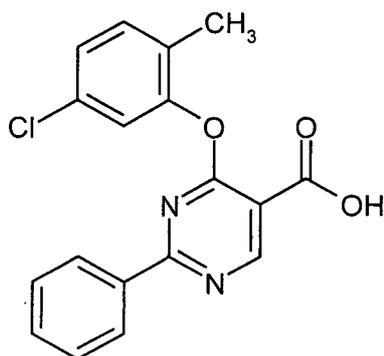
**[0183]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 15 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.80$  min;  $m/z = 394.9$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.42$ -7.58 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.24 (s, 1H).

## Beispiel 26

## 4-(5-Chlor-2-methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



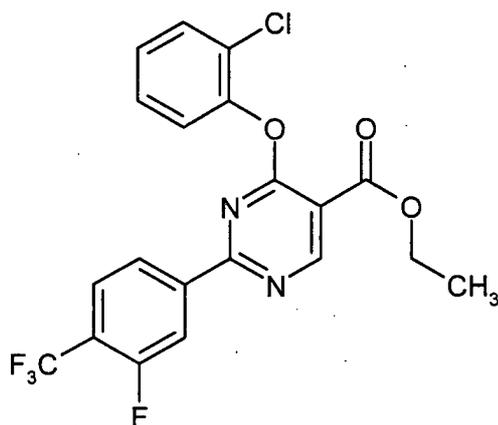
**[0184]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 16 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.72$  min;  $m/z = 341.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.35$  (dd, 1H), 7.42-7.57 (m, 5H), 8.06 (dd, 2H), 9.18 (s, 1H).

## Beispiel 27

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0185]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 113.22 mg (0.9 mmol) 2-Chlorphenol, 300.0 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 202.86 mg (1.5 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

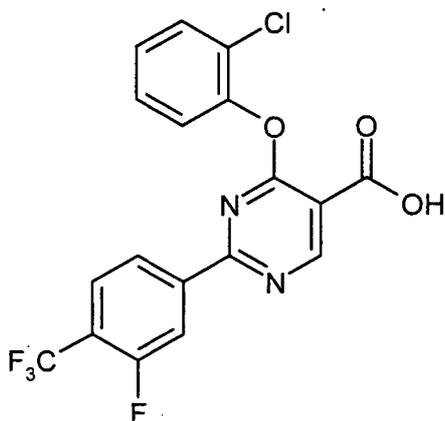
Ausbeute: 269 mg (83% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.41$  min;  $m/z = 440.9$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.88-8.04 (m, 3H), 9.31 (s, 1H).

## Beispiel 28

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-pyrimidin-5-carbonsäure



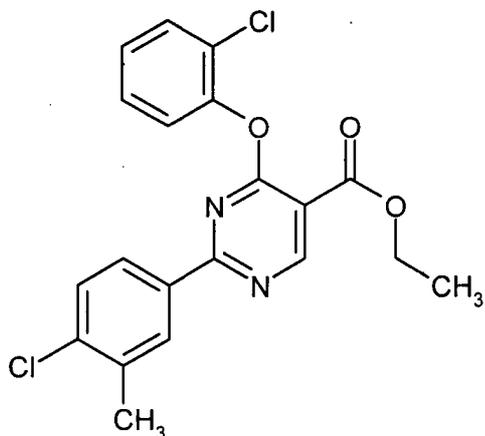
**[0186]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 27 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.80$  min;  $m/z = 413.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.40\text{-}7.56$  (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.86-8.02 (m, 3H), 9.26 (s, 1H).

## Beispiel 29

## 2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-(2-chlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0187]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 99.15 mg (0.8 mmol) 2-Chlorphenol, 200.0 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A und 177.66 mg (1.3 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

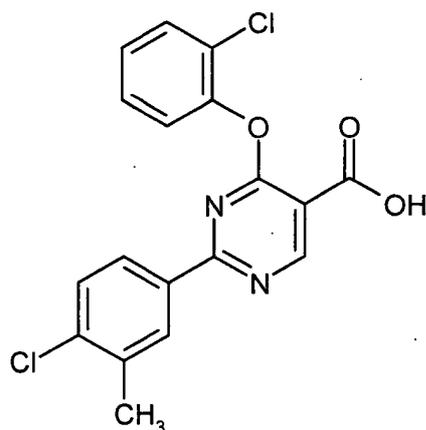
Ausbeute: 223 mg (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.23$  min;  $m/z = 403.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.24 (s, 1H).

## Beispiel 30

## 2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-(2-chlorphenoxy)-pyrimidin-5-carbonsäure



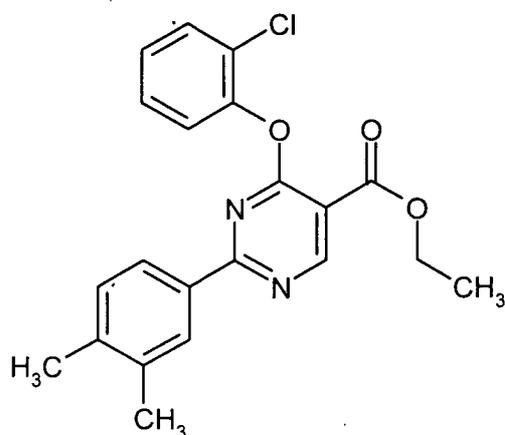
**[0188]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 29 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.82$  min;  $m/z = 374.9$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.35$  (s, 3H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

## Beispiel 31

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4-dimethylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0189]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 106.12 mg (0.8 mmol) 2-Chlorphenol, 200.0 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 190.14 mg (1.4 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

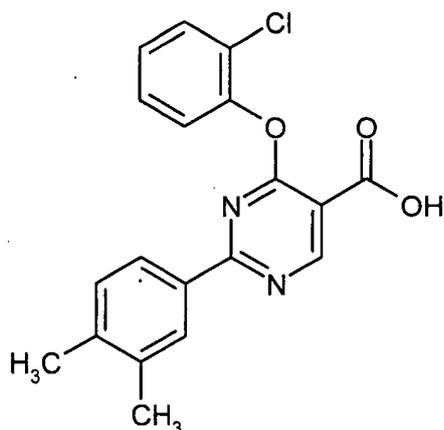
Ausbeute: 229 mg (87% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.27$  min;  $m/z = 383.3$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.35$  (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.39-7.56 (m, 3H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

## Beispiel 32

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4-dimethylphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



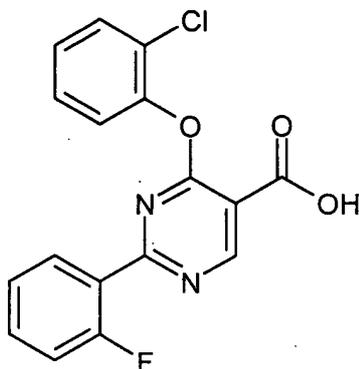
**[0190]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 31 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.67$  min;  $m/z = 355.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.20$  (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.38-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

## Beispiel 33

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(2-fluorphenyl)-pyrimidin-5-carbonsäure



**[0191]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 1 und 2.

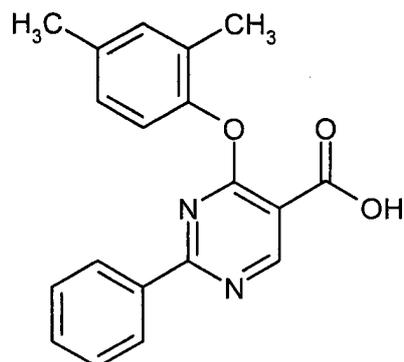
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.22$ -7.31 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.77-7.87 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), ca. 13.58 (br. s, 1H).

HPLC (Methode 7):  $R_t = 4.44$  min.

MS (DCI):  $m/z = 345.1$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 34

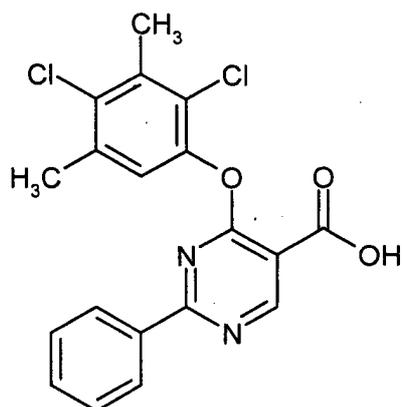
## 4-(2,4-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0192]** Die Titelverbindung wird nach der Allgemeinen Methode 3 hergestellt.  
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.31$  min;  $m/z = 320.1$   $[M]^+$ .

## Beispiel 35

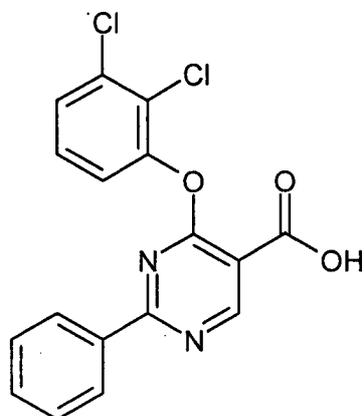
## 4-(2,4-Dichlor-3,5-dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0193]** Die Titelverbindung wird nach der Allgemeinen Methode 3 hergestellt.  
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.49$  min;  $m/z = 388.0$   $[M]^+$ .

## Beispiel 36

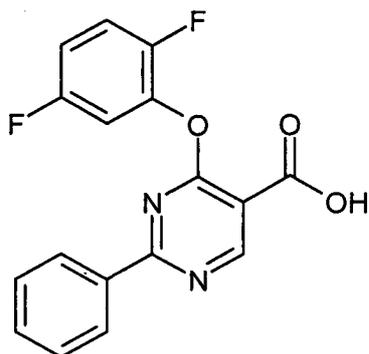
## 4-(2,3-Dichlorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0194]** Die Titelverbindung wird nach der Allgemeinen Methode 3 hergestellt.  
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.31$  min;  $m/z = 360.0$   $[M]^+$ .

## Beispiel 37

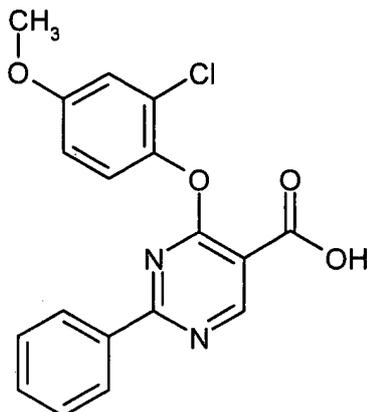
## 4-(2,5-Fluorphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0195]** Die Titelverbindung wird nach der Allgemeinen Methode 3 hergestellt.  
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.21$  min;  $m/z = 328.0$   $[M]^+$ .

## Beispiel 38

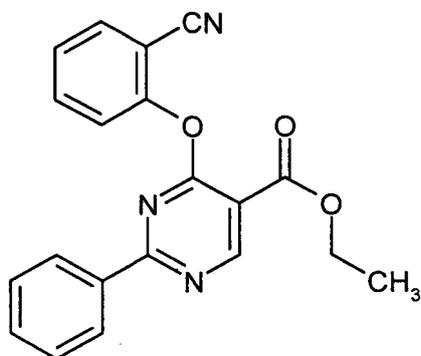
## 4-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0196]** Die Titelverbindung wird nach der Allgemeinen Methode 3 hergestellt.  
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.19$  min;  $m/z = 356.0$   $[M]^+$ .

## Beispiel 39

## 4-(2-Cyanophenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester

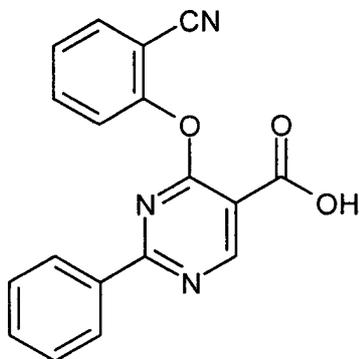


**[0197]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 54.42 mg (0.5 mmol) 2-Hydroxybenzonnitril, 100.0 mg (0.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 105.22 mg (0.8 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.  
Ausbeute: 124 mg (94% d. Th.)  
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.80$  min;  $m/z = 346.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.36 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 8.04-8.12 (m, 3H), 9.29 (s, 1H).

## Beispiel 40

## 4-(2-Cyanophenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



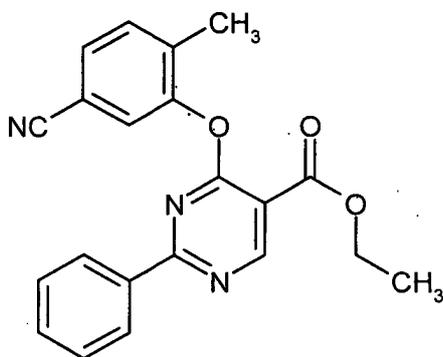
**[0198]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 39 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 2.25 min;  $m/z$  = 318.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.44-7.50 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 3H), 9.27 (s, 1H).

## Beispiel 41

## 4-(5-Cyano-2-methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester



**[0199]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 76.03 mg (0.6 mmol) 3-Hydroxy-4-methylbenzonnitril, 150.0 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 157.83 mg (1.1 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

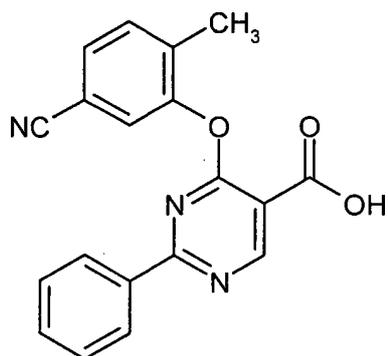
Ausbeute: 180 mg (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 2.97 min;  $m/z$  = 360.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.36 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.44-7.58 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 9.23 (s, 1H).

## Beispiel 42

## 4-(5-Cyano-2-methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



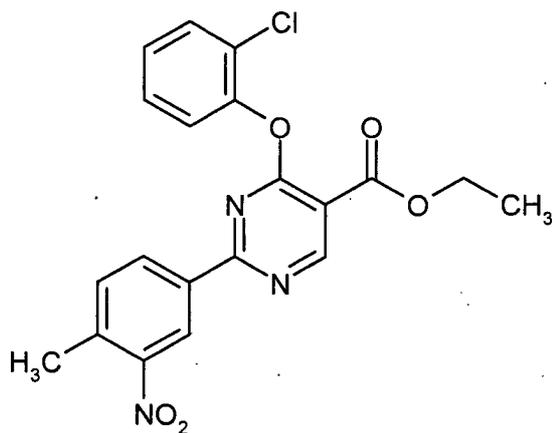
**[0200]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 41 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.31$  min;  $m/z = 332.2$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.24$  (s, 3H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

## Beispiel 43

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



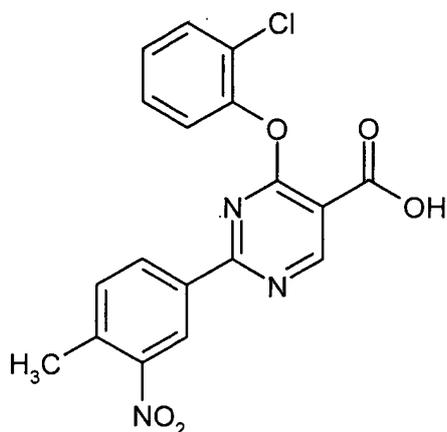
**[0201]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 513.08 mg (4.0 mmol) 2-Chlorphenol, 1.07 g (3.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A und 919.30 mg (6.65 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 1.02 g (74% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.18$  min;  $m/z = 414.1$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 44

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



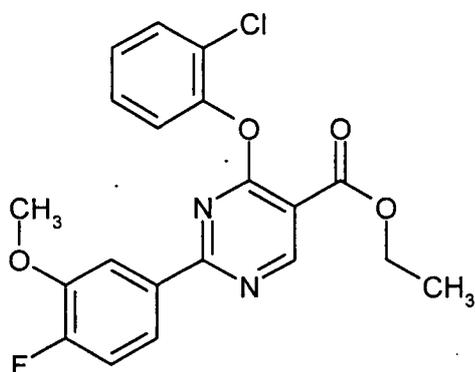
**[0202]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 43 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.37$  min;  $m/z = 386.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.56$  (s, 3H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H).

## Beispiel 45

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



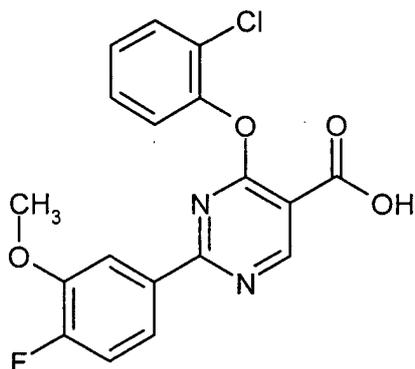
**[0203]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 138.52 mg (1.1 mmol) 2-Chlorphenol, 279.0 mg (0.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A und 248.20 mg (1.8 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 294 mg (81% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.10$  min;  $m/z = 403.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 46

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-fluor-3-methoxyphenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



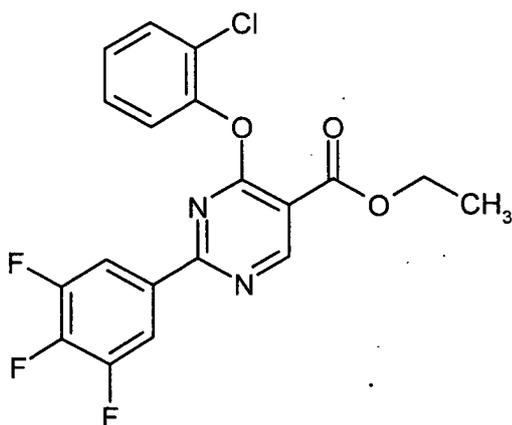
**[0204]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 45 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.52$  min;  $m/z = 375.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.75$  (s, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H).

## Beispiel 47

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4,5-trifluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



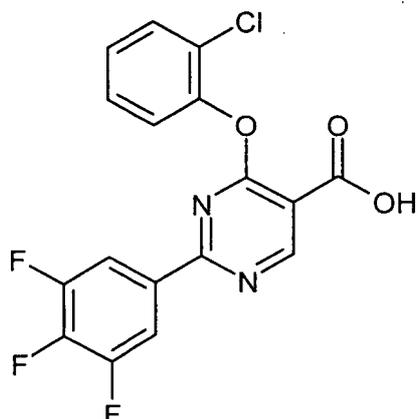
**[0205]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 70.64 mg (0.6 mmol) 2-Chlorphenol, 145.0 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A und 126.57 mg (0.9 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 84 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.31$  min;  $m/z = 409.2$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 48

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4,5-trifluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



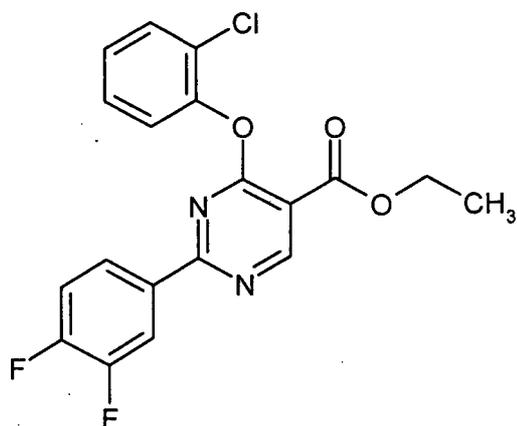
**[0206]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 47 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.79$  min;  $m/z = 381.0$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.42\text{-}7.57$  (m, 3H),  $7.69\text{-}7.78$  (m, 3H),  $9.24$  (s, 1H).

## Beispiel 49

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4-difluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester



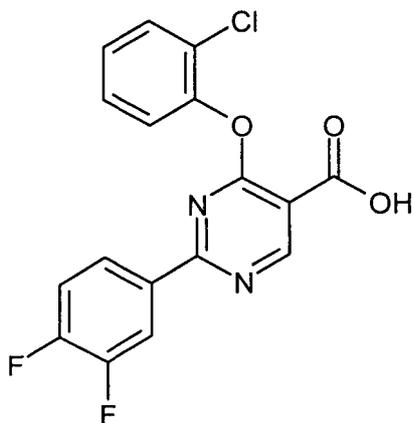
**[0207]** Nach der Allgemeinen Methode 2 werden 1.53 g (11.9 mmol) 2-Chlorphenol, 2.96 g (9.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 2.74 g (19.8 mmol) Kaliumcarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 1.75 g (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.20$  min;  $m/z = 391.3$   $[M + H]^+$ .

## Beispiel 50

## 4-(2-Chlorphenoxy)-2-(3,4-difluorphenyl)pyrimidin-5-carbonsäure



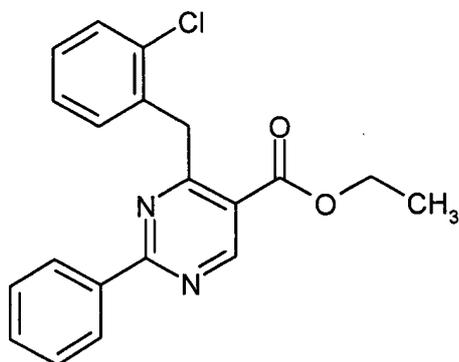
**[0208]** Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 49 durch analoge Reaktionsfolge wie bei Beispiel 18 beschrieben.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.60$  min;  $m/z = 363.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.41\text{-}7.45$  (m, 1H),  $7.47\text{-}7.61$  (m, 3H),  $7.71$  (dd, 1H),  $7.82\text{-}7.93$  (m, 2H),  $9.23$  (s, 1H).

## Beispiel 51

## 4-(2-Chlorbenzyl)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester

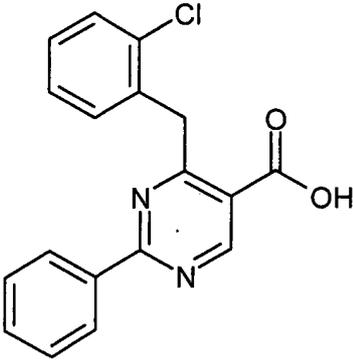


**[0209]** 400.0 mg (1.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 8 mL DMF werden mit 6.1 mL (ca. 3.0 mmol) der Brom(2-chlorbenzyl)zink-Lösung in DMF aus Beispiel 30A und 87.98 mg (0.1 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufreinigung über präparative RP-HPLC (YMC Gel ODS-AQ S-11  $\mu\text{m}$ -Säule; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10  $\rightarrow$  5:95) werden 444.0 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.09$  min;  $m/z = 353.1$   $[M + H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.32$  (t, 3H),  $4.37$  (q, 2H),  $4.67$  (s, 2H),  $7.28\text{-}7.36$  (m, 3H),  $7.45\text{-}7.58$  (m, 4H),  $8.24$  (d, 2H),  $9.25$  (s, 1H).

## 4-(2-Chlorbenzyl)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure



**[0210]** 100.0 mg (0.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51 in 2 mL THF werden mit 425.0  $\mu$ L (0.4 mmol) 1 N Natronlauge versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingengt. Nach Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird die Lösung zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 5 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 85 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung. LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.68$  min;  $m/z = 325.2$   $[M + H]^+$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4.71$  (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.45-7.56 (m, 4H), 8.23 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).

## B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

**[0211]** Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

## 1. Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

## a) Testprinzip:

**[0212]** Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha).

**[0213]** Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensystem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR $\alpha$ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR $\alpha$ -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

## b) Klonierung:

**[0214]** Das GAL4-PPAR $\alpha$ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR $\alpha$  (Aminosäuren 167-468), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinase-Promoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR $\alpha$ .

## c) Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

**[0215]** CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in DMEM/F12-Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von  $2 \times 10^3$  Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), aufgenommen und zu den Zellen hinzugegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen.

Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der  $EC_{50}$ -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

**[0216]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Test  $EC_{50}$ -Werte von 5  $\mu$ M bis 10 nM.

## 2. Fibrinogenbestimmung:

**[0217]** Zur Bestimmung der Wirkung auf die Plasma-Fibrinogen-Konzentration werden männliche Wistar-Ratten oder NMRI-Mäuse für einen Zeitraum von 4–9 Tagen per Schlundsonden-Applikation oder über Futterbeimischung mit der zu untersuchenden Substanz behandelt. Anschließend wird in Terminalnarkose Citratblut durch Herzpunktion gewonnen. Die Plasma-Fibrinogen-Spiegel werden nach der Clauss-Methode [A. Clauss, Acta Haematol. 17, 237–46 (1957)] durch Messung der Thrombinzeit mit humanem Fibrinogen als Standard bestimmt.

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

**[0218]** Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel  $n = 7-10$ , zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

**[0219]** Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyzeriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn) wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums werden TG, Cholesterin, HDL-C und humanes ApoA1 mit einem Cobas Integra 400 plus-Gerät (Cobas Integra, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) unter Verwendung der jeweiligen Kassetten (TRIGL, CHOL2, HDL-C und APOAT) bestimmt. HDL-C wird durch Gelfiltration und Nachsäulenderivatisierung mit MEGA Cholesterol-Reagens (Fa. Merck KGaA) analog zur Methode von Garber et al. [J. Lipid Res. 41, 1020–1026 (2000)] bestimmt.

**[0220]** Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-Konzentrationen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-, hApoA1- bzw. TG-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen. Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

**[0221]** Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 20% erhöhen oder die TG statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 25% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

## C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0222]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

**[0223]** 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ),

10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

**[0224]** Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

**[0225]** Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

**[0226]** 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

**[0227]** Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

**[0228]** Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

**[0229]** 500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

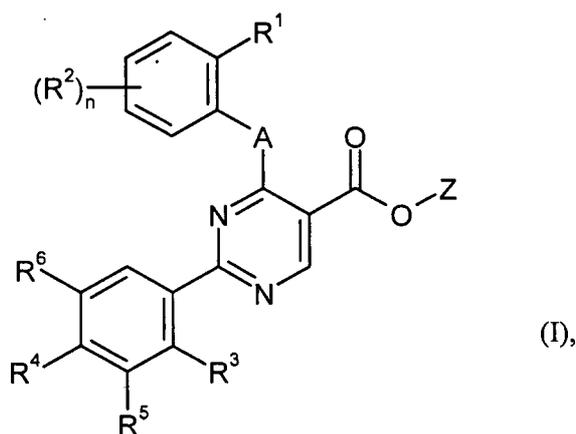
**[0230]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

**[0231]** Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

A für CH<sub>2</sub> oder O steht,

R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>-C(=O)-R<sup>8</sup> steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

n für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R<sup>2</sup> mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, für Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, einen 4- bis 7-gliedrigen, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup>-C(=O)-R<sup>10</sup> stehen, worin

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

und

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

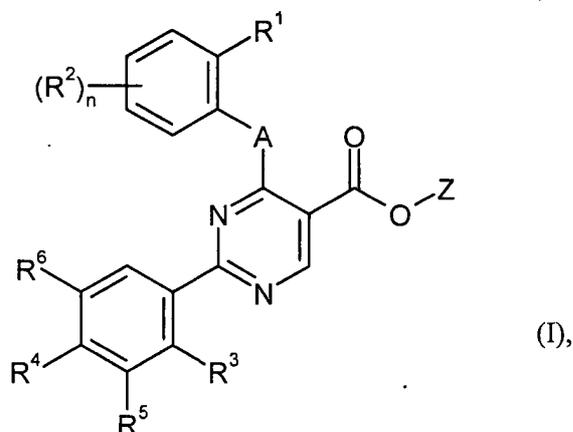
und

Z für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

## 2. Verbindung der Formel (I)



in welcher

A für CH<sub>2</sub> oder O steht,

R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, wo-

rin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für eine Gruppe der Formel  $-NR^7-C(=O)-R^8$  steht, worin  
 $R^7$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl  
 und  
 $R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy bedeutet,  
 $n$  für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,  
 wobei für den Fall, dass der Substituent  $R^2$  mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,  
 $R^3$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 $R^4$  für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy steht,  
 $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, für Amino, Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino, einen 4- bis 7-gliedrigen, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus oder für eine Gruppe der Formel  $-NR^9-C(=O)-R^{10}$  stehen, worin  
 $R^9$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl  
 und  
 $R^{10}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy bedeutet,  
 und  
 $Z$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,  
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,  
 mit Ausnahme der Verbindungen 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester, 4-(2-Methylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure, 4-(2,3-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäureethylester, 4-(2,3-Dimethylphenoxy)-2-phenylpyrimidin-5-carbonsäure, 2-Phenyl-4-(2,4,5-trichlorphenoxy)pyrimidin-5-carbonsäureethylester und 2-Phenyl-4-(2,4,5-trichlorphenoxy)pyrimidin-5-carbonsäure.

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

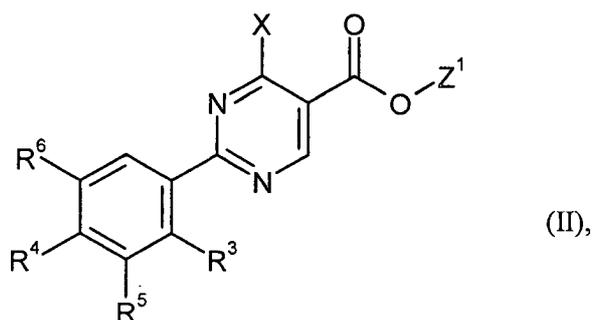
$A$  für  $CH_2$  oder  $O$  steht,  
 $R^1$  für Halogen, Cyano oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,  
 $R^2$  für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können,  
 $n$  für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,  
 wobei für den Fall, dass der Substituent  $R^2$  mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,  
 $R^3$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 $R^4$  für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy steht,  
 $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff Halogen, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder für Amino, Mono- oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino stehen,  
 und  
 $Z$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,  
 wobei mindestens einer der Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  von Wasserstoff verschieden ist,  
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

$A$  für  $O$  steht,  
 $R^1$  für Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder Methyl steht,  
 $R^2$  für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy und Trifluormethoxy steht,  
 $n$  für die Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht, wobei für den Fall, dass der Substituent  $R^2$  mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,  
 $R^3$  für Wasserstoff oder Fluor steht,  
 $R^4$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,  
 $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Trifluormethoxy oder Amino stehen,  
 und  
 $Z$  für Wasserstoff steht,  
 wobei mindestens einer der Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  von Wasserstoff verschieden ist,  
 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, in

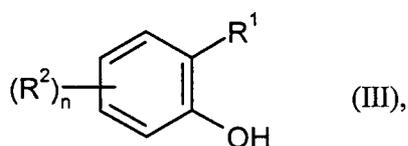
welcher A für O steht, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



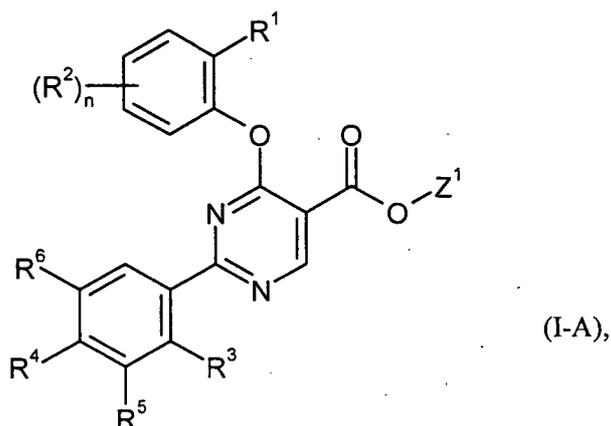
in welcher R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben und Z¹ für (C₁-C₄)-Alkyl

und

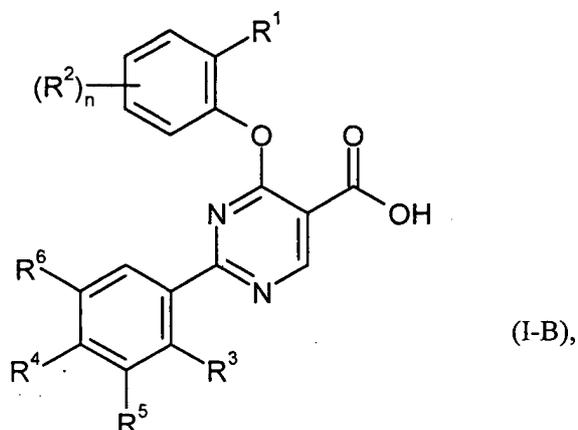
X für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, steht, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R¹, R² und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der Formel (I-A)

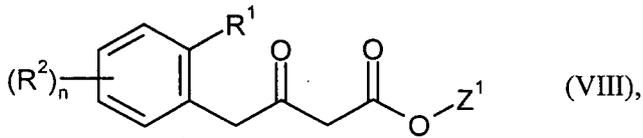


in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z¹ und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und diese durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbonsäuren der Formel (I-B)

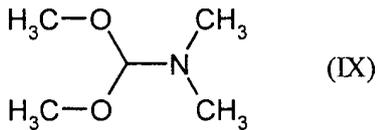


in welcher R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und die Verbindungen der Formel (I-A) bzw. (I-B) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

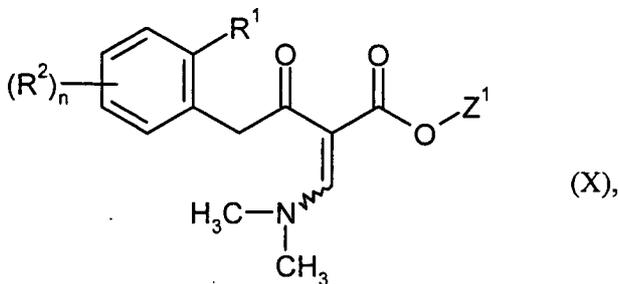
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, in welcher A für CH<sub>2</sub> steht, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder [A] Verbindungen der Formel (VIII)



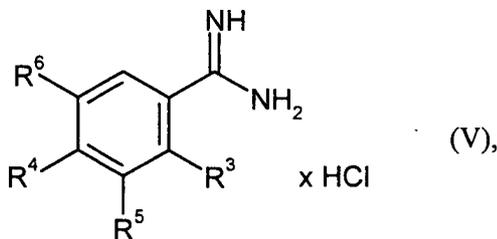
in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben und Z<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, mit einer Verbindung der Formel (IX)



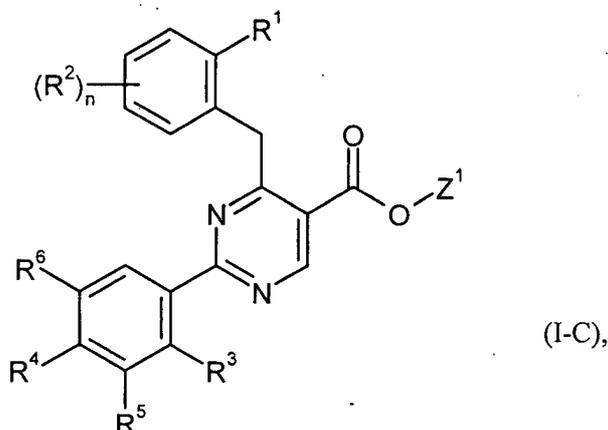
zu Verbindungen der Formel (X)



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n und Z<sup>1</sup> jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagiert und anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Amidin der Formel (V)

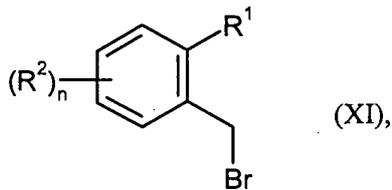


in welcher R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der Formel (I-C)

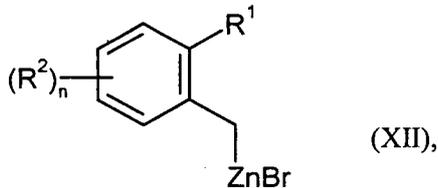


in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Z<sup>1</sup> und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt oder

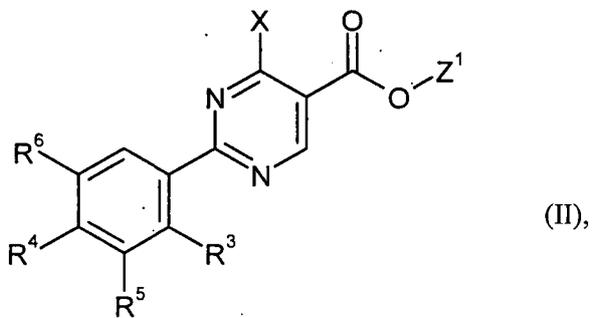
[B] Verbindungen der Formel (XI)



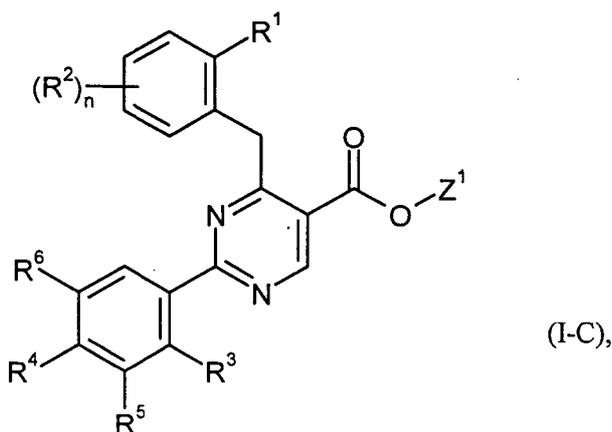
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben, in die Zink-organischen Verbindungen der Formel (XII)



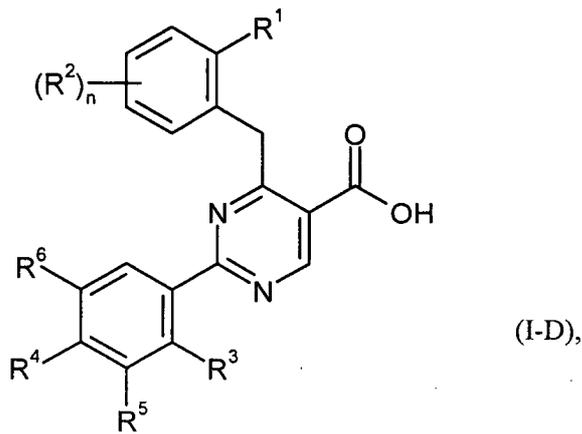
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (II)



in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben und  $Z^1$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und  $X$  für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, steht, zu Verbindungen der Formel (I-C)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, kuppelt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I-C) durch basische oder saure Hydrolyse in die Carbonsäuren der Formel (I-D)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $n$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt und die Verbindungen der Formel (I-C) bzw. (I-D) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 2 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und Arteriosklerose.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CETP-Inhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Lipase-Inhibitoren, PPAR- $\gamma$ - und/oder PPAR- $\delta$ -Agonisten, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, polymere Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Antioxidantien, Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten, Insulin und Insulin-Derivate, Antidiabetika, Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, beta-Rezeptoren-Blocker, alpha-Rezeptoren-Blocker, Diuretika, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien.

11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und Arteriosklerose.

12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und Arteriosklerose in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen