

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG
(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
14. Mai 2015 (14.05.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/067651 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/04 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/073800

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2014 (05.11.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13192183.5 8. November 2013 (08.11.2013) EP

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

(72) Erfinder: FÜRSTNER, Chantal; Arnoldstr. 33, 45478
Mülheim/Ruhr (DE). ACKERSTAFF, Jens;
Christophstrasse 27, 40225 Düsseldorf (DE). STRAUB,
Alexander; Wotanstr. 13, 42117 Wuppertal (DE).
MEIER, Heinrich; Viktoriastr. 66, 42115 Wuppertal
(DE). TINEL, Hanna; In der Beek 16, 42113 Wuppertal
(DE). ZIMMERMANN, Katja; Bockumer Str. 370,
40489 Düsseldorf (DE). ZUBOV, Dmitry; Kippdorf 78,
42857 Remscheid (DE). SCHAMBERGER, Jens; Brinker
Weg 17, 42555 Velbert - Langenberg (DE).

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

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: SUBSTITUTED URACILS AS CHYMASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE URACILE ALS CHYMASE INHIBITOREN

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

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



WO 2015/067651 A1

SUBSTITUIERTE URACILE ALS CHYMASE INHIBITOREN

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

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

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

Chymase ist überwiegend beteiligt an der Produktion von Angiotensin II im Herzen, in der Wand der Arterien sowie in der Lunge, wogegen das Angiotensin-konvertierende Enzym für die
25 Entstehung des Peptides im Kreislaufsystem verantwortlich ist (Fleming I., *Circ. Res.* **98** (2006), 887-896). Darüber hinaus spaltet Chymase eine Reihe von anderen Substraten von pathologischer Bedeutung. Chymase führt zum Abbau von extrazellulären Matrixproteinen, wie Fibronektin, Prokollagen und Vitronektin, und zum Abreißen von fokalen Adhäsionen. Sie bewirkt Aktivierung und Freisetzung von TGF β aus seiner latenten Form, das eine wichtige Rolle
30 in der Entstehung von Herzhypertrophie und Herzfibrose spielt. Das Enzym wirkt atherogen, indem es Apolipoproteine abbaut und die Aufnahme von Cholesterol durch HDL verhindert. Die Wirkung von Chymase führt zu Freisetzung und Aktivierung von dem Zytokin Interleukin 1 mit seinen pro-inflammatorischen Eigenschaften. Darüber hinaus trägt sie zur Produktion von Endothelin 1 bei (Bacani and Frishman, *Cardiol. Rev.* **14(4)** (2006), 187-193). Eine Ansammlung

von Chymase-positiven Mastzellen hat man in Biopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis, Morbus Crohn, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose sowie idiopathischer interstitieller Pneumonie gefunden (Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* **18** (2008), 485-499).

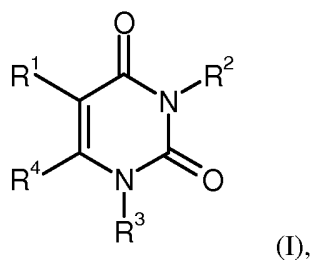
Die Möglichkeit, Chymase-Inhibitoren für die Therapie unterschiedlicher Krankheiten zu verwenden, wurde in zahlreichen tierexperimentellen Studien nachgewiesen. Inhibition der Chymase kann nützlich sein für die Behandlung des Myokardinfarktes. Jin et al. (*Pharmacol. Exp. Ther.* **309** (2004), 409-417) zeigten, dass eine Ligatur der Koronararterie im Hund zu ventrikulären Arrhythmien sowie erhöhter Produktion von Angiotensin II und Chymaseaktivität im Herzen geführt hat. Eine intravenöse Gabe des Chymase-Inhibitors TY-501076 reduzierte die Chymaseaktivität sowie die Angiotensin II-Konzentration im Plasma und unterdrückte das Auftreten von Arrhythmien. Positive Wirkung der Chymase-Inhibition wurde in einem in vivo Model für Myokardinfarkt in Hamster gezeigt. Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor BCEAB reduzierte die Chymaseaktivität, verbesserte die Hämodynamik und reduzierte die Mortalität (Jin et al., *Life Sci.* **71** (2002), 437-446). Im kardiomyopatischen Syrischen Hamster, wo die Anzahl der Mastzellen im Herzen erhöht ist, hat eine orale Behandlung der Tiere mit dem Chymase-Inhibitor die Herzfibrose um 50% reduziert (Takai et al., *Jpn. J. Pharmacol.* **86** (2001), 124-126). In einem Tachykardie-induzierten Herzinsuffizienzmodel im Hund hat die Chymase-Inhibition mit SUN-C82257 zu Reduktion der Anzahl der Mastzellen und der Fibrose im Herzen geführt. Darüber hinaus war die diastolische Funktion des Herzens nach der Behandlung verbessert (Matsumoto et al., *Circulation* **107** (2003), 2555-2558).

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

In WO 2007/150011 und WO 2009/049112 wird ein Prozess zur Herstellung von Pyrimidin-
trienonen mit Glycin-Substituenten offenbart. WO 2008/056257 beschreibt Triazindione als GABA-B- Rezeptor Modulatoren zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen. In WO 2008/103277 werden verschiedene Stickstoff-Heterocyclen zur Behandlung von Krebs offenbart. WO 2009/156182 beschreibt Uracil-Derivate zur Unterdrückung oder Reduzierung der Resistenzbildung bei der Zytostatika-Behandlung. JP10195063 beschreibt Uracil Derivate als Leukotrien Antagonisten, WO 2013/074633 Uracil Derivate als Inhibitoren der Tyrosin Kinasen AXL und c-MET.

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

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für Cyano, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

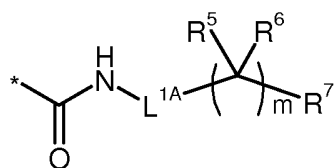
5 wobei 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl und Halogen substituiert sein kann,

und

10 wobei 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Halogen substituiert sein kann,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



15 steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

20 worin (C₁-C₄)-Alkandiyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

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

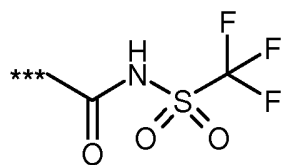
oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

oder

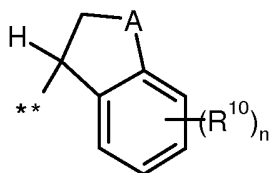
R¹ für eine Gruppe der Formel



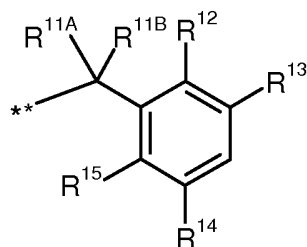
steht, wobei

*** für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

R² für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

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

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

worin ## für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R¹⁰ für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

5 R^{11A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

R^{11B} für Wasserstoff, Deuterium oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

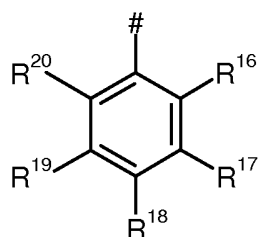
R¹² für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl, steht,

R¹³ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

10 R¹⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht,

R¹⁵ für Wasserstoff oder Halogen steht,

R³ für



steht, wobei

15 # für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R¹⁶ für Wasserstoff steht,

R¹⁷ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R¹⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder -N(R²¹R²²) steht,

20 worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit einem Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-

(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

worin

5 R²¹ für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl oder (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl mit Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

10 R¹⁸ für 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl substituiert sein kann,

15 worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

20 worin 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl substituiert sein kann,

25 worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

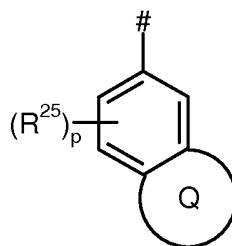
worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹⁹ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R²⁰ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

oder

R³ für



5

steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

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

10

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

15

worin 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

20

und

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

25

R^{25} für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

p für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

R^4 für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R^1 für Cyano, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

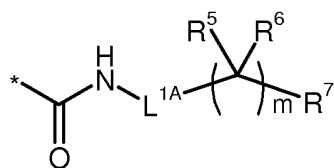
wobei 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl und Halogen substituiert sein kann,

und

wobei 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Halogen substituiert sein kann,

15 oder

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

20 m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkandiyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

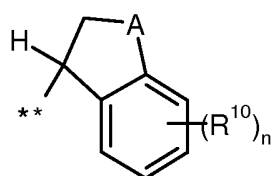
worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

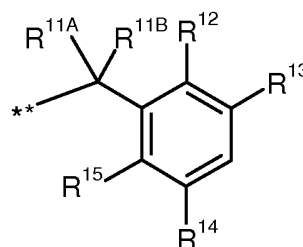
10 R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



oder



15

steht, wobei

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

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

worin ## für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

20 n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R¹⁰ für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{11A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

R^{11B} für Wasserstoff, Deuterium oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

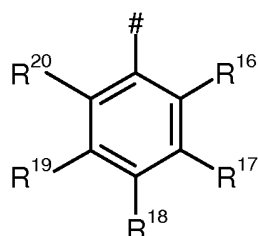
R^{12} für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl, steht,

R^{13} für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

5 R^{14} für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^{15} für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^3 für



steht, wobei

10 # für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R^{16} für Wasserstoff steht,

R^{17} für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{18} für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder -N(R²¹R²²) steht,

15 worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit einem Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

worin

20 R^{21} für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl mit Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

R¹⁸ für 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht,

5 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

10 worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl steht,

worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15 worin 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

20 worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl steht,

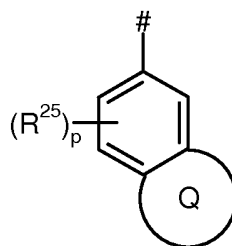
worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R¹⁹ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R²⁰ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

oder

25 R³ für



steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

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

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

worin 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

und

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

R²⁵ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

p für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren und Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

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

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.

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalimetallsalze (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.

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
5 Hydrate bevorzugt.

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

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

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*.-Butyl und *tert*.-Butyl.

15 Alkylcarbonyloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylcarbonylrest, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette trägt. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, *iso*-Propylcarbonyloxy, *n*-Butylcarbonyloxy, *iso*-Butylcarbonyloxy und *tert*.-Butylcarbonyloxy.

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

Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe.

25 Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und *tert*.-Butoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe mit dem N-Atom verknüpft ist. Beispielfhaft
30 und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propoxy-

carbonylamino, *n*-Butoxycarbonylamino, *iso*-Butoxycarbonylamino und *tert*.-Butoxycarbonylamino.

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

10 Alkylsulfinyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfoxidgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, *n*-Propylsulfinyl, *iso*-Propylsulfinyl, *n*-Butylsulfinyl und *tert*.-Butylsulfinyl.

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

15 Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino und *tert*.-Butylamino.

20 Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. 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 und *N-tert*.-Butyl-*N*-methylamino.

25 Mono-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *n*-Butylaminocarbonyl und *tert*.-Butylaminocarbonyl

30 Di-alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die zwei gleiche oder verschiedene lineare oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-

N-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-*tert*.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Mono-alkylaminocarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die einen linearen oder verzweigten Alkylaminocarbonyl-Substituenten trägt, der 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonylamino, Ethylaminocarbonylamino, *n*-Propylaminocarbonylamino, Isopropylaminocarbonylamino, *n*-Butylaminocarbonylamino und *tert*.-Butylaminocarbonylamino.

Di-alkylaminocarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die einen linearen oder verzweigten Di-alkylaminocarbonyl-Substituenten trägt, der jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist, die gleich oder verschieden, sein können, und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylaminocarbonylamino, *N,N*-Diethylaminocarbonylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonylamino, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylaminocarbonylamino und *N*-*tert*.-Butyl-*N*-methylaminocarbonylamino.

Heterocyclyl bzw. Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der 1 bis 3 Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft seien genannt: Azetidiny, Pyrrolidiny, Tetrahydrofurany, Imidazolidiny, Dihydroimidazolyl, Pyrazolidiny, Dihydrotriazolyl, Oxazolidiny, Dihydrooxazolyl, Thiazolidiny, Dihydrooxadiazolyl, Piperidiny, Piperaziny, Tetrahydropyrany, Oxazinany, Hexahydropyrimidiny, Morpholiny, Thiomorpholiny und Azepany. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige Heterocyclylreste mit 1 bis 3 Ring-Heteroatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Imidazolidiny, Dihydroimidazolyl, Pyrazolidiny, Dihydrotriazolyl, Oxazolidiny, Dihydrooxazolyl, Piperaziny und Morpholiny.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyridaziny, Pyraziny und Triaziny. Bevorzugt sind monocyclische 5-gliedrige Heteroaryl-Reste mit zwei oder drei Ring-

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl und Thiadiazolyl.

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

- 5 Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

In den Formeln der Gruppe, für die A, R¹, R², R³ und R¹⁸ stehen können, steht der Endpunkt der Linie, an dem ein Zeichen * bzw. ** bzw. *** bzw. # bzw. ## bzw. ### steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem
10 jeweils genannten Atom.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.
15

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

R¹ für Cyano, 5-gliedriges Heterocyclyl oder 5-gliedriges Heteroaryl steht,

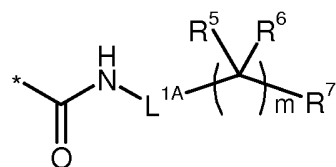
wobei 5-gliedriges Heterocyclyl mit Oxo substituiert sein kann,

und

20 wobei 5-gliedriges Heteroaryl mit Hydroxy substituiert sein kann,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



25 steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

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

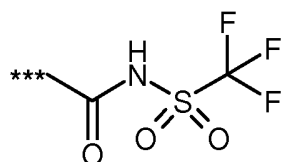
oder

10 R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyano, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

oder

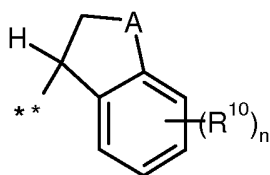
15 R¹ für eine Gruppe der Formel



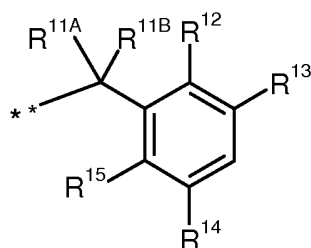
steht, wobei

*** für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

R² für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

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

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

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

5 R^{10} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,

$\text{R}^{11\text{A}}$ für Wasserstoff oder Deuterium steht,

$\text{R}^{11\text{B}}$ für Wasserstoff oder Deuterium steht,

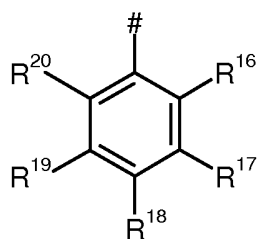
R^{12} für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl, steht,

R^{13} für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

10 R^{14} für Wasserstoff steht,

R^{15} für Wasserstoff steht,

R^3 für



steht, worin

15 # für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R^{16} für Wasserstoff steht,

R^{17} für Wasserstoff, Halogen, Methoxy oder Ethoxy steht,

R^{18} für $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

20 R^{18} für 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

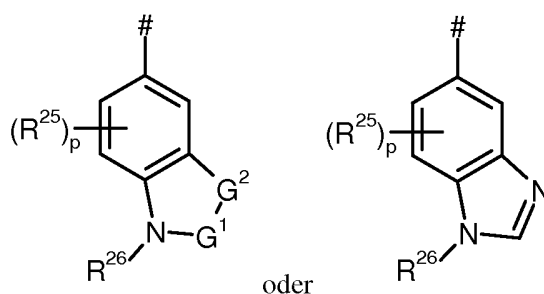
wobei 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, Methyl und Oxo substituiert sein kann,

R^{19} für Wasserstoff steht,

5 R^{20} für Wasserstoff steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



10 steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

G^1 für C=O oder SO₂ steht,

G^2 für CR^{27A}R^{27B}, NR²⁸, O oder S steht,

worin

15 R^{27A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{27B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{27A} und R^{27B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

20 R^{28} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

R^{25} für Fluor oder Methyl steht,

p für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R²⁶ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Cyano, 5-gliedriges Heterocyclyl oder 5-gliedriges Heteroaryl steht,

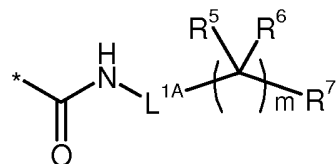
wobei 5-gliedriges Heterocyclyl mit Oxo substituiert sein kann,

und

wobei 5-gliedriges Heteroaryl mit Hydroxy substituiert sein kann,

10 oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

15 m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

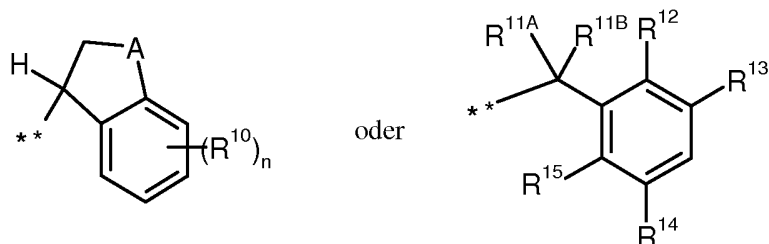
worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander
 20 ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und
 (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^5 und R^6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Cyano, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl steht,

5 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

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

A für $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

10 n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

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

R^{11A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

R^{11B} für Wasserstoff oder Deuterium steht,

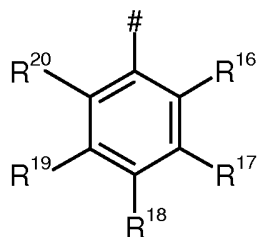
R^{12} für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl, steht,

15 R^{13} für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

R^{15} für Wasserstoff steht,

R^3 für



steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R¹⁶ für Wasserstoff steht,

5 R¹⁷ für Wasserstoff, Halogen, Methoxy oder Ethoxy steht,

R¹⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R¹⁸ für 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

10 wobei 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, Methyl und Oxo substituiert sein kann,

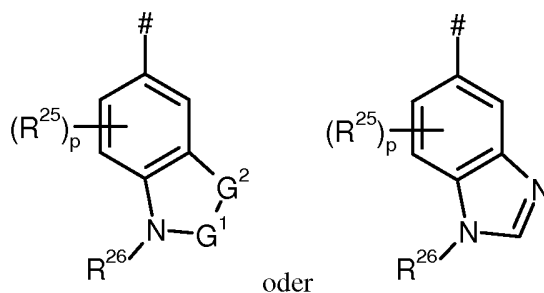
R¹⁹ für Wasserstoff steht,

R²⁰ für Wasserstoff steht,

oder

15

R³ für eine Gruppe der Formel



oder

steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

G¹ für C=O oder SO₂ steht,

G² für CR^{27A}R^{27B}, NR²⁸, O oder S steht,

worin

5 R^{27A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{27B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{27A} und R^{27B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

10 R²⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

R²⁵ für Fluor oder Methyl steht,

p für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R²⁶ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

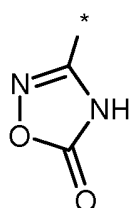
15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

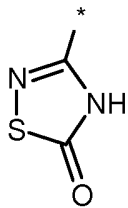
R¹ für Cyano steht,

oder

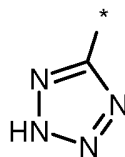
20 R¹ für eine Gruppe der Formel



oder



oder



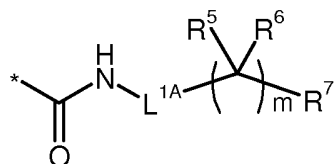
,

steht, worin

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Kohlenstoffatom steht,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



5

steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung, Methandiyl oder Ethandiyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

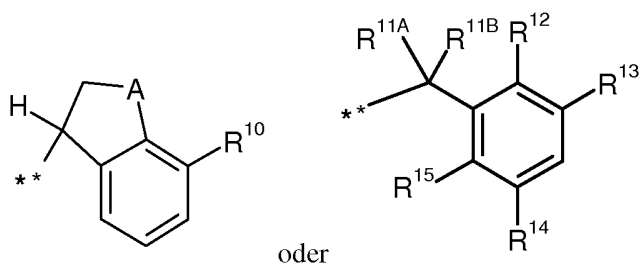
worin Methyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

oder

15 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 5-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Cyano, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



oder

steht, wobei

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

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

R^{10} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

5 $\text{R}^{11\text{A}}$ für Wasserstoff steht,

$\text{R}^{11\text{B}}$ für Wasserstoff steht,

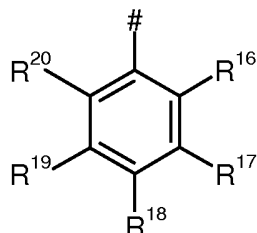
R^{12} für Chlor oder Methyl steht,

R^{13} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

10 R^{15} für Wasserstoff steht,

R^3 für



steht, worin

$\#$ für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

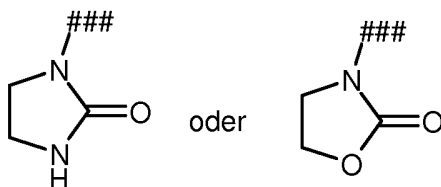
15 R^{16} für Wasserstoff steht,

R^{17} für Wasserstoff oder Methoxy steht,

R^{18} für Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R^{18} für eine Gruppe der Formel,



steht, worin

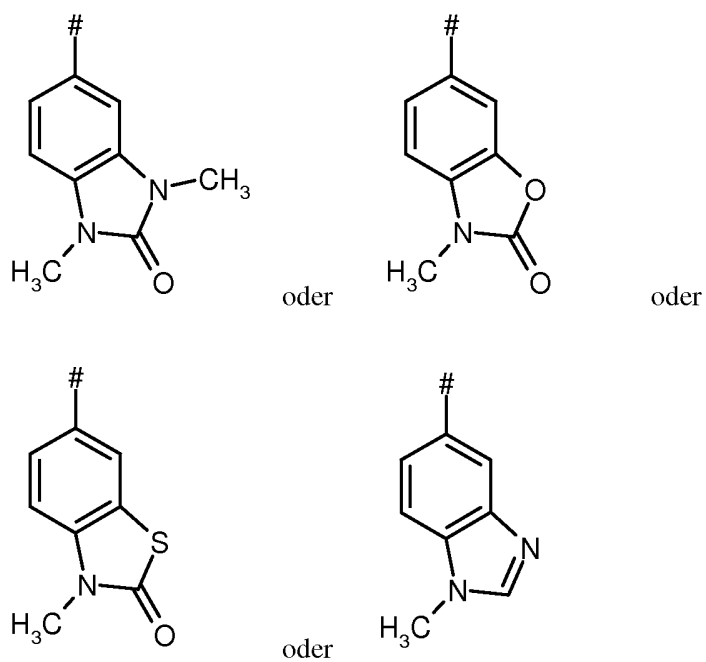
für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

R¹⁹ für Wasserstoff steht,

5 R²⁰ für Wasserstoff steht,

oder

R³ für eine Gruppe der Formel



10 steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

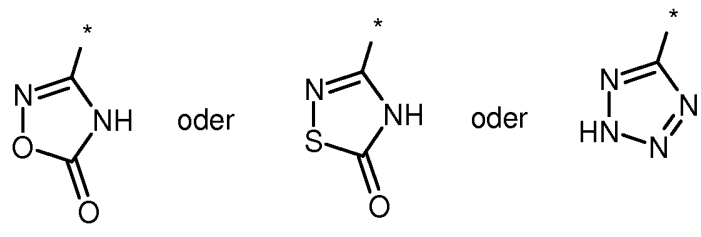
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in
15 welcher

R^1 für Cyano steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 R^1 für eine Gruppe der Formel



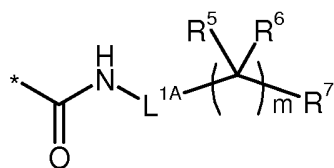
steht, worin

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Kohlenstoffatom steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

15 * für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung, Methandiyl oder Ethandiyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

oder

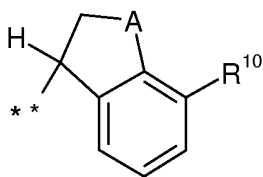
R^5 und R^6 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 5-gliedrigen Carbocyclus bilden,

5 R^7 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

10 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

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

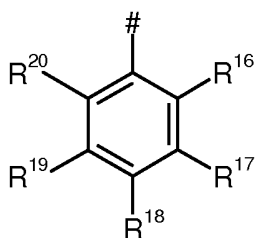
A für $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

15 R^{10} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^3 für



steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

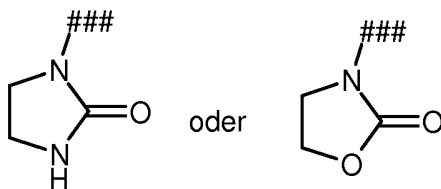
R¹⁶ für Wasserstoff steht,

R¹⁷ für Wasserstoff steht,

5 R¹⁸ für Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R¹⁸ für eine Gruppe der Formel,



steht, worin

10 ### für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

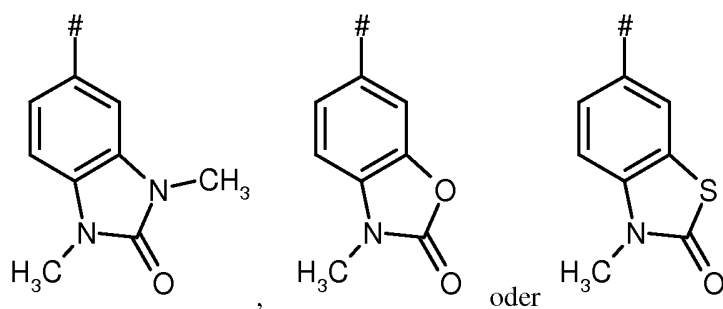
R¹⁹ für Wasserstoff steht,

R²⁰ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

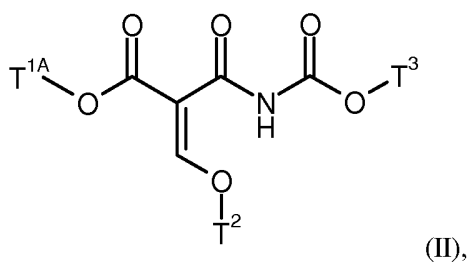
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

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

10 [A] eine Verbindung der Formel (II)



in welcher

T^{1A} für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15 T^2 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

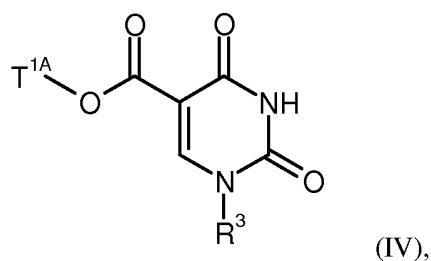
T^3 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

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

20 R^3-NH_2 (III),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher T^{1A} und R³ jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (V)

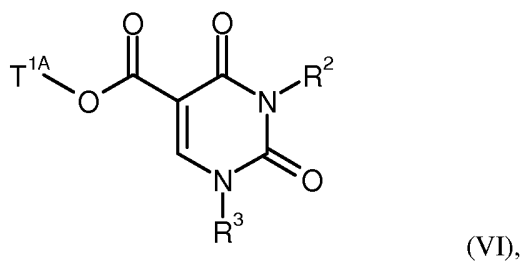


- 10 in welcher R² die oben angegebene Bedeutung hat,

und

X¹ für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, steht,

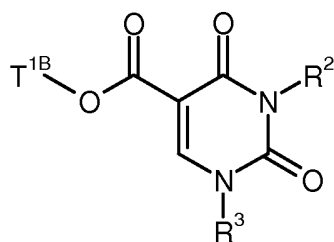
- 15 zu einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher T^{1A}, R² und R³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 20 umsetzt,

anschließend die Verbindung der Formel (VI) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (VII)

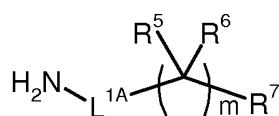


(VII),

in welcher T^{1B} für Wasserstoff steht und

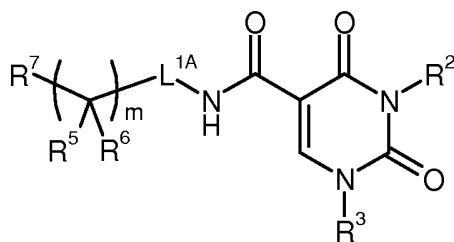
in welcher R² und R³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 hydrolysiert und anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

- 10 in eine Verbindung der Formel (I-1)

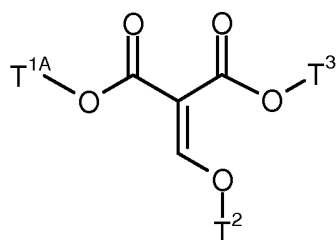


(I-1)

in welcher R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, L^{1A} und m jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben überführt,

- 15 oder

[B] eine Verbindung der Formel (IX)

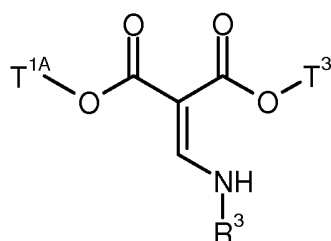


(IX),

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

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

5



(X),

in welcher R_3 , T^{1A} und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

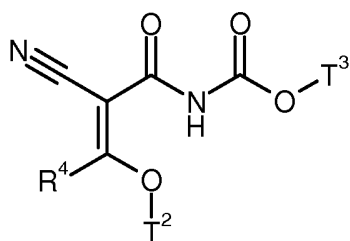
überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel mit Chlorsulfonylisocyanat zu einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt und diese anschließend analog zu Verfahren [A] in eine Verbindung der Formel (I-1) überführt,

10

oder

[C] eine Verbindung der Formel (XI)

15



(XI),

in welcher

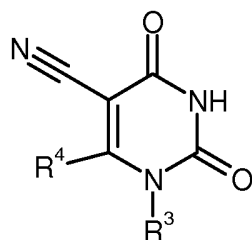
T^2 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

T³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht und

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

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

5



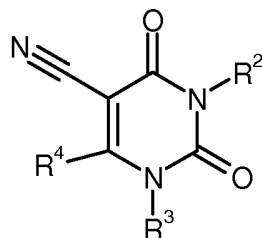
(XII),

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

umsetzt und diese anschließend durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base

10

in eine Verbindung der Formel (I-2)

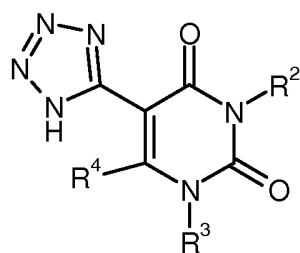


(I-2),

in welcher R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 oder

[D] eine Verbindung der Formel (I-2) mit einer Azidquelle in Gegenwart eines Katalysators in einem inerten Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel (I-3)



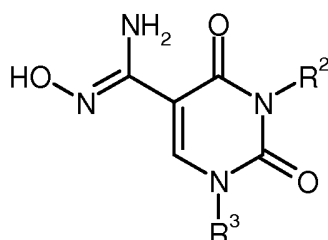
(I-3),

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

überführt,

5 oder

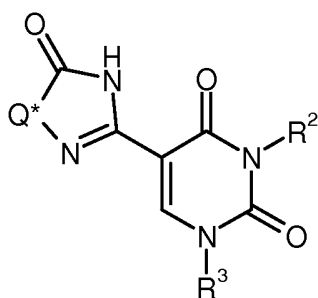
[E] eine Verbindung der Formel (I-2) mit Hydroxylamin in eine Verbindung der Formel (XIII)



(XIII),

in welcher R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 umsetzt und anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einem Carbonyldonor oder einem Thiocarbonyldonor, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, zu einer Verbindung der Formel (I-4)



(I-4),

15

in welcher R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und in welcher

Q^* für Sauerstoff oder Schwefel steht,

umsetzt,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1), (I-2), (I-3) und (I-4) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-1), (I-2), (I-3) und (I-4) bilden eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (IX) + (III) $\rightarrow$ (X) und (XI) + (III) $\rightarrow$ (XII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, isopropanol oder n-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Pyridin, Aceton, 2-Butanon oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Etanol oder Acetonitril verwendet.

Als Base für die Verfahrensschritte (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) und (XI) + (III) $\rightarrow$ (XII) eignen sich Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®) oder Phosphazenenbasen wie z.B. 1-[*N*-tert.-Butyl-P,P-di(pyrrolidin-1-yl)phosphorimidoyl]pyrrolidin oder *N'''*-tert.-Butyl-*N,N,N',N'*-tetramethyl-*N''*-[tris(dimethylamino)- λ^5 -phosphanylidene]phosphorimidsäuretriamid. Bevorzugt sind Natriummethanolat, Kalium-tert.-butylat und Triethylamin.

Die Base wird hierbei im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) bzw. (XI) eingesetzt. Eine Base ist nicht in allen Fällen erforderlich.

Die Umsetzungen (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (IX) + (III) $\rightarrow$ (X) und (XI) + (III) $\rightarrow$ (XII) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +20°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Für den Fall $X^1 = OH$ erfolgen die Umsetzungen $(IV) + (V) \rightarrow (VI)$ und $(XII) + (V) \rightarrow (I-2)$ unter Mitsunobu-Bedingungen [siehe: a) Hughes, D. L. „The Mitsunobu Reaction“ *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127]. Die Mitsunobu-Reaktion erfolgt unter Verwendung von Triphenylphosphin, oder Tri-*n*-butylphosphin, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (DPPE), Diphenyl(2-pyridyl)phosphin (Ph2P-Py), (*p*-Dimethylaminophenyl)diphenylphosphin (DAP-DP), tris(4-Dimethylaminophenyl)-phosphin (tris-DAP) und eines geeigneten Dialkylazodicarboxylats, wie beispielsweise Diethylazodicarboxylat (DEAD), Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), Di-*tert*-butylazodicarboxylat, *N,N,N',N'*-Tetramethylazodicarboxamid (TMAD), 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP) oder 4,7-Dimethyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion (DHTD). Bervorzugt werden Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die Mitsunobu-Reaktionen $(IV) + (V) \rightarrow (VI)$ und $(XII) + (V) \rightarrow (I-2)$ sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Dimethylformamid (DMF). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird THF oder ein Gemisch von THF und DMF verwendet.

Die Mitsunobu-Reaktionen $(IV) + (V) \rightarrow (VI)$ und $(XII) + (V) \rightarrow (I-2)$ erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von $-78^\circ C$ bis $+180^\circ C$, bevorzugt bei $0^\circ C$ bis $+50^\circ C$, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

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

Als Base für die Verfahrensschritte $(IV) + (V) \rightarrow (VI)$ und $(XII) + (V) \rightarrow (I-2)$ eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, gegebenenfalls unter Zusatz eines Alkaliiodids

wie beispielsweise Kaliumiodid, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithium-diisopropylamid. Bevorzugt werden Kaliumcarbonat mit Kaliumiodid oder Natriumhydrid verwendet.

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

Die Umsetzungen (IV) + (V) → (VI) und (XII) + (V) → (I-2) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt
10 werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Hydrolyse der Verbindungen der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (VII) erfolgt indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei bei Letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Allgemeinen erfolgt die Ester-Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

- 15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktionen Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran oder Acetonitril verwendet. Bei der Hydrolyse von tert-
20 Butylestern wird im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Bei der Hydrolyse von anderen Estern unter sauren Bedingungen wird Essigsäure oder ein Gemisch von Essigsäure und Wasser bevorzugt.

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

- Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/
Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische, gege-
benenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im
30 Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Gemisch mit Essigsäure, sowie Schwefelsäure im Gemisch mit Essigsäure und Wasser im Falle der Methylester und Ethylester.

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 180°C, bevorzugt bei +20°C bis 120°C.

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

- 5 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII) → (I-1) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Essigsäureethylester, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.
- 10

- Als Kondensationsmittel für die Amidbildung für den Verfahrensschritt (VII)+(VIII) → (I-1) eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI), 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Isobutylchlorformiat, Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), 1-Chlor-*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin, Cyanophosphonsäurediethylester, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TPTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder *O*-(1*H*-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TCTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin oder *N,N*-Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird TBTU in Verbindung mit *N*-Methylmorpholin, HATU in Verbindung mit *N,N*-Diisopropylethylamin oder 1-Chlor-*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin verwendet.
- 15
- 20
- 25
- 30

Die Kondensationen (VII)+ (VIII) $\rightarrow$ (I-1) werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +60°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Azidquellen für den Verfahrensschritt (I-2) $\rightarrow$ (I-3) sind zum Beispiel Trimethylsilylazid und Natriumazid. Bevorzugt wird Trimethylsilylazid verwendet. Im Allgemeinen wird die Azidquelle, besonders im Falle von Trimethylsilylazid, in Überschuss, zum Beispiel in einer Menge von 1.3 Mol bis 100 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (I-2), eingesetzt

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-2) $\rightarrow$ (I-3) unter Verwendung von
10 Trimethylsilylazid sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.
15 Bevorzugt wird Toluol verwendet. Falls Natriumazid verwendet wird, können auch Wasser, Alkohole wie Ethanol, *n*-Butanol, iso-Propanol, oder Gemische mit einer der genannten Lösungsmittel geeignet sein.

- Als Katalysator für die Umsetzung (I-2) $\rightarrow$ (I-3) bei Verwendung von Trimethylsilylazid eignen sich Organozinnoxide, bevorzugt Di-(*n*-butyl)zinnoxid. Als Katalysator für die Umsetzung (I-2) $\rightarrow$
20 (I-3) unter Verwendung von Natriumazid eignen sich auch Lewis-Säure wie Zinkbromid, Zinkchlorid, Kupfer(II)sulfat Aluminiumtrichlorid oder Tributylzinnechlorid. Der Katalysator wird im Allgemeinen in einer Menge von 0.01 bis 0.3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 0.05 bis 0.2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (I-2) eingesetzt.

- Die Umsetzung (I-2) $\rightarrow$ (I-3) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20°C bis
25 +180°C, bevorzugt bei +80°C bis +120°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-2) $\rightarrow$ (XIII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) oder Pyridin. Ebenso ist es möglich,
30

Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Toluol, DMF oder DMSO verwendet.

Die Umsetzung (I-2) → (XIII) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20°C bis +180°C, bevorzugt bei +50°C bis +110°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Reaktion kann
5 bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Carbonyldonoren für die Umsetzung (XIII) → (I-4) sind beispielweise Carbonyldiimidazol, Ester der Chlorameisensäure wie z.B. Chlorameisensäure-*iso*-butylester oder Phosgen Derivate wie Diphosgen und Triphosgen. Bevorzugt wird Chlorameisensäure-*iso*-butylester verwendet. Als
10 Thiocarbonyldonor wird vorzugsweise Thiocarbonyldiimidazol verwendet.

Inerte Lösungsmittel für die Umsetzung der Verbindung der Formel (XIII) mit einem Carbonyldonor oder einem Thiocarbonyldonor sind beispielweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder
15 Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Acetonitril oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Toluol, THF oder DMF verwendet.

Bei der Verwendung eines chlorhaltigen Carbonyldonors wie Chlorameisensäure-*iso*-butylester ist es vorteilhaft, die Reaktion in Gegenwart einer geeigneten Base zu führen. Geeignete Basen sind zum Beispiel Pyridin und organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt ist Pyridin.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (XIII) mit einem Carbonyldonor oder einem Thiocarbonyldonor zu der entsprechenden Zwischenstufe erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, vorzugsweise bei RT.

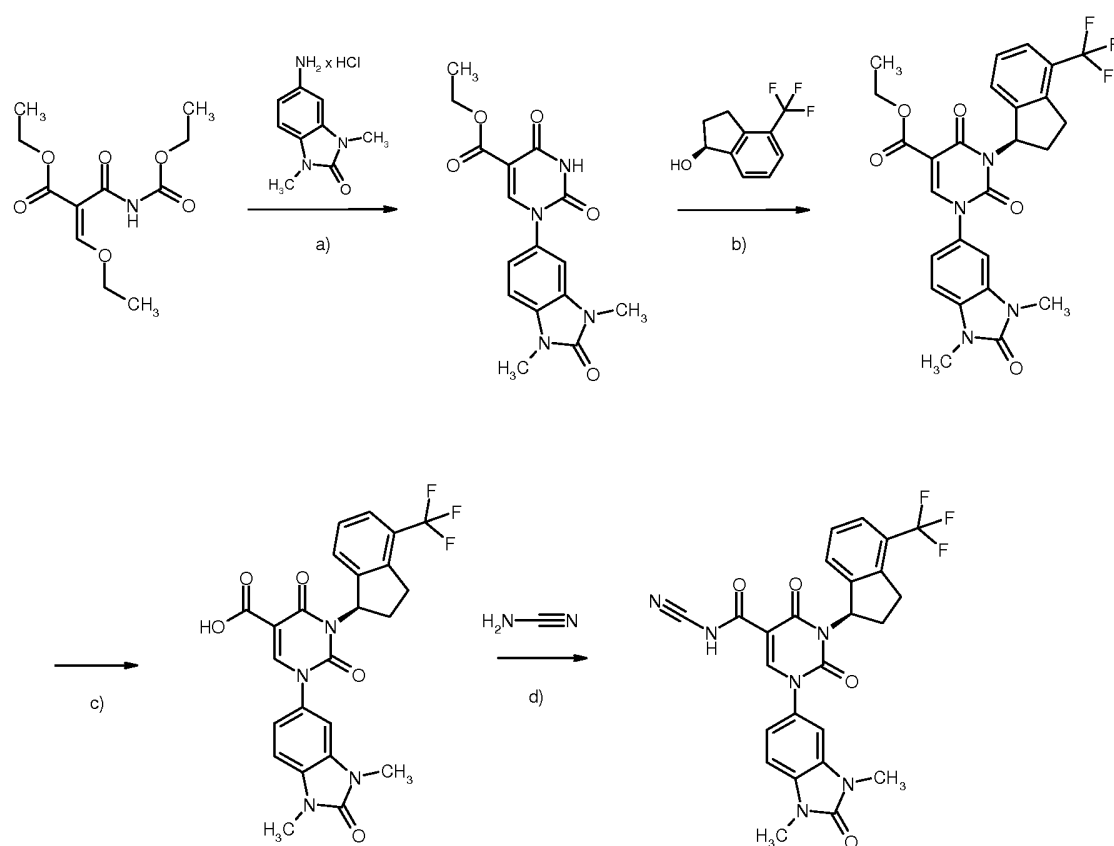
Die Cyclisierung der Zwischenstufe aus der Umsetzung mit einem Carbonyldonor zum Oxadiazolon erfolgt meistens bei höheren Temperaturen, zum Beispiel von RT bis 200°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. In einigen Fällen ist die Verwendung einer Base wie Kalium- oder Natrium-*tert*.-butylat vorteilhaft.
30

Die Cyclisierung der Zwischenstufe aus der Umsetzung mit einem Thiocarbonyldonor zum Thiadiazolon erfolgt unter Verwendung von Bortrifluorid-Diethylether-Komplex. Geeignete Lösungsmittel sind Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether. Bevorzugt ist THF. Die Umsetzung erfolgt in einem

5 Temperaturbereich von 0°C bis 70°C, vorzugsweise bei RT.

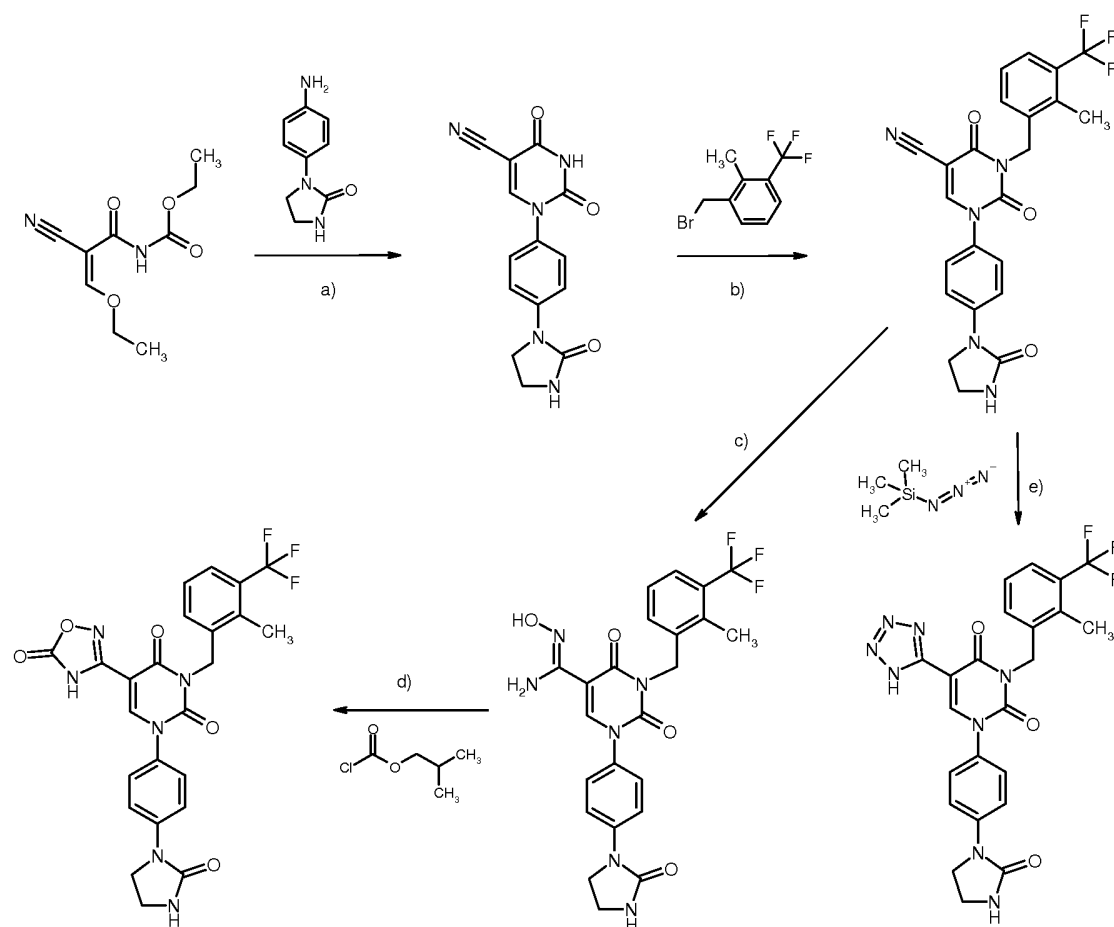
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata beispielhaft veranschaulicht werden:

Schema 1:



- 10 [a): 1. Triethylamin, Ethanol, 80°C; 2. Kalium-*tert*-butylat, 0°C-80°C; b): Triphenylphosphin, DIAD, THF / DMF 1:1, 0°C-RT; c): Essigsäure / Salzsäure (2:1), 120°C; d) DCC, DMAP, Dichlormethan, RT].

Schema 2:



- [a): Acetonitril 180°C, Mikrowelle; b): K₂CO₃, KI, Acetonitril, Rückfluss; c): Hydroxylamin-Hydrochlorid, Triethylamin, DMSO, 75°C; d) 1. Pyridin, DMF, RT, 2) Acetonitril, 180°C, Mikrowelle; e) *n*Bu₂Sn=O, Toluol, Rückfluss].

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

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

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

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

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

- 25 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere
oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz,
Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herz-
insuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aorten-
30 klappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz,
Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale
Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speicher-
erkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.

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

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen.

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

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff chronische Niereninsuffizienz chronische Erscheinungsformen der Nierenerkrankung, des Nierenversagens und/ oder der Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, glomeruläre und tubuläre Proteinurie, renale Ödeme, Hämaturie, primäre, sekundäre sowie chronische Glomerulonephritis, membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritis, Alport-Syndrom, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches

Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/ oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, 5 Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/ oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können, sowie bei Nierenzellkarzinomen, nach Teilresektionen der Niere, Dehydratation durch forcierte Diurese, unkontrollierter Blutdruckanstieg mit maligner Hypertonie, Harnwegsobstruktion und -infekt und Amyloidose sowie Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung, wie rheumatologisch-immunologische 10 Systemerkrankungen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, sowie Nierenarterienstenose, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Analgetikanephropathie und renal-tubuläre Azidose zu verstehen. Weiterhin Röntgen-Kontrastmittel- sowie Medikamenten-induzierte chronische interstitielle Nierenerkrankungen, Metabolisches Syndrom und Dyslipidämie. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur 15 Behandlung und/ oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus..

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen 20 Hypertonie (PH), der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), der zystischer Fibrose (CF), von akutem Koronarsyndrom (ACS), Herzmuskelentzündungen (Myokarditis) und anderen autoimmune Herzerkrankungen 25 (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), kardiogenem Schock, Aneurysmen, Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktives Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse 35 Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiolitis obliterans, Bronchiektasie, Pneumonie,

idiopathischer interstitieller Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatrogener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

- 5 Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, 10 Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Kardiomyopathie, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Skleroderma, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie und proliferative Vitroretinopathie.
- 15 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukoma-Operationen.

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

- Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eingesetzt werden zur Be- 20 handlung und/oder Prophylaxe von Dyslipidämien (Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Konzentrationen der postprandialen Plasma-Triglyceride, Hypoalphalipoproteinämie, kombinierte Hyperlipidämien), Nephropathie und Neuropathie), Krebserkrankungen (Hautkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Knochenmarktumore, Leukämien, Liposarcome, Karzinome des Magen-Darm-Traktes, der Leber, Bauchspeicheldrüse, Lunge, Niere, Harnleiter, Prostata und des Geni- 25 taltraktes sowie bösartige Tumore des lymphoproliferativen Systems wie z.B. Hodgkin's und Non-Hodgkin's Lymphom), von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, chronischer Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), Hauterkrankungen 30 (allergische Hauterkrankungen, Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis, sowie Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematodes, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), von Erkrankungen des Skelettknochens und der Gelenke sowie der Skelettmuskel (vielfältige Formen der Arthritis, vielfältige Formen der Arthropathien,

Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise paraneoplastisches Syndrom, bei Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- 5 antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-
- 10 Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika;
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise und vorzugsweise Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan, Mozavaptan, Satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 oder BAY 86-8050;
- bronchodilatatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie insbesondere Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol,
- 15 Terbutalin, Formoterol oder Salmeterol, oder aus der Gruppe der Anticholinergika, wie insbesondere Ipratropiumbromid;
- anti-inflammatorisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Glucocorticoide, wie insbesondere Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Beclomethason, Betamethason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticason; und/ oder
- 20 den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.
- 25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Bortezomib, Canertinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lestaurtinib, Lonafarnib, Pegaptinib, Pelitinib, Semaxanib, Sorafenib, Regorafenib, Sunitinib, Tandutinib, Tipifarnib, Vatalanib, Fasudil, Lonidamin, Leflunomid, BMS-3354825 oder Y-27632, eingesetzt.

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise 15 Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban, DU-176b, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 20 oder SSR-128428, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise 25 Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid- 30 Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Diuretika verstanden.

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.

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

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.

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise

30

Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A oder BA-1049, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen 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.

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

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

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale, die intravenöse und die inhalative Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispiels-

weise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

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.

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

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

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

A. Beispiele**Abkürzungen:**

Ac	Acetyl
aq.	wässrig, wässrige Lösung
br.d	breites Dublett (NMR)
br.m	breites Multiplett (NMR)
br.s	breites Singulett (NMR)
br.t	breites Triplett (NMR)
Bsp.	Beispiel
c	Konzentration
cat.	katalytisch
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol-Hydrat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie

MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ (bei Ausbeute)
quin	Quintett (NMR)
rac	racemisch, Racemat
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
tBu	<i>tert.</i> -Butyl
TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
tert.	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TPPO	Triphenylphosphinoxid
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

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

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

Methode 2 (LC-MS) Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min

97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Gerätetyp MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 3.0 min 10% A → 4.0 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Ameisensäure 0.1% in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Fluss: 50 ml/min; Gradient: 0 bis 6 min: 90% A /10% B; 6 min bis 27 min: Gradient bis 95% B; 27 min bis 38 min 95% B; 38 min bis 39 min Gradient bis 10 % B; 39 min bis 43 min (Ende): 60%A / 40%B. Geringe Abweichungen des Gradienten sind möglich.

Methode 6 (präparative HPLC): Wie Methode 4 aber mit Säule Chromatorex C18 5µm, 250x20mm.

Methode 7 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18 10µm, 250x30, Fluß 50 mL/min, Detektion bei 210 nm, Eluent Acetonitril (A), Wasser (B); Gradient: 3 min 10% A, 27 min 95% A, 34 min 95 % A, 34-38 min 10 % A.

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

Methode 9 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Methanol; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 4.25 min: 50% A /50% B; 4.25 bis 4.50 min: Gradient bis 70% B; 4.50 min bis 11.5 min Gradient bis 90% B; 12.00 min bis 14.50 min 100% B; 14.50 min bis 18.00 min Gradient bis 50 % B (Ende). Geringfügige Abweichungen des Gradienten sind möglich.

Methode 10 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Methanol; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 4.25 min: 70%A /30% B; 4.25 bis 4.50 min: Gradient bis 50% B; 4.50 min bis 11.5 min Gradient bis 70% B; 12.00 min bis 14.50 min 100% B; 14.50 min bis 18.00 min Gradient bis 30% B (Ende). Geringfügige Abweichungen des Gradienten sind möglich.

Methode 11 (präparative HPLC): Säule: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Methanol; Fluss: 50 ml/min; Programm: 0 bis 4.25 min: 60%A /40% B; 4.25 bis 4.50 min: Gradient bis 60% B; 4.50 min bis 17 min Gradient bis 100% B; 17 min bis 19.50 min 100%B; 19.50 min bis 19.75 min Gradient bis 40 %B; 19.75 bis 22 min (Ende): 60%A/ 40%B.

Methode 12 (MS; DCI NH₃): Instrument: Thermo Fisher-Scientific DSQ; chemische Ionisierung; Reaktantgas NH₃; Quellentemperatur: 200°C; Ionisierungsenergie 70eV.

Methode 13: Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm 30 x 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 14 (chirale präparative HPLC): Säule: Daicel Chiralpak OD-H 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent: 0.2% Eisessig in Acetonitril / 0.2% Eisessig in Ethanol 70:30 (v/v). Fluss: 20 ml / min. UV-Detektion: 210 nM, RT.

Methode 15 (chirale analytische HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 0.2% Eisessig in Acetonitril / 0.2% Eisessig in Ethanol 30:70 (v/v). Fluss: 1 ml / min. UV-Detektion: 230 nM, RT.

Methode 16 (chirale präparative HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent: *iso*-Hexan / Ethanol / Trifluoressigsäure / Wasser 49.4:49.4:0.2:1 (v/v/v/v). Fluss: 20 ml / min. UV-Detektion: 220 nM, 25°C.

Methode 17 (chirale analytische HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; Eluent: *iso*-Hexan / Ethanol / Trifluoressigsäure / Wasser 49.4: 49.4: 0.2: 1 (v/v/v/v). Fluss: 20 ml / min. UV-Detektion: 220 nM, 30°C.

Methode 18 (chirale präparative HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent: *iso*-Hexan / Ethanol / Trifluoressigsäure / Wasser 29.6:69.2:0.2:1 (v/v/v/v). Fluss: 20 ml / min. UV-Detektion: 210 nM, 25°C.

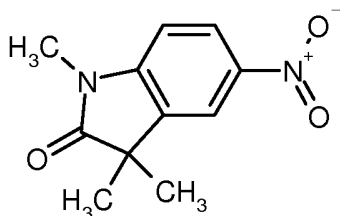
Methode 19 (LC-MS): Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 20 (präparative HPLC): Säule: Chromatorex C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm. Eluent A: Wasser, Eluent B: Methanol; Fluss: 75 ml/min; Programm: 0 bis 4.25 min: 60%A /40% B; 4.25 bis 4.50 min: Gradient bis 60% B; 4.50 min bis 9.99 min: Gradient bis 80% B; 9.99 bis 12.40 min: Gradient bis 100%B; 12.40 bis 17.21 min: 100%B; 17.21 bis 17.46 min: Gradient bis 40 %B; 17.46 bis 18.22 min (Ende): 60%A/ 40%B.

5

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

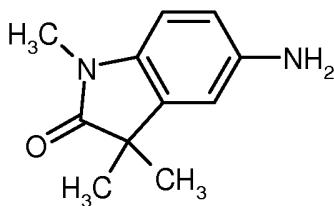
1,3,3-Trimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



- 5 2.44 g (13.96 mmol) 1,3,3-Trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on [Darstellung siehe: Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325] wurden in 12 ml Essigsäure vorgelegt, Anschließend wurden 0.96 ml (13.96 mmol) Salpetersäure (65%ig) bei RT hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch 2 Wochen bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegeben, der entstandene Feststoff abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C im
- 10 Vakuum getrocknet. Man erhielt 2.32 g (72% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺.¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).**Beispiel 2A**

- 15 5-Amino-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



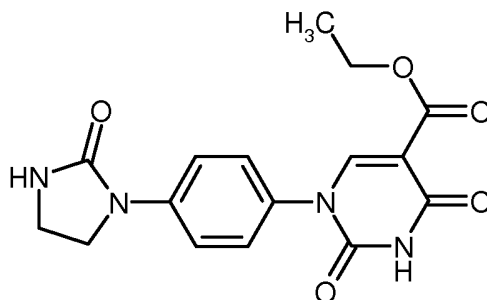
- In 71.5 ml Ethanol wurden 2.32 g (10.56 mmol) 1,3,3-Trimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 1A vorgelegt, 330 mg (0.32 mmol) Palladium (10%-ig auf Aktivkohle) wurden zugefügt und die Mischung 2 Tage bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Anschließend wurde
- 20 die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mit wenig Ethanol verrührt, abfiltriert, mit wenig Ethanol nachgewaschen, abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 1.95 g (93% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

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

Beispiel 3A

- 5 Ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



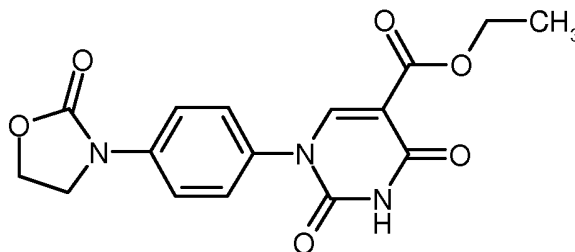
- 15.96 g (61.6 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) und 12.0 g (67.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)imidazolidin-2-on (Herstellung siehe: P. Stabile et al., *Tetrahedron Letters* 2010, 51 (24), 3232-3235) wurden in 724 ml Ethanol zwei Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Man ließ auf 20°C abkühlen, gab 6.91 g (61.6 mmol) Kalium-*tert.*-butylat hinzu und rührte weitere 18 Stunden bei 20°C. Es wurde mit 1000 ml Wasser versetzt und mit 1N wässriger Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (200 ml), Essigsäureethylester (100 ml) und Diethylether (100 ml) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 13.54 g (54% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21 (t, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 11.65 (br. s, 1H).

20 **Beispiel 4A**

Ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



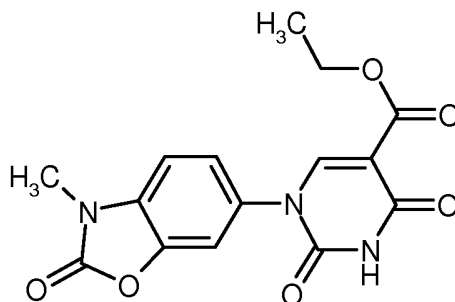
3.02 g (17 mmol) 3-(4-Aminophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung: siehe WO2010/019903, S.222, Method 38; oder Farmaco Sci. Ed. (1969), 179) wurden mit 4.0 g (15.4 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Herstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) in 170 ml Ethanol 2 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden 1.73 g (15.4 mmol) Kalium-*tert*-butylat hinzugefügt und die Mischung zuerst über Nacht bei RT, dann 5 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 1.4 l 1N wässrige Salzsäure gegossen und der entstandene Feststoff durch Filtration isoliert. Dieser wurde mit Diethylether verrührt und anschließend in Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 4.2 g (66 % d. Th., Reinheit 92%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.59$ min; $m/z = 346$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.22$ (t, 3H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.43-4.51 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 5A

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



40.0 g (243.7 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on wurden in 2.5 L Ethanol vorgelegt und mit 63.2 g (243.7 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo, Hirota, Kosaku, Notani, Jiyoji; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) versetzt. Nach einigen Minuten bildete sich eine dicke Suspension. Diese Mischung wurde 1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf

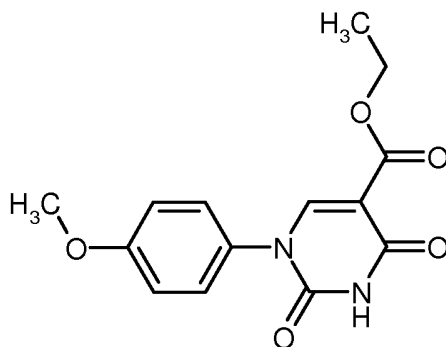
ca. 60°C wurden 27.3 g (243.7 mmol) Kalium-*tert*.-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch 4.5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Es wurde auf ca. 60°C abgekühlt und dann in 10 l gekühlte 1N wässriger Salzsäure eingerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Trockenschrank bei 70°C über Nacht getrocknet. Man erhielt 64.0 g (79% d. Th.) der Titelverbindung.

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

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

Beispiel 6A

10 Ethyl-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



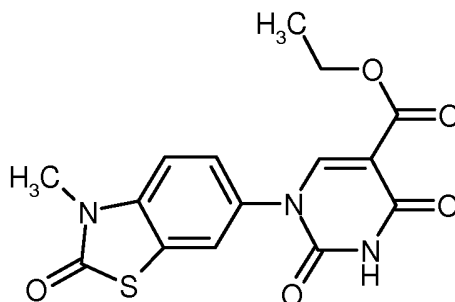
5.00 g (17.0 mmol) Diethyl-[[[(4-methoxyphenyl)amino]methylen}malonat (hergestellt nach Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(4) 1010-1013; 2006) und 2.65 g (18.8 mmol) Chlorsulfonylisocyanat wurden in 30 ml Toluol 45 min in einer Mikrowellenapparatur (CEM Discover, initiale Einstrahlleistung 200W, Zieltemperatur 120 °C) gerührt. Nach Einengen wurde das Rohgemisch durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol-Gemischen steigenden Methanolgehalts (50:1 – 30:1 – 10: 1) getrennt. Man erhielt so nach Einengen und Trocknen der geeigneten Fraktionen im Vakuum 1.14 g (23% d. Th.) der Zielverbindung.

20 LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.86$ min; $m/z = 291$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.22 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 11.63 (br. s, 1H).

Beispiel 7A

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



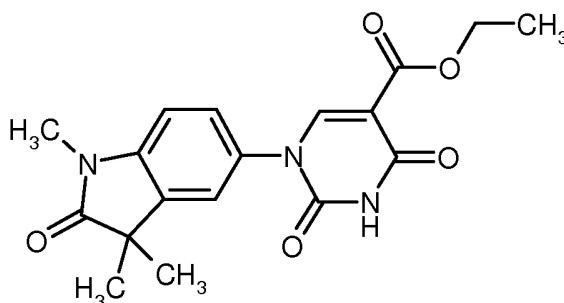
- 5 450 mg (2.50 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076, Beispiel 8b) sowie 647 mg (2.50 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat wurden in 19 mL Ethanol vorgelegt und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden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

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

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

Beispiel 8A

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



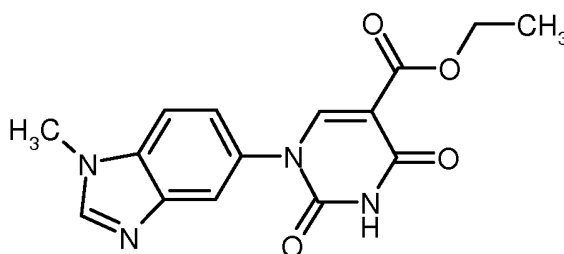
Darstellung und Reinigung der Zielverbindung erfolgten analog zum Beispiel 7A. Ausgehend von 1.95 g (10.26 mmol) 5-Amino-1,3,3-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on aus Beispiel 2A sowie 2.66 g (10.26 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)-carbamoyl]acrylat erhielt man 2.84 g (77% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

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

Beispiel 9A

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



10

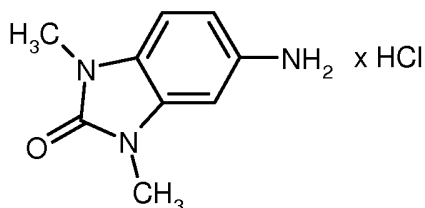
- 1.76 g (6.79 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat sowie 1.00 g (6.79 mmol) 1-Methyl-1H-benzimidazol-5-amin [Darstellung siehe: US 2008/0090856, Bsp. B23] wurden in 51 mL Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden bei RT 0.76 g (6.79 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugefügt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

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

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

Beispiel 10A

- 25 5-Amino-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on Hydrochlorid



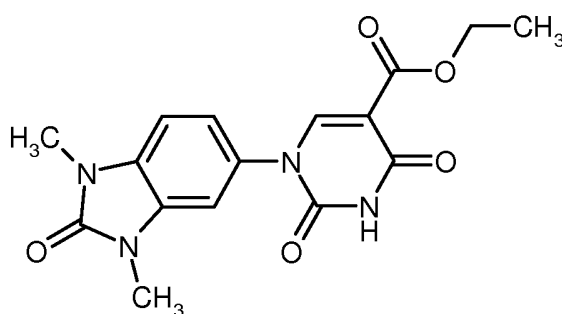
33.2 g (160 mmol) 1,3-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (Herstellung: siehe WO 2007/120339, Beispiel 2, Seite 33) wurden in 1790 ml Ethanol (nur teilweise gelöst) in Gegenwart von 8.8 g Palladium-Katalysator (10%-ig auf Aktivkohle mit 50% Wasser angefeuchtet) bei RT und Wasserstoff-Normaldruck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

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

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

Beispiel 11A

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



52.80 g (247.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 64.07 g (247.1 mmol) Ethyl-3-ethoxy-2-[(ethoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) wurden in 2 L Ethanol vorgelegt und mit 51.7 ml (370.7 mmol) Triethylamin versetzt. Die entstandene dicke Suspension wurde 1.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach Abkühlen auf ca. 60°C wurden 27.73 g (247.1 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde wieder auf Rückflußtemperatur erhitzt und 7 h bei dieser Temperatur

weitergerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde am Rotationsverdampfer ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels entfernt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 7.5 L 1N Salzsäure gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit 800 ml Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 71.7 g (85% d. Th.) der Titelverbindung.

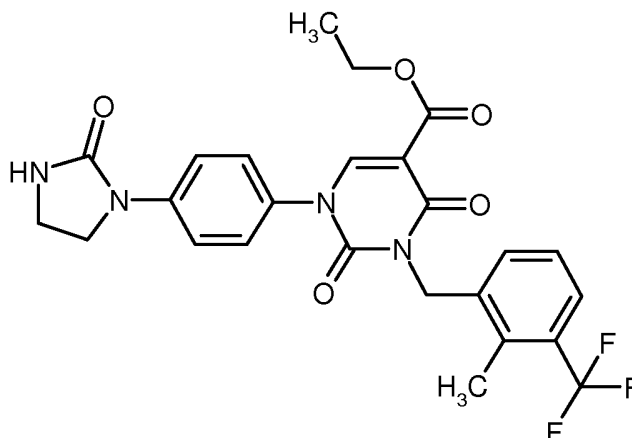
- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.63$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

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

Beispiel 12A

Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-

- 10 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Eine Mischung aus 400 mg (1.16 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 3A, 353 mg (1.39 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid, 321 mg (2.32 mmol) Kaliumcarbonat und 193 mg (1.16 mmol)

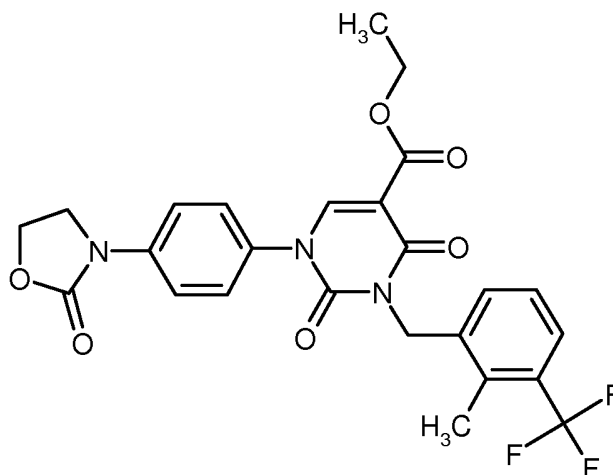
15 Kaliumiodid wurde in 16 ml Acetonitril 18 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf 20°C abgekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt. Das entstandene Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 537 mg (89% d.Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 517$ (M+H)⁺.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.22 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.39 (s, 1H).

Beispiel 13A

Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



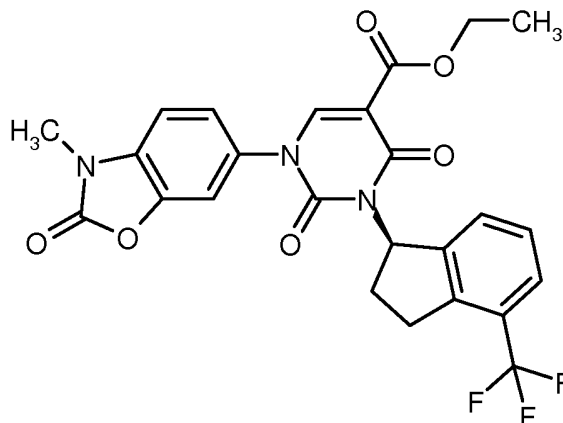
- 5 Die Darstellung erfolgte in Analogie zu Beispiel 12A aus 200 mg (0.58 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 4A und 146.6 mg (0.58 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid. Ausbeute: 37 mg (12% d. Th.).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.36$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 14A

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)

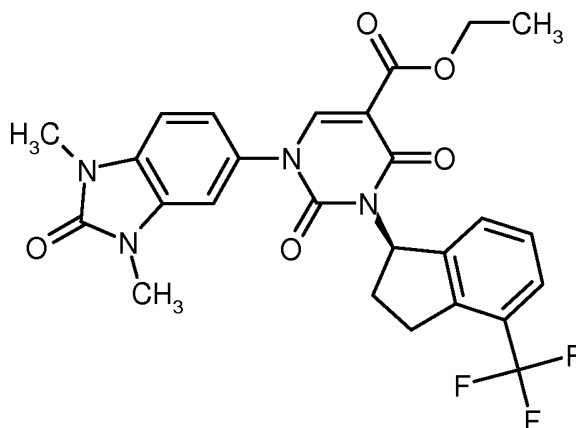


- Eine Lösung von 5.0 g (15.1 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 5A, 6.73 g (25.7 mmol) Triphenylphosphin und 3.66 g (18.1 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol wurde unter Argon in 240 ml DMF/THF 2:1 (v/v) vorgelegt und auf -15°C abgekühlt. 4.76 ml (24.15 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden langsam so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über -10°C anstieg. Am Ende der Zugabe wurde die Mischung noch 1 h bei -10°C gerührt, dann auf RT erwärmt und auf 1.3 L Wasser gegossen. Das Gemisch wurde zweimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (18 g) wurde in zwei chromatographischen Schritten gereinigt: Zunächst wurde über eine 200 g Kieselgel-Säule mit Dichlormethan / Aceton 97.5 : 2.5 als Eluent gereinigt. Die erhaltenen produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand erneut auf eine 200 g Kieselgel-Säule appliziert. Mit 2.5 L Cyclohexan/ Essigsäureethylester 1:1 als Eluent wurden weitere Verunreinigungen eluiert, ehe dann das gewünschte Produkt mit Dichlormethan / Methanol 95:5 aus der Säule eluiert wurde. Man erhielt so 3.40 g (44% d. Th.) der Titelverbindung in 95%-iger Reinheit (NMR zeigte ca. 5% Essigsäureethylester). Weitere 920 mg konnten durch erneute Reinigung einer Mischfraktion erhalten werden. Gesamtausbeute: 4.32 g (56% d. Th.).
- LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.59 (dtd, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

Beispiel 15A

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



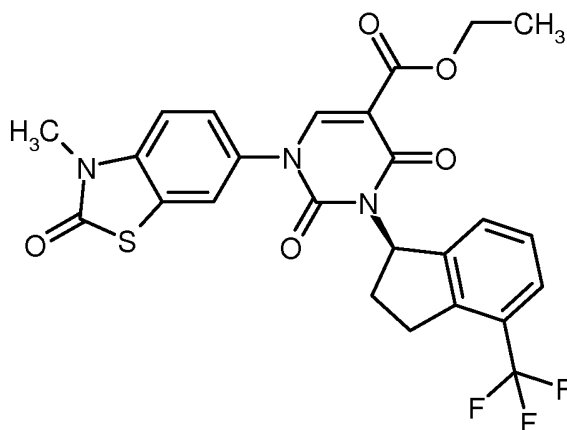
3.05 g (8.86 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 11A, 2.15 g (10.63 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 6.97 g (26.6 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in THF / DMF 1:1 (1.7 L) vorgelegt und auf -15°C abgekühlt. 3.48 ml (17.71 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden langsam hinzugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch 30 min bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden weitere 0.8 Äquivalente (1.39 ml, 6.86 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft und die Reaktionsmischung 1h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -40°C abgekühlt, mit 1M Salzsäure versetzt, mit Essigsäureethylester verdünnt und einige Minuten kräftig verrührt. Die organische Phase wurde getrennt, zweimal mit 1M Natriumcarbonat-Lösung sowie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit MTBE versetzt und über Nacht bei RT verrührt, anschließend 20 min bei Eisbadkühlung verrührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MTBE nachgewaschen. Das gesamte Filtrat wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Man erhielt 2.90 g (62% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 1.36$ (t, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.57 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.60 - 6.73 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 16A

Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



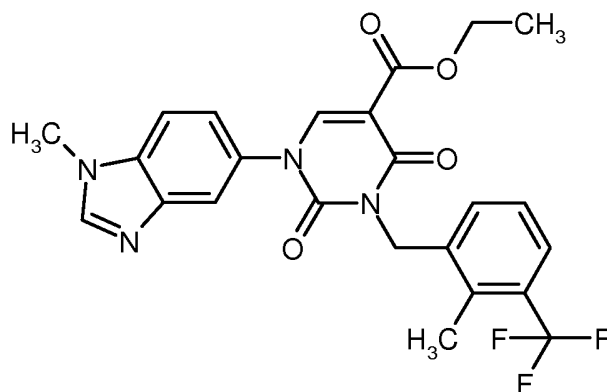
8.00 g (23.03 mmol) Ethyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 7A, 5.12 g (25.33 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 10.27 g (39.15 mmol) Triphenylphosphin wurden in 317 ml THF
 5 und 317 ml DMF vorgelegt und auf 5°C gekühlt. 7.25 ml (36.85 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden portionsweise zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml 1N Salzsäure zugegeben und die Mischung 5 min kräftig gerührt. 400 ml Essigsäureethylester wurden hinzugefügt. Nach 10-minutigem kräftigem Rühren wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde
 10 noch einmal mit 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung, dann mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 400 ml MTBE versetzt und 30 min unter Eisbadkühlung verrührt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und zweimal mit
 15 kaltem MTBE gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2 → 1:4) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde aus Acetonitril umkristallisiert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 6.3 g (50% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

20 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.56 - 6.68 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 8.29 (s, 1H).

Beispiel 17A

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



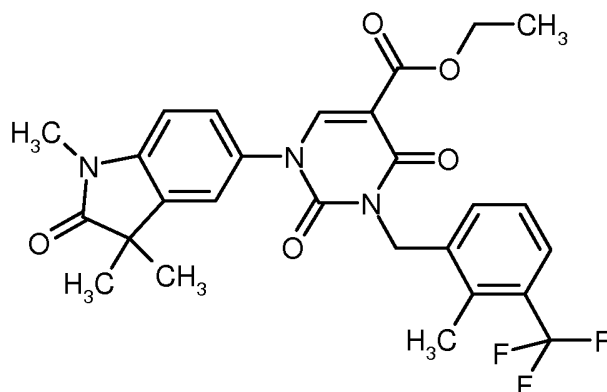
1.00 g (3.18 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 9A wurden in DMF (8 ml) vorgelegt, 886 mg (3.50 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 879 mg (6.36 mmol) Kaliumcarbonat und 53 mg (0.32 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 5h bei 60°C rühren. Das auf RT abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sowie Ethanol/MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Man erhielt 1.06 g (68% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

Beispiel 18A

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



Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten analog zu Beispiel 17A. Ausgehend von 500 mg (1.39 mmol) Ethyl-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-

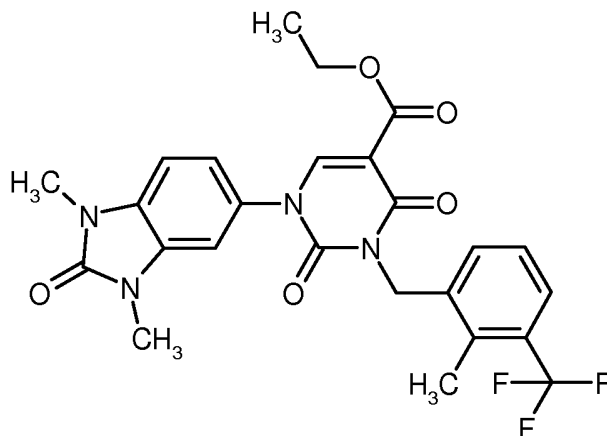
1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 8A und 389 mg (1.53 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol erhielt man 571 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Beispiel 19A

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



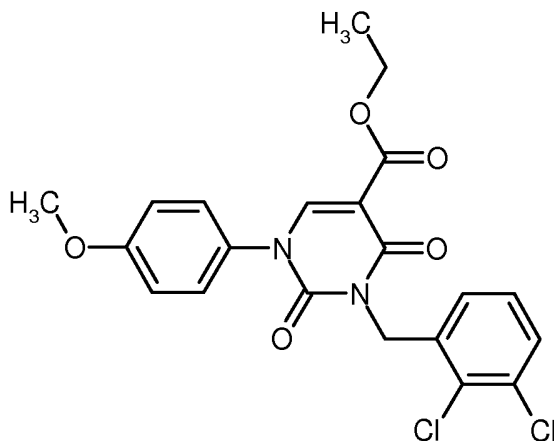
- 15 Zu einer Lösung von 14.95 g (43.42 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 3A in DMF (200 ml) gab man 12.00 g (86.84 mmol) Kaliumcarbonat, 12.09 g (47.76 mmol) 2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzylbromid sowie 0.721 g (4.34 mmol) Kaliumiodid und ließ die Reaktionsmischung 3 h bei 80 °C rühren. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde nacheinander mit Wasser sowie MTBE gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 21.04 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 517$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

Beispiel 20A

Ethyl-3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



5

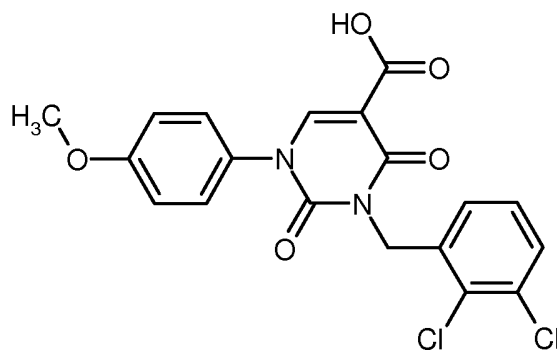
Zu 100 mg (0.34 mmol) Ethyl-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 6A in Acetonitril gab man 95 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat und 91 mg (0.38 mmol) 2,3-Dichlorbenzylbromid und ließ die Reaktionsmischung über Nacht bei 60 °C rühren. Man engte ein und reinigte den Rückstand durch Filtration über 500 mg Kieselgel mit
10 Cyclohexan/Essigsäureethylester im Verhältnis 2:1. Nach Einengen des Eluats und Trocknen im Vakuum wurden 137 mg (88% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H).

15 **Beispiel 21A**

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



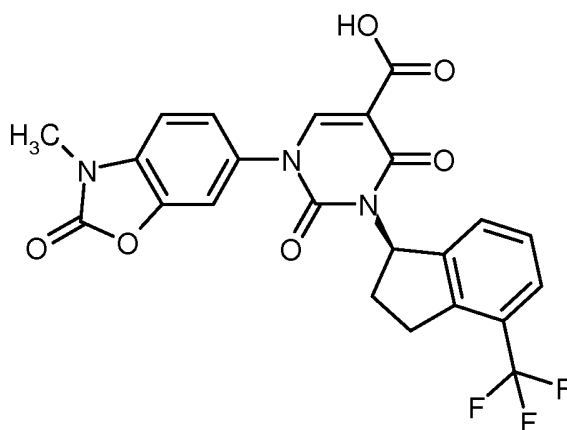
135 mg (0.30 mmol) Ethyl-3-(2,3-dichlorobenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 20A wurden in einer Mischung aus 2.0 ml Essigsäure und 1.0 ml konzentrierter Salzsäure über Nacht bei 110 °C gerührt. Das
 5 Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf etwa ein Drittel eingengt und nach Zugabe von Wasser fiel bildete sich ein Feststoff, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Man erhielt 61 mg (48% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.28$ min; $m/z = 421$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.81$ (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H),
 10 7.33 (t, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.69 (br. s., 1H).

Beispiel 22A

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



15 3.40 g (6.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A wurden in 44 ml Eisessig und 22 ml konzentrierter Salzsäure 1 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach leichter Abkühlung (ca. 60 °C) wurde das Gemisch vollständig im Vakuum eingengt. Der amorphe Rückstand wurde mit 50 ml Isopropanol versetzt und 15 min zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein Feststoff bildete. Die

Suspension wurde anschließend auf 10°C gekühlt und dann der Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde zweimal mit je 15 ml Isopropanol gewaschen, abgesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 2.53 g (79% d. Th.) der Titelverbindung.

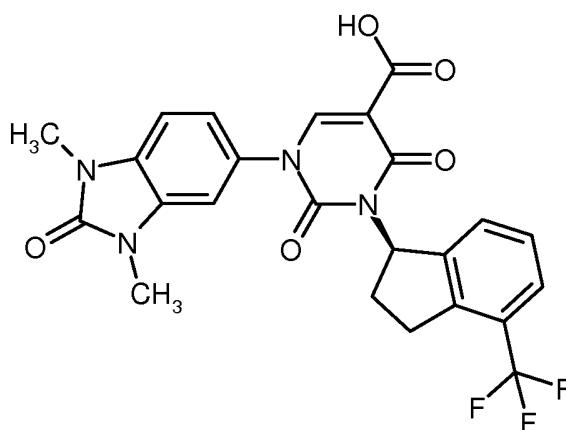
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (br.s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s, 1H).

Spezifischer Drehwert $\alpha_D^{20} = +135.3^\circ$ (Methanol, c = 0.43).

Beispiel 23A

- 10 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



- 4.20 g (7.79 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus
15 Beispiel 15A wurden mit 40 ml Eisessig und 20 ml konz. Salzsäure 1h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt, dann mit 300 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wurde mit 45 ml Toluol verrührt. Er löste sich zuerst vollständig, aber nach einigen Minuten bildete sich ein kristalliner Feststoff. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und
20 bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, mit 5 ml Toluol gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 3.17 g (81% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.46 – 2.60 (m, 1H teilweise unter DMSO-Signal versteckt), 3.10 (dt, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 1H teilweise unter DMSO-Signal versteckt), 3.31 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.71 (br.s, 1H).

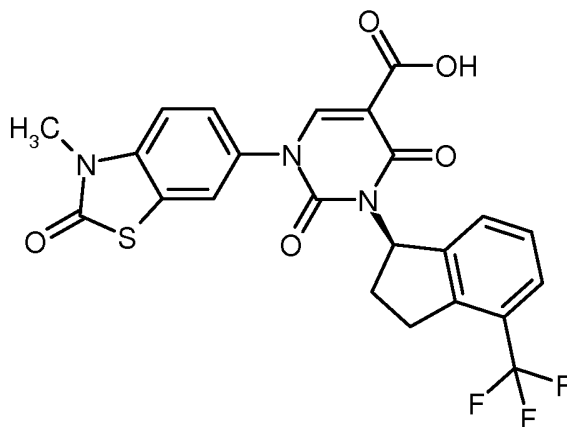
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]= 2.42 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 6.59 - 6.71 (m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.45 (br. S, 1H).

In einem analogen Versuch konnte eine Fraktion mit 99% Reinheit isoliert werden. Für diese Charge wurde der spezifische optische Drehwert gemessen:

- 10 Spezifischer optische Drehwert: $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$, (Methanol, $c = 0.405 \text{ g/100 ml}$).

Beispiel 24A

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



- 15 6.20 g (11.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A wurden 1 h in 150 ml Eisessig / konz. Salzsäure 2:1 auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden die Reaktionsmischung in 1 L Eis-Wasser gegossen. Das entstandene Produkt wurde abgesaugt. Der Feststoff wurde mit Diethylether verrührt, wieder abgesaugt und im HV getrocknet. Man erhielt 5.04 g (88% d. Th.) der Titelverbindung.
- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 504 \text{ (M+H)}^+$.

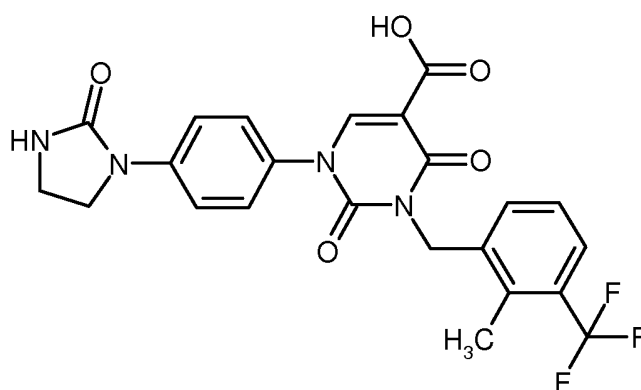
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 4H), 6.58 - 6.71 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

Für weitere Chargen der Titelverbindung, die analog hergestellt worden sind, sind folgende zusätzliche analytische Daten erhoben worden:

α_D^{20} [Chloroform, $c = 0.365$] = +148.6°.

Beispiel 25A

- 5 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



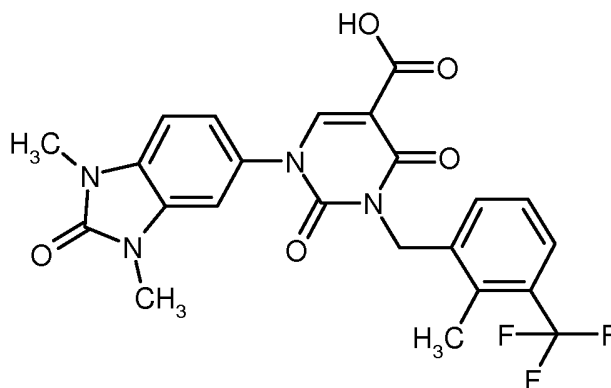
- 532 mg (1.03 mmol) Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 12A wurden
10 in 14 ml Eisessig und 7 ml konz. Salzsäure gelöst und bei 60°C gerührt. Nachdem mittels HPLC der vollständige Umsatz der Reaktion festgestellt wurde (5.5 Stunden Reaktionszeit), verdünnte man mit 30 ml Wasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Anschließend wurde per präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen im Vakuum erhielt man 338 mg (66% d. Th.) des Produkts.

- 15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.19$ min; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.45$ (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H).

Beispiel 26A

- 20 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



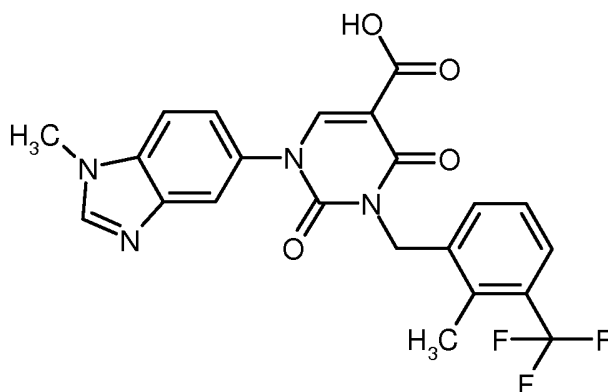
5.60 g (10.84 mmol) Ethyl-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 19A wurden in 78 ml Eisessig und 39 ml konz. Salzsäure vorgelegt und bei 120°C für 1h gerührt. Anschließend versetzte man die auf RT abgekühlte Mischung mit Wasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Der Feststoff wurde nacheinander mit Wasser sowie MTBE gewaschen und anschließend bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 5.11 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 27A

1-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



15

Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 26A. Ausgehend von 170 mg (0.35 mmol) Ethyl-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-

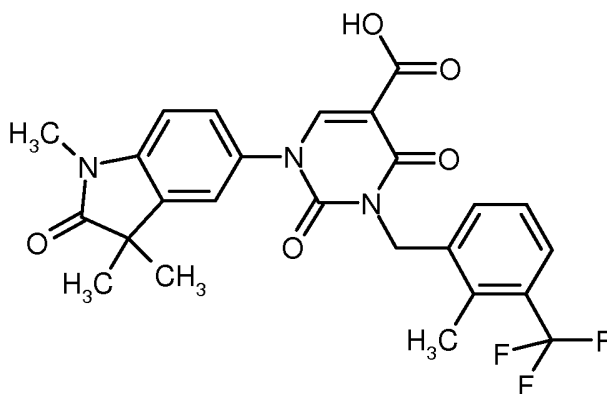
(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 77 erhielt man 124 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 459$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H).

Beispiel 28A

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



10

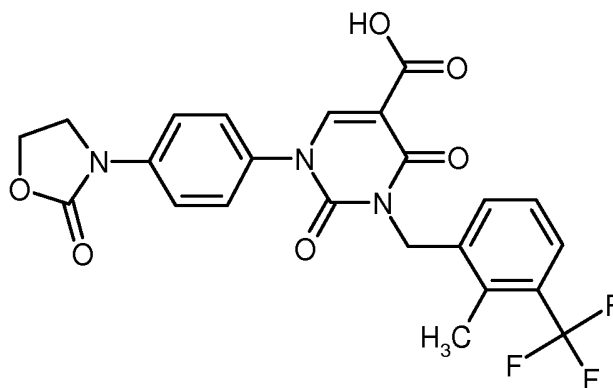
Darstellung und Reinigung der Titelverbindung erfolgten in Analogie zu Beispiel 26A. Ausgehend von 200 mg (0.38 mmol) Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 53 erhielt man 153 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 29A

20 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



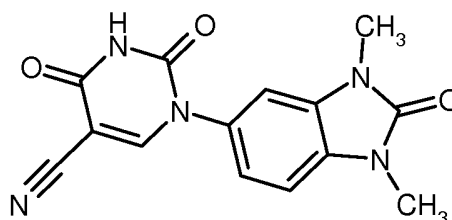
Die Darstellung und Reinigung erfolgten in Analogie zu Beispiel 25A aus 37 mg (0.07 mmol) Ethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat aus Beispiel 13A. Ausbeute: 15 mg (42% d. Th.).

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.49$ (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 12.7 (br. s, 1H).

Beispiel 30A

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
10 tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



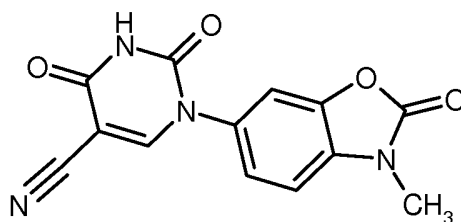
Eine Mischung von 1.00 g (4.71 mmol) Ethyl (2-cyan-3-ethoxyprop-2-enoyl)carbammat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo, Hirota, Kosaku, Notani, Jiyoji; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) und 835 mg (4.71 mmol) 5-Amino-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-
15 2H-benzimidazol-2-on in 5 ml Acetonitril und 10 ml DMF wurde über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 150 ml Diethylether verdünnt und der Niederschlag abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 10 ml Methanol verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit etwas Methanol und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 703 mg (45% d.Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.53$ min; $m/z = 298$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.30 (br. s, 3H), 3.36 (br. s, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

Beispiel 31A

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



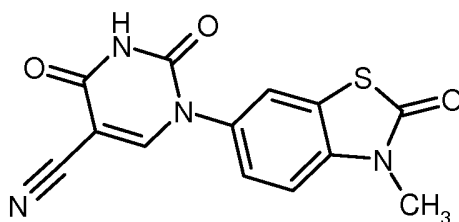
Eine Mischung von 1.00 g (4.71 mmol) Ethyl (2-cyan-3-ethoxyprop-2-enoyl)carbamate und 774 mg (4.71 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on in 10 ml Acetonitril und 10 ml DMF wurde über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde der Feststoff abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und im HV getrocknet. Dieser Feststoff wurde in 20 ml DMF aufgenommen, mit 985 μl (7.07 mmol) Triethylamin versetzt und die Lösung 4 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde mit 200 ml Wasser verdünnt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das gesamte Filtrat wurde bei 20°C über Nacht stehen gelassen, wobei erneut ein Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 276 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 19): R_t = 1.21 min; m/z = 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 32A

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



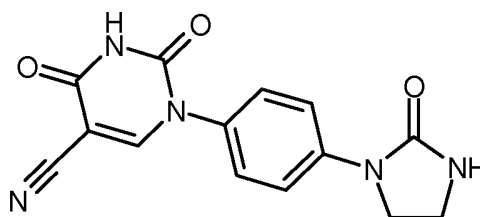
- Eine Mischung von 1.00 g (4.71 mmol) Ethyl (2-cyan-3-ethoxyprop-2-enoyl)carbammat und 849 mg (4.71 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Hestellung: siehe *J. Het. Chem.* 1992, 29 (5), 1069-1076, Beispiel 8b) in 28 ml Acetonitril wurde in der Mikrowelle 2h auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.
- 5 Der Rückstand wurde 30 min mit 10 ml Methanol verrührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, mit wenig Methanol und mit Ether gewaschen, dann im HV getrocknet. Man erhielt 859 mg (49% d. Th., Reinheit 81%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min; ES neg: $m/z = 299$ (M-H)⁻.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.45 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.81 (d, 1H),
10 8.81 (s, 1H), 12.16 (br.s, 1H).

Beispiel 33A

2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril

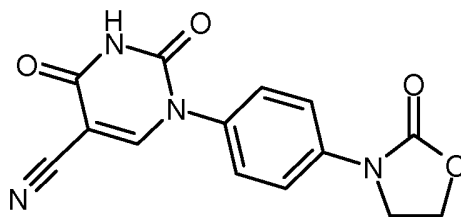


- Eine Suspension von 600 mg (2.83 mmol) Ethyl (2-cyan-3-ethoxyprop-2-enoyl)carbammat und 501 mg (2.83 mmol) 1-(4-Aminophenyl)imidazolidin-2-on (Herstellung siehe: P. Stabile et al., *Tetrahedron Letters* 2010, 51 (24), 3232-3235) in 15 ml Acetonitril wurde in der Mikrowelle bei 180 °C 1 h erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (540 mg, 55% d. Th., Reinheit ca. 55%) wurde ohne zusätzliche Reinigung verwendet.
- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.46$ min; $m/z = 298$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.40 - 3.48 (m, 2H), 3.84 - 3.93 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 12.09 (br. s, 1H).

Beispiel 34A

2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



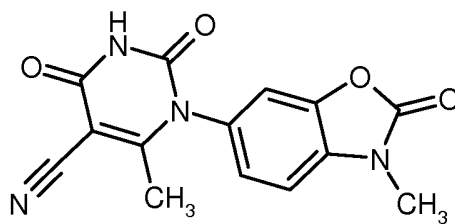
Eine Suspension von 500 mg (2.36 mmol) Ethyl (2-cyan-3-ethoxyprop-2-enoyl)carbammat und 420 mg (2.36 mmol) 3-(4-Aminophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung: siehe WO2010/019903, S.222, Method 38; oder Farmaco Sci. Ed. (1969), 179) in 15 ml Acetonitril wurde in der
 5 Mikrowelle bei 180 °C 1 h erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden ca. 2/3 des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (470 mg; 51% d. Th., Reinheit ca. 77%) wurde ohne zusätzliche Reinigung verwendet.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.50$ min; $m/z = 299$ (M+H)⁺.

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.07 – 4.15 (m, 2H), 4.44 - 4.52 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 12.12 (br. s., 1H).

Beispiel 35A

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



15

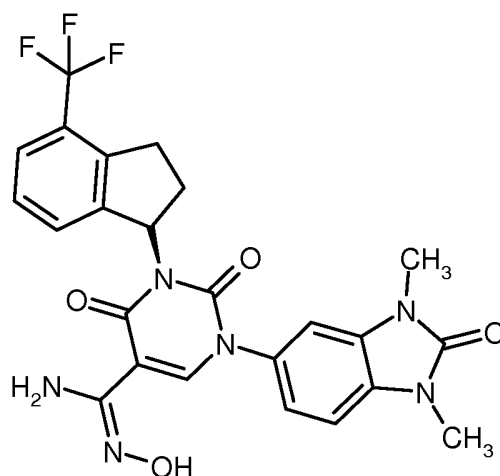
145 mg (0.88 mmol) 6-Amino-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on wurden in 13 ml Ethanol vorgelegt, mit 200 mg (0.88 mmol) Ethyl-(2-cyan-3-ethoxybut-2-enoyl)carbammat (Darstellung siehe: Senda, Shigeo, Hirota, Kosaku, Notani, Jiyoji; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) versetzt und die Mischung 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach
 20 Abkühlen auf ca. 60°C wurden 99 mg (0.88 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben und das Reaktionsgemisch noch 1 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Dann wurde abgekühlt auf ca. 60°C und in 50 ml kalte 0.5N wässrige Salzsäure eingerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 186 g (65% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 299$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 12.11 (s, 1H).

Beispiel 36A

- 5 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-N'-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid (R-Enantiomer)



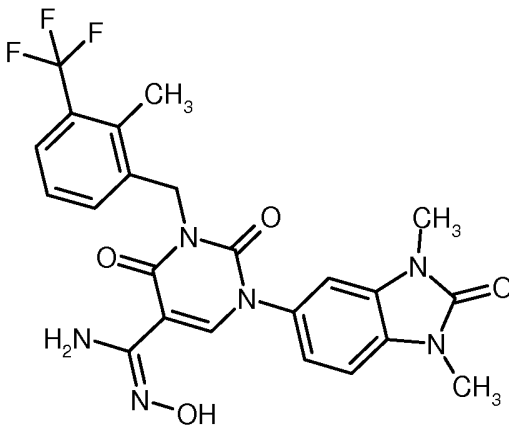
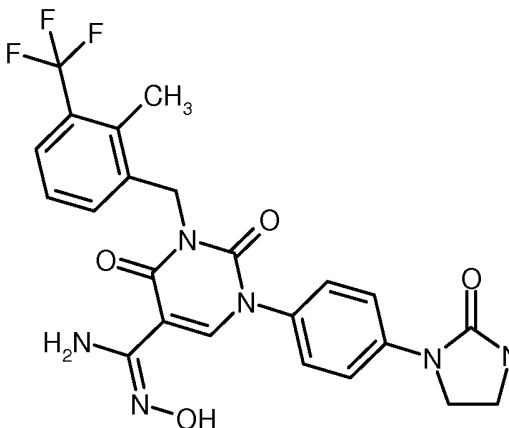
- Eine Lösung von 29 mg (415 μ mol) Hydroxylamin Hydrochlorid in 1.1 ml DMSO wurde unter
 10 Argon mit 58 μ l (415 μ mol) Triethylamin versetzt. Das Gemisch wurde 10 min bei RT gerührt
 und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde mit 40 mg (83 μ mol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-
 dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-
 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 1) versetzt und diese Mischung über Nacht
 auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung mittels präparativer
 15 HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 15 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung.

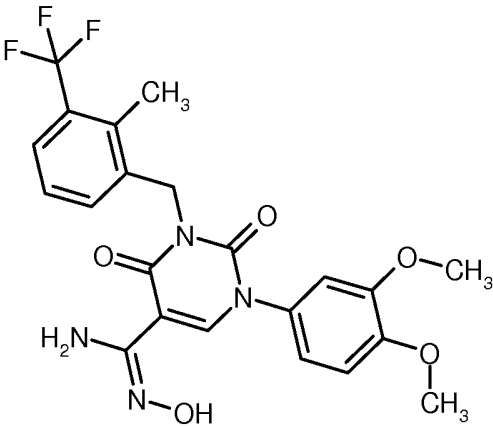
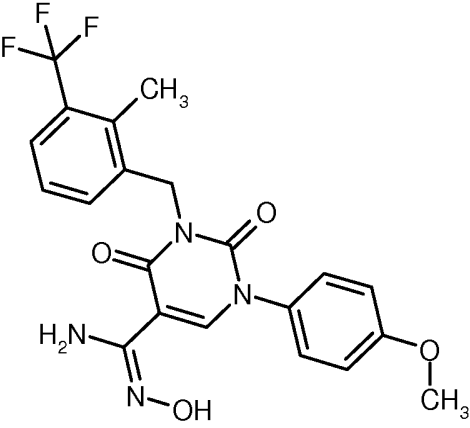
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺.

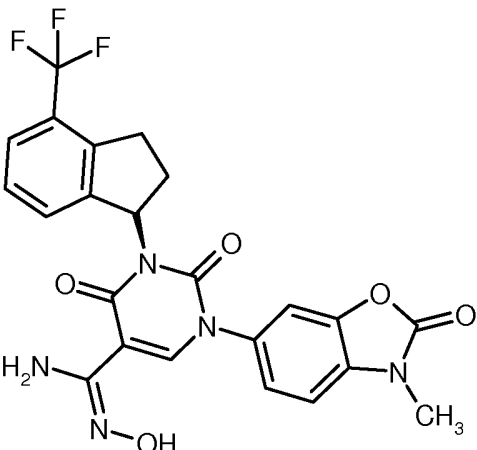
¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.39 - 2.51 (m, 1H), 2.61 (ddd, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 1H),
 3.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 6.56 - 6.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.11 (br. d, 1H),
 7.19 (br. s., 1H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (br. s, 2H), 8.97 (br. s, 1H).

- 20 Analog zu Beispiel 36A wurden aus den entsprechenden Nitrilen und 5 Äquivalenten
 Hydroxylamin Hydrochlorid folgende Beispiele 37A bis 41A hergestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1:

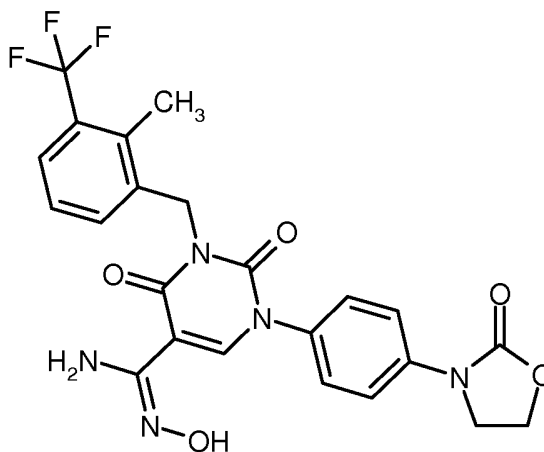
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
37A	1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-N'-hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid  Ausbeute: 285 mg (71% d. Th.)	Bsp.6	LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.88$ min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺
38A	N'-Hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid 	Bsp. 4	LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
	Ausbeute: 298 mg (65% d. Th.)		
39A	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N'-hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid  Ausbeute: 360 mg (74% d. Th.)	Bsp. 9	LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; $m/z = 479$ (M+H) ⁺
40A	N'-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid  Ausbeute: 92 mg (72% d. Th.)	Bsp. 11	LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Vorstufe	Analytische Daten
41A	N'-Hydroxy-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1<i>R</i>)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1<i>H</i>-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid  Ausbeute: 19 mg (42% d. Th.)	Bsp. 2	LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺ ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.55 - 2.69 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 6.53 - 6.68 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.17 - 7.44 (m, 6H), 7.51 (d, 1H), 8.82 (br. s, 1H).

Beispiel 42A

N'-Hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid



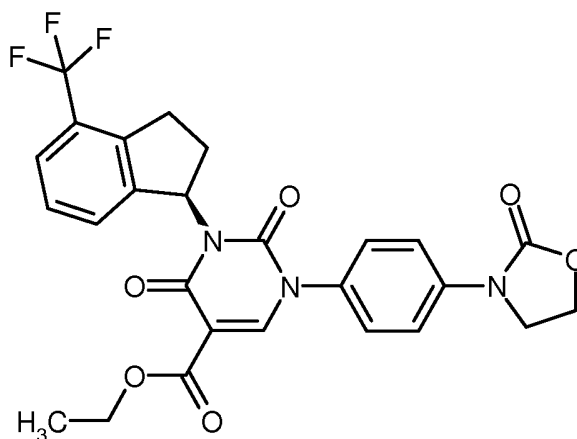
Eine Lösung von 650 mg (9.35 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid in 23 ml DMSO wurde unter Argon mit 1.3 ml (9.35 mmol) Triethylamin versetzt. Das Gemisch wurde 10 min bei RT gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde mit 1.00 g (1.9 mmol, Reinheit 90%) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 5) versetzt und diese Mischung über Nacht auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung in 100 ml 0.1N wässriger Salzsäure gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dieser Feststoff wurde mit 30 ml Acetonitril gerührt, wobei das Produkt sich löste, während eine Verunreinigung unlöslich blieb. Diese wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand
10 im HV getrocknet. Man erhielt 1.0 g (ca. 95% rein, quant. Ausbeute) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 13): $R_t = 0.87$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 8.60 (br. s, 1H).

Beispiel 43A

15 Ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (R-Enantiomer)



9.00 g (26.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A, 6.85 g (33.9 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 12.31 g (46.9 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in
20 einer Mischung von 359 ml wasserfreiem THF und 359 ml wasserfreiem DMF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. 8.43 g (41.7 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden tropfenweise hinzugefügt. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte 1h bei RT. 100 ml 1 N wässrige Salzsäure wurden dazugegeben. Die Mischung wurde 15 min nachgerührt und mit 1 l Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt,
25 dreimal mit je 800 ml 1 N wässriger Salzsäure, dann zweimal mit je 300 ml 1 N wässriger

Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit 400 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der verbleibende Feststoff wurde in einer Mischung aus 300 ml MTBE und 200 ml 2-Propanol verrührt, durch Filtration isoliert, mit 100 ml MTBE gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

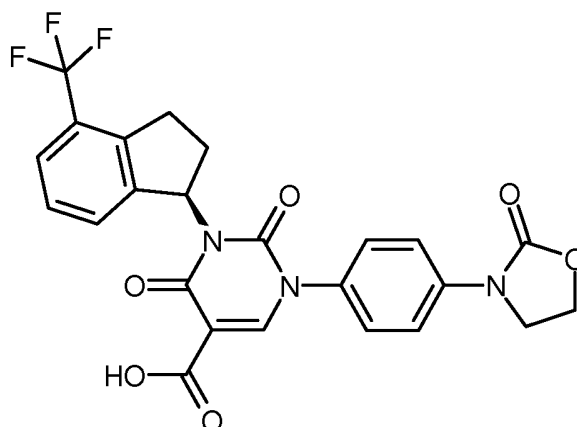
- 5 Man erhielt 8.2 g (54% d. Th., Reinheit 91%; mit 6% Triphenylphosphinoxid als Hauptverunreinigung).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺.

- ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.29 - 2.41 (m, 1H), 2.50 (dtd, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.33 - 3.45 (m, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 2H), 6.53 (br. t, 1H), 7.15 - 7.33 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.21 (s, 1H).
- 10

Beispiel 44A

2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer)



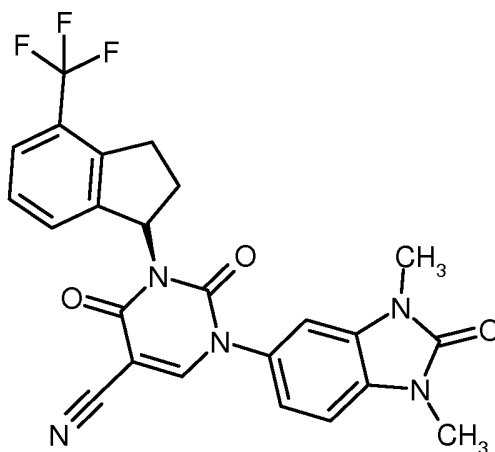
- 15 7.6 g (13.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A wurden mit 82.7 ml Eisessig und 41.4 ml konz. Salzsäure 1 h auf Rückfluss Temperatur erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung in 1500 ml Wasser eingerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand in wenig DMSO gelöst und über präparative HPLC (Methode 5) gereinigt. Man
- 20 erhielt 4.75 g (72% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 502$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.57 (dtd, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 3.31 - 3.50 (m, 1H), 3.88 - 4.06 (m, 2H), 4.33 - 4.49 (m, 2H), 6.56 (br. s., 1H), 7.16 - 7.36 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (s, 1H).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer)



5

49 mg (0.17 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 30A, 36.7 mg (0.18 mmol) (1*S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 73.5 mg (0.28 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1 ml THF und 2 ml DMF bei RT vorgelegt. 53.3 mg (0.26 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.15 ml 1N wässrige Salzsäure zugesetzt und die Mischung weitere 15 min gerührt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 34 mg (43 % d.Th.) der Titelverbindung.

10

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min., $m/z = 482$ ($M+H$)⁺

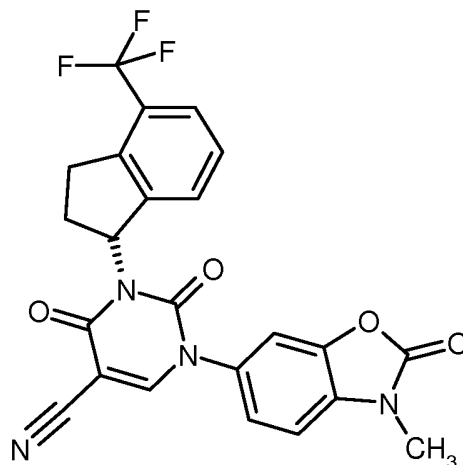
¹H-NMR (500MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.24 - 2.41 (m, 1H), 2.49 - 2.59 (m, 1H), 2.98 - 3.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.39 - 6.59 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 - 7.03 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.90 (s, 1H).

15

Beispiel 2

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer)

20



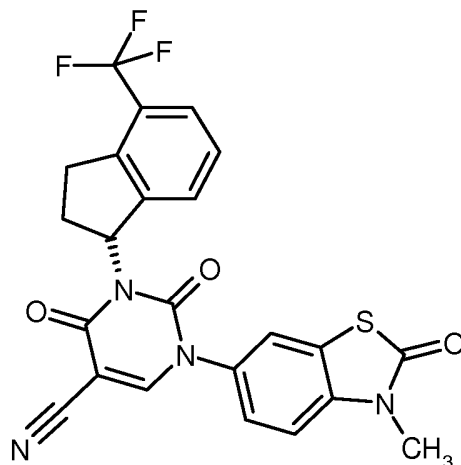
49 mg (0.17 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 31A, 38.3 mg (0.19 mmol) (1*S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 76.9 mg (0.29 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1 ml THF
 5 und 2 ml DMF bei RT vorgelegt, 55.8 mg (0.28 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und 1h bei RT gerührt. 0.15 ml 1 N wässrige Salzsäure wurden zugesetzt und es wurde 15 Minuten nachgerührt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 38 mg (47% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.31 - 2.49 (m, 1H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 3.03 - 3.21 (m, 1H), 3.35 - 3.43 (s, 3H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 6.49 - 6.69 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.45 - 7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H).

Beispiel 3

15 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer)



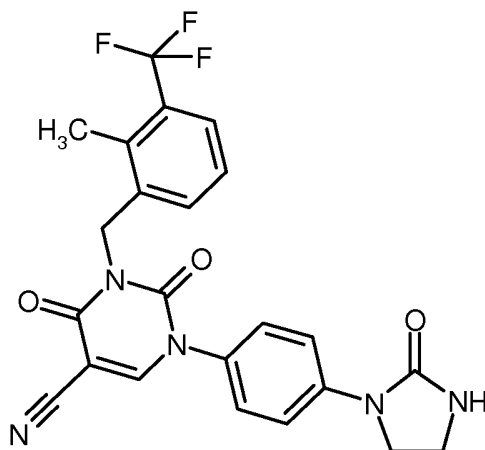
49 mg (0.16 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 32A, 36.3 mg (0.18 mmol) (1*S*)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 72.8 mg (0.28 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1 ml THF
 5 und 2ml DMF bei RT vorgelegt, 52.8 mg (0.26 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. 0.15 ml 1N wässrige Salzsäure wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde 15 Minuten nachgerührt und dann mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 29 mg (37 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min., $m/z = 485$ (M+H)⁺

10 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.32 - 2.48 (m, 1H), 2.53 - 2.74 (m, 1H), 3.02 - 3.23 (m, 1H), 3.41 - 3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 6.57 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

Beispiel 4

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-
 15 tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



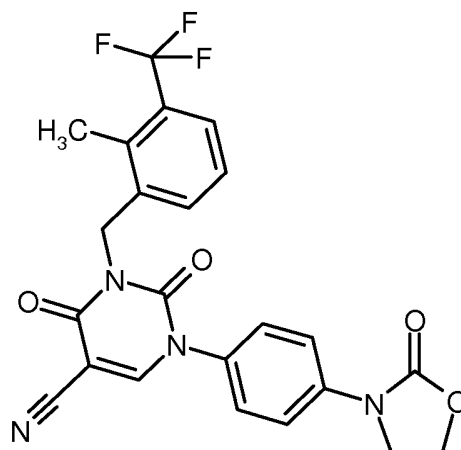
58 mg (0.2 mmol) 2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 33A wurden in 2 ml Acetonitril bei RT vorgelegt, 54.3 mg (0.22 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 53.9 mg (0.39 mmol) Kaliumcarbonat und 16.2 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und die Mischung 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei RT mit DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 36 mg (39 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.21$ min., $m/z = 470$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.88 - 3.02 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.35 - 6.55 (m, 4H), 6.62 - 6.82 (m, 3H), 8.02 (s, 1H).

Beispiel 5

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



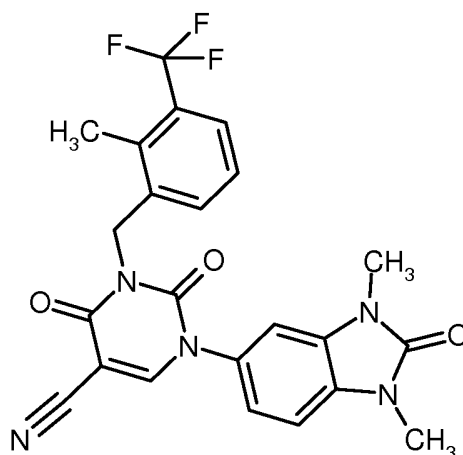
15 150 mg (0.38 mmol) 2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 34A wurden in 5 ml Acetonitril bei RT vorgelegt, 145 mg (0.57 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 158.5 mg (1.15 mmol) Kaliumcarbonat und 31.7 mg (0.19 mmol) Kaliumiodid zugegeben und 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei RT mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1N wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde erst mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung, dann mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 4 ml Methanol verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit Methanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 126 mg (69 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.26 min., m/z = 471 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.45 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.97 - 5.24 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).

5 Beispiel 6

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



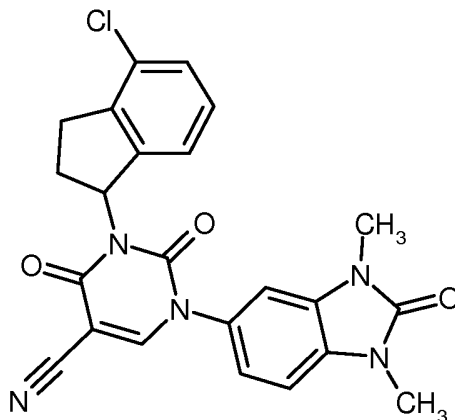
150 mg (0.45 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 30A wurden in 5 ml Acetonitril bei RT vorgelegt, 171 mg (0.67 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 186 mg (1.35 mmol) Kaliumcarbonat und 37.3 mg (0.23 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und es wurde 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei RT mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1N wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 3 ml Methanol verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit Methanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 160 mg (76 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t = 1.26 min., m/z = 470 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.45 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.04 - 5.15 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

Beispiel 7

3-[4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Racemat)



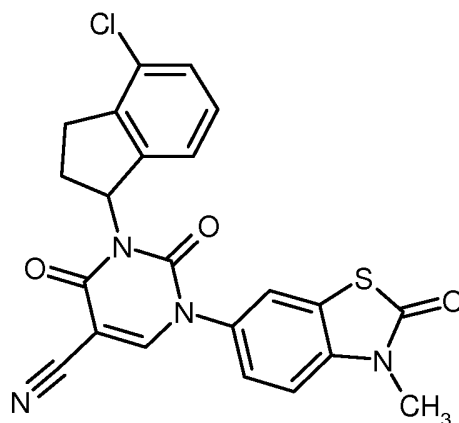
- 5 60 mg (0.19 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 30A, 34.8 mg (0.21 mmol) 4-Chlorindan-1-ol (Racemat) und 83.7 mg (0.32 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1.1 ml THF und 2.2 ml DMF bei RT vorgelegt, 60.7 mg (0.30 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.15 ml 1 N wässrige Salzsäure
10 zugesetzt und die Mischung weitere 15 min gerührt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 26 mg (31 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min., $m/z = 448$ (M+H)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 1H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 6.52 - 6.66 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.94 - 7.09
15 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.97 (s, 1H).

Beispiel 8

3-[4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Racemat)



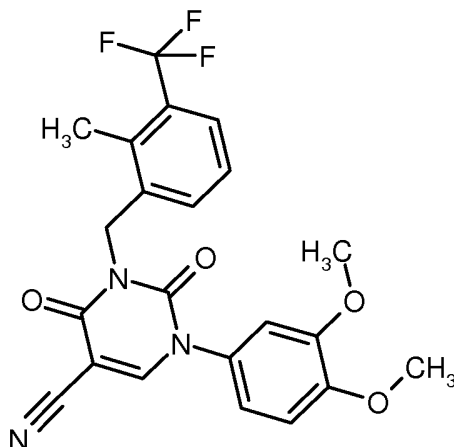
60 mg (0.20 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 32A, 37.1 mg (0.22 mmol) 4-Chlorindan-1-ol
 5 (Racemat) und 89.1 mg (0.34 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1.2 ml THF und 2.3 ml DMF bei RT vorgelegt, 64.6 mg (0.32 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.15 ml 1 N wässrige Salzsäure zugesetzt und die Mischung 15 min gerührt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 26 mg (28% d.Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.54$ min, $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.29 - 2.44 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.91 - 3.11 (m, 1H), 3.23 - 3.37 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 6.59 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Beispiel 9

15 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



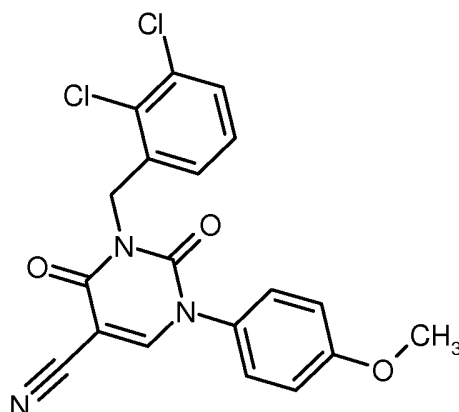
150 mg (0.45 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Herstellung: siehe US 4266056, example 13, column 11) wurden in 5 ml Acetonitril
 5 bei RT vorgelegt, 168.8 mg (0.67 mmol) 1-(Brommethyl)-2-methyl-3-(trifluormethyl)benzol, 184.4 mg (1.33 mmol) Kaliumcarbonat und 36.9 mg (0.22 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und es wurde 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei RT mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1N wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung und mit gesättigter wässriger
 10 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit 2 ml Methanol verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit wenig Methanol und dann mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 126 mg (59 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min, $m/z = 446$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.07 (s, 2H),
 15 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.93 (s, 1H).

Beispiel 10

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



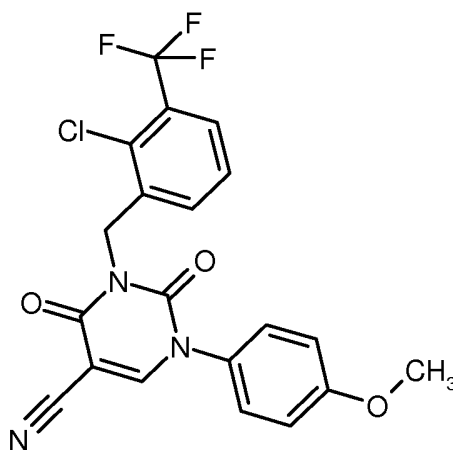
300 mg (1.23 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril wurden in 12 ml Acetonitril bei RT vorgelegt, 325.5 mg (1.36 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-dichlorbenzol, 340.9 mg (2.47 mmol) Kaliumcarbonat und 102.4 mg (0.62 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 2 ml Methanol in der Siedehitze verrührt. Nach Abkühlung auf RT wurde der Niederschlag abgesaugt, mit etwas Isopropanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 423 mg (81 % d.Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.15 \text{ min.}$, $m/z = 402 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.80 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.97 - 7.13 (m, 2H), 7.23 - 7.35 (m., 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.87 - 9.09 (m, 1H).

Beispiel 11

3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril



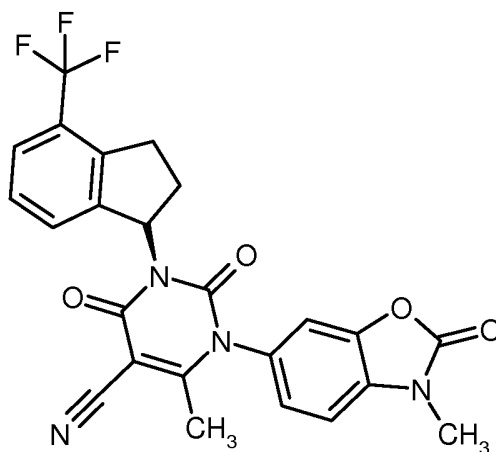
300 mg (1.23 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril wurden in 12 ml Acetonitril bei RT vorgelegt, 371.1 mg (1.36 mmol) 1-(Brommethyl)-2-chlor-3-(trifluormethyl)benzol, 340.9 mg (2.47 mmol) Kaliumcarbonat und 102.4 mg (0.62 mmol) Kaliumiodid wurden zugegeben und es wurde 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 2 ml Isopropanol verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit etwas Isopropanol nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 295.4 mg (54 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.75 - 3.88 (m, 3H), 5.06 - 5.24 (m, 2H), 7.00 - 7.15 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.74 - 9.13 (m, 1H).

Beispiel 12

6-Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer)



186 mg (0.62 mmol) 6-Methyl-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 35A, 151.3 mg (0.75 mmol) (1S)-4-(Trifluormethyl)indan-1-ol und 278.1 mg (1.06 mmol) Triphenylphosphin wurden in 3.3 ml THF und 6.6 ml DMF bei RT vorgelegt, 201.8 mg (1.0 mmol) Diisopropylazodicarboxylat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 5 ml 1 N wässrige Salzsäure zugesetzt und die Mischung 15 min bei RT gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, 0.5 M wässriger Natriumcarbonat-Lösung und gesättigter wässriger

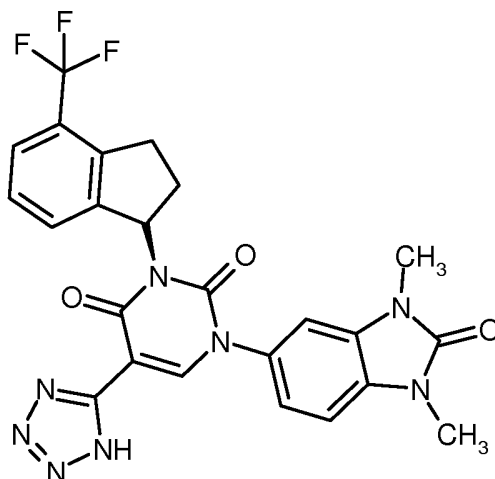
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 50 mg (15% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min., $m/z = 483$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H), 2.31 - 2.44(m, 1H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 3.05 - 3.18 (m, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 6.54 (br. s., 1H), 6.94 - 7.16 (m, 3H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 1H).

Beispiel 13

- 10 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (R-Enantiomer)



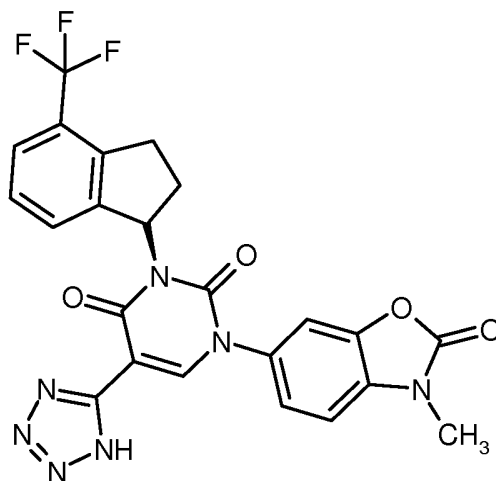
- 15 15 mg (0.03mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer) (Beispiel 1) wurden in 2 ml Toluol bei RT vorgelegt. 0.78 mg (0.003 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 28.7 mg (0.25 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 2 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in Wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 10 mg (61% d.Th.) der Titelverbindung.

- 20 LC/MS (Methode1): $R_t = 1.0$ min., $m/z = 525$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.60 - 2.74 (m, 2H), 3.09 - 3.29 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 6.61 - 6.76 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 7.07 (br. s., 2H), 7.26 - 7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

Beispiel 14

- 5 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (R-Enantiomer)



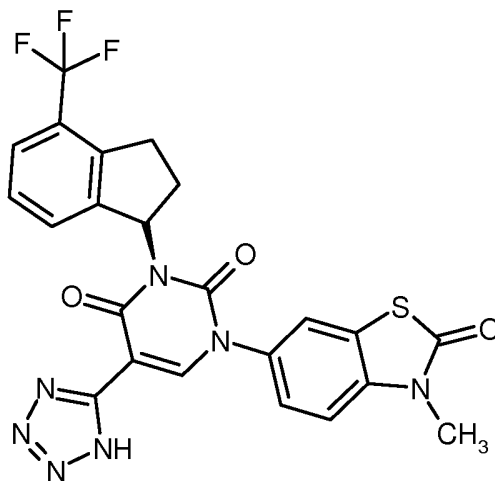
- 18 mg (0.04 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer) (Beispiel 2) wurden in 2 ml Toluol bei RT vorgelegt. 1 mg (0.004 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 35.4 mg (0.31 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 2 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 11 mg (56% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min., $m/z = 512$ ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.65 (d, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.45 - 3.60 (m, 1H), 6.59 - 6.81 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.19 - 7.41 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.17 - 13.67 (m, 1H).

20 Beispiel 15

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (R-Enantiomer)



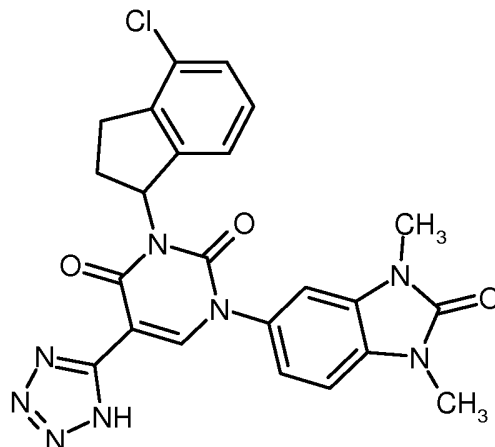
14 mg (0.03 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (R-Enantiomer) (Beispiel 3) wurden in 1.5 ml Toluol bei RT vorgelegt. 0.72 mg (0.003 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 26.6 mg (0.23 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 1.5 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 10 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS(Methode 1): $R_t = 1.08$ min., $m/z = 528$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.42 - 2.57 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 1H), 3.10 - 3.28 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.69 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.27 - 7.41 (m, 3H), 7.45 - 7.61 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 13.42 (br. s, 1H).

Beispiel 16

15 3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Racemat)



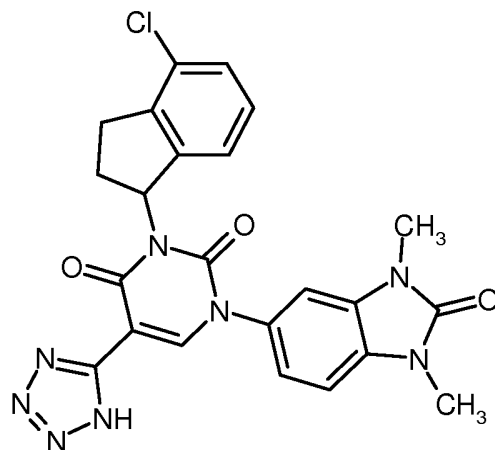
26 mg (0.06 mmol) 3-[4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 7 wurden in 3 ml Toluol bei RT vorgelegt. 1.45 mg (0.006 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 53.5 mg
 5 (0.46 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 3 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 20 mg (70% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 491$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.37 - 2.56 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.95 - 3.15 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.64 - 6.80 (m, 1H), 6.95 - 7.19 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 13.19 - 13.66 (m, 1H).

Beispiel 17

3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Enantiomer 1)
 15



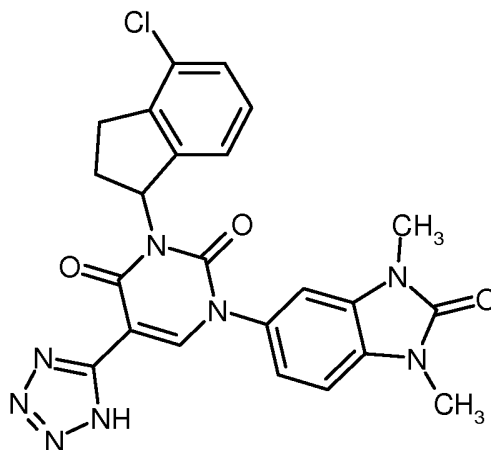
Zuerst eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 13 mg der Verbindung aus Beispiel 16 an einer chiralen Phase (Methode 14). Erhalten wurden 2.6 mg Enantiomer 1.

Chirale analytische HPLC (Methode 15) $R_t = 5.84$ min. 100%ee

- 5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min., $m/z = 491$ (M+H)⁺

Beispiel 18

3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Enantiomer 2)



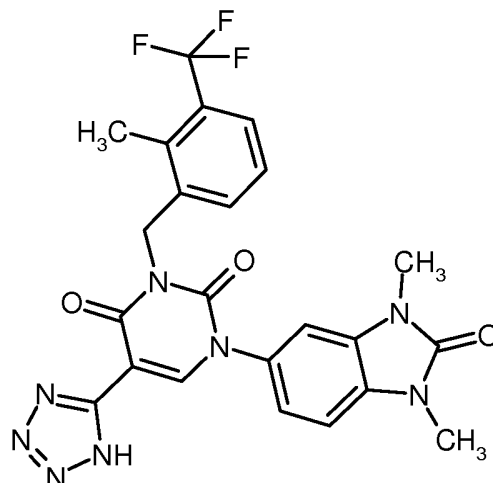
- 10 Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 13 mg der Verbindung aus Beispiel 16 an einer chiralen Phase (Methode 14). Erhalten wurden 1.9 mg Enantiomer 2.

Chirale analytische HPLC (Methode 15) $R_t = 6.42$ min. 100%ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 491$ (M+H)⁺.

Beispiel 19

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



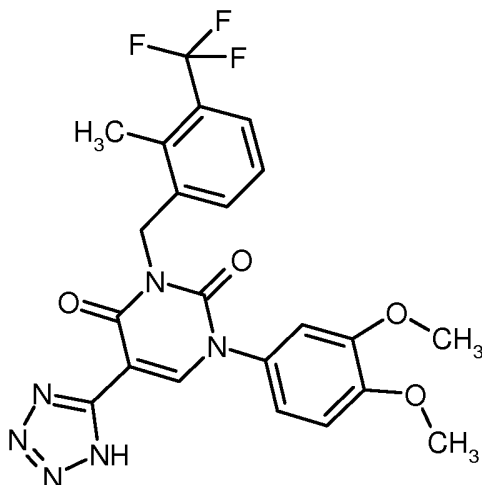
- 50 mg (0.11 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 6) wurden in 1.5 ml Toluol bei RT vorgelegt 2.65 mg (0.011 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 36.8 mg (0.32 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 4 h bei Rückflusstemperatur gerührt. In zwei Portionen wurden 73.6 mg (0.64 mmol) Trimethylsilylazid zugefügt und es wurde insgesamt 24 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 0.9 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt.
- 10 Man erhielt 26 mg (48% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.35 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.95 - 5.45 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 15.97 - 16.58 (m, 1H).

15 **Beispiel 20**

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



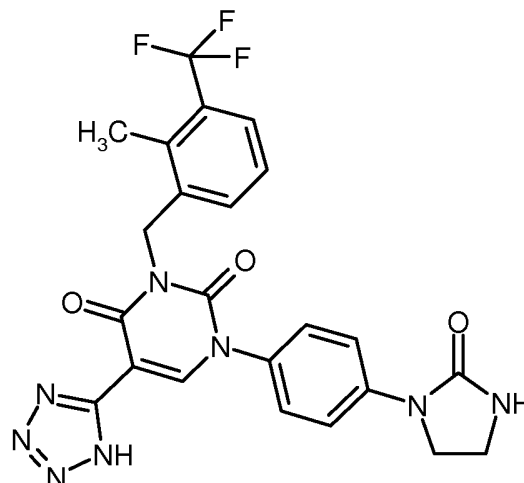
47.2 mg (0.11 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 9) wurden in 1.5 ml Toluol bei RT vorgelegt. 2.64 mg (0.011 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 36.6 mg (0.32 mmol) Trimethylsilylazid wurden
 5 zugegeben und das Gemisch 4 h bei Rückflusstemperatur gerührt. In zwei Portionen wurden zusätzlich 73.2 mg (0.64 mmol) Trimethylsilylazid zugefügt und es wurde insgesamt 24 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 0.9 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1:1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 41 mg (78%
 10 d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.0$ min., $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 16.12 - 16.49 (m, 1H).

15 **Beispiel 21**

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



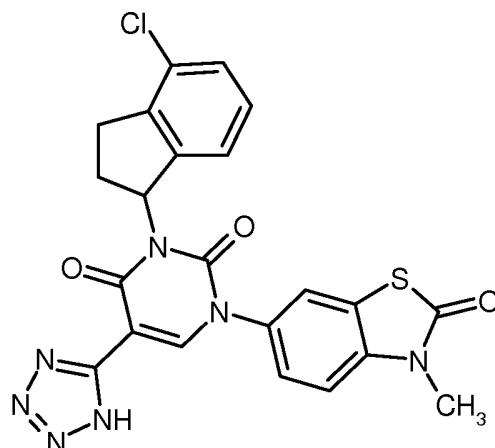
32 mg (0.07 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 4) wurden in 1 ml Toluol bei RT vorgelegt. 1.7 mg (0.007 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 23.6 mg (0.21 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. In zwei Portionen wurden 47.2 mg (0.42 mmol) Trimethylsilylazid zugefügt und es wurde insgesamt 48 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 0.6 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 23 mg (65% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 513$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.44 (t, 2H), 3.81 - 4.02 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 8.37 - 8.80 (m, 1H), 16.04 - 16.39 (m, 1H).

15 **Beispiel 22**

3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Racemat)

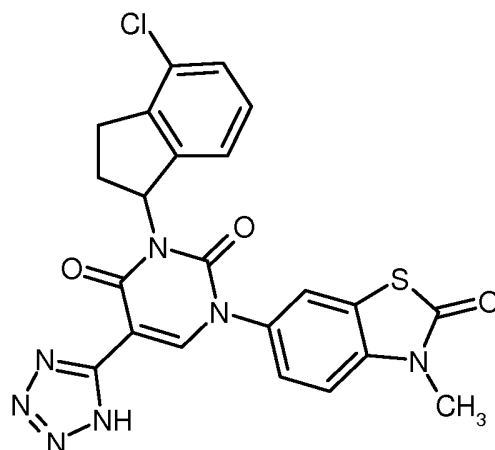


- 26 mg (0.06 mmol) 3-[4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Racemat) (Beispiel 8) wurden in 3 ml Toluol bei RT vorgelegt. 1.39 mg (0.006 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 51.6 mg (0.45 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde mit 3 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 22 mg (80% d.Th.) der Titelverbindung.
- 10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min., $m/z = 494$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.57 - 2.72 (m, 1H), 2.98 - 3.11 (m, 1H), 3.24 - 3.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.71 (br. s., 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 13.27 - 13.63 (m, 1H).

Beispiel 23

- 15 3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Enantiomer 1)



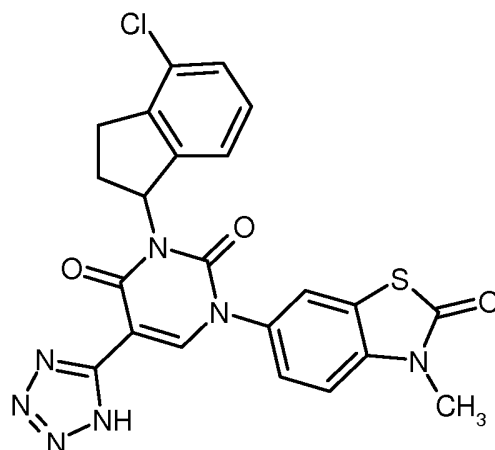
Zuerst eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 17 mg der Verbindung aus Beispiel 22 an einer chiralen Phase (Methode 16). Erhalten wurden 7.2 mg Enantiomer 1.

- 5 Chirale analytische HPLC (Methode 17) $R_t = 9.25$ min; 100%ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

Beispiel 24

3-(4-Chlor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Enantiomer 2)



10

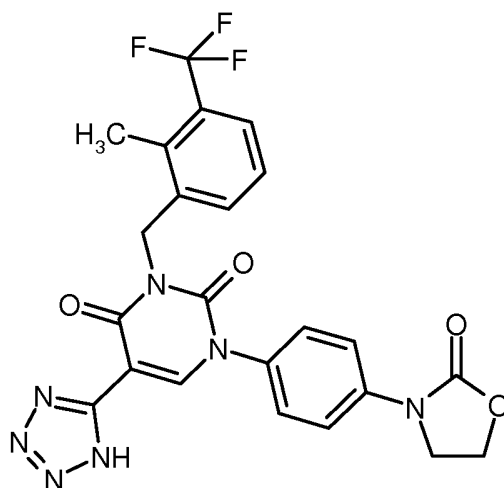
Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 17 mg der Verbindung aus Beispiel 22 an einer chiralen Phase (Methode 16). Erhalten wurden 8.7 mg Enantiomer 2.

Chirale analytische HPLC (Methode 17) $R_t = 10.38$ min; 94%ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

Beispiel 25

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



5

50 mg (0.11 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 5) wurden in 1.5 ml Toluol bei RT vorgelegt. 2.65 mg (0.011 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 36.7 mg (0.32 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. In zwei Portionen wurden 73.4 mg (0.64 mmol) Trimethylsilylazid zugefügt und es wurde insgesamt 30 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 0.9 ml Ethanol versetzt, 1h bei RT gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt.

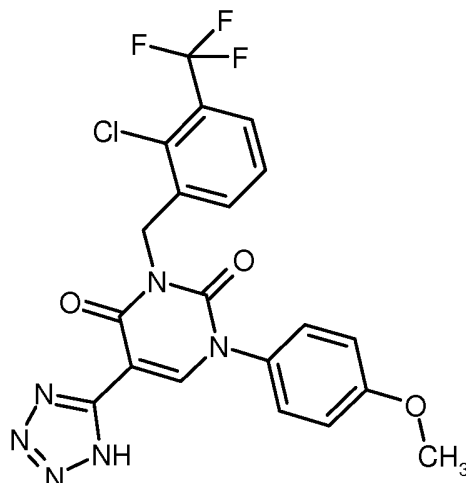
15 Man erhielt 31 mg (57% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.12 (t, 2H), 4.40 - 4.61 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 8.64 (s, 1H), 16.04 - 16.53 (m, 1H).

Beispiel 26

20 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(4-methoxyphenyl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



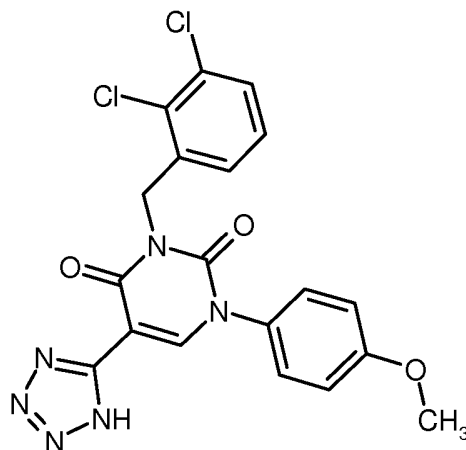
100 mg (0.23 mmol) 3-[2-Chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 11) wurden in 2 ml Toluol bei RT vorgelegt.
 5 5.7 mg (0.023 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 79.31 mg (0.69 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 2 ml Ethanol bei RT versetzt, 1h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 69 mg (59% d.Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.32 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.93 - 7.16 (m, 2H), 7.41 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 16.12 - 16.54 (m, 1H).

Beispiel 27

3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



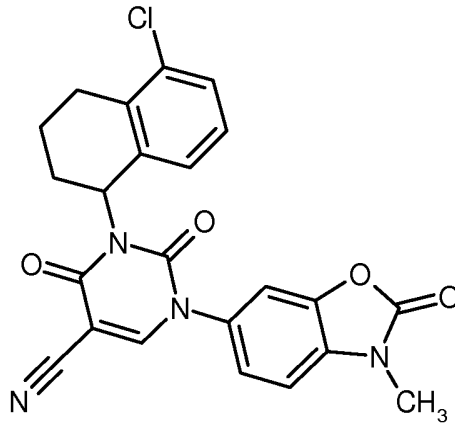
100 mg (0.25 mmol) 3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 10) wurden in 2 ml Toluol bei RT vorgelegt. 6.19 mg (0.025 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 85.93 mg (0.75 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit 2 ml Ethanol versetzt, 1h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 75 mg (68% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; $m/z = 445$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.32 (br. s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.96 - 7.19 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 16.21 - 16.43 (m, 1H).

Beispiel 28

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Racemat)



15

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 aus 230.0 mg (0.81 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril aus Beispiel 31A und 162.6 (0.89 mmol) 5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol hergestellt. Man erhielt 180 mg (32% d. Th., Reinheit ca. 64%) der Titelverbindung, die ohne zusätzliche Reinigung für die Herstellung von Beispiel 29 eingesetzt worden ist.

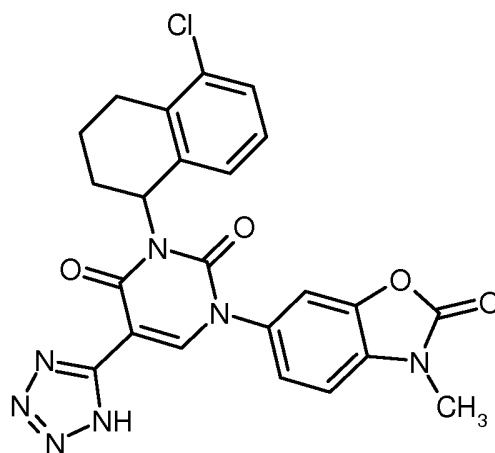
20

MS (DCI-NH₃, Methode 12): $m/z = 466$ [M+NH₃+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.71 - 1.88 (m, 1H), 2.04 - 2.20 (m, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 6.20 (br. s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.98 (s, 1H).

Beispiel 29

- 5 3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (Racemat)



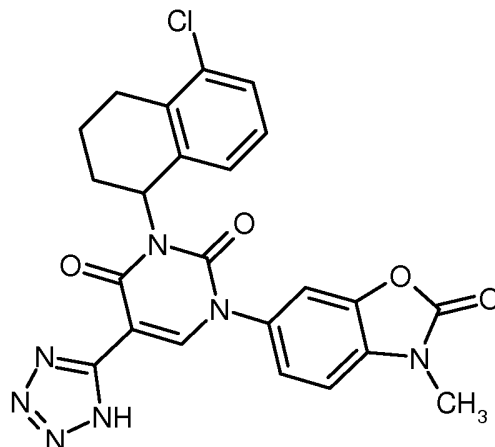
- 90 mg (0.13 mmol) 3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonitril (Beispiel 28)
 10 wurden in 6.7 ml Toluol bei RT vorgelegt. 3.19 mg (0.013 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid und 118.27 mg (1.03 mmol) Trimethylsilylazid wurden zugegeben und das Gemisch wurde 5 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 6.7 ml Ethanol versetzt, 1h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 42 mg (67% d.Th.) der
 15 Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; m/z = 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.81 - 1.96 (m, 1H), 2.12 - 2.31 (m, 2H), 2.42 - 2.60 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 6.17 - 6.52 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 - 7.21 (m, 2H), 7.29 (d, 3H), 8.81 (s, 1H), 13.26 - 13.64 (m, 1H).

20 **Beispiel 30**

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (*Enantiomer 1*)



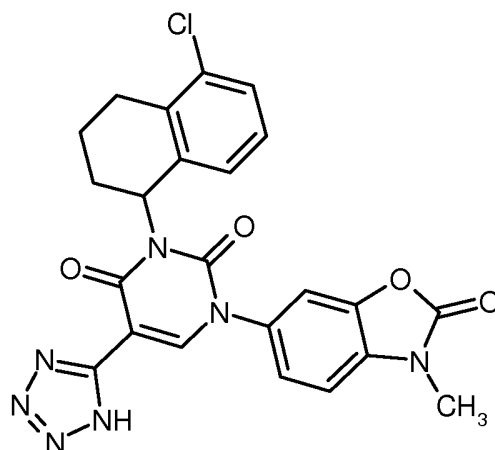
Zuerst eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 31 mg der Verbindung aus Beispiel 29 an einer chiralen Phase (Methode 18). Aufgrund von Lösungsmittelverunreinigungen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC
5 (Methode 5) gereinigt. Erhalten wurden 7.0 mg Enantiomer 1.

Chirale analytische HPLC (Methode 17) $R_t = 7.31$ min; 100% ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

Beispiel 31

3-(5-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (*Enantiomer 2*)
10



Zuletzt eluierendes Enantiomer aus der chromatographischen Trennung von 31 mg der Verbindung aus Beispiel 29 an einer chiralen Phase (Methode 18). Aufgrund von

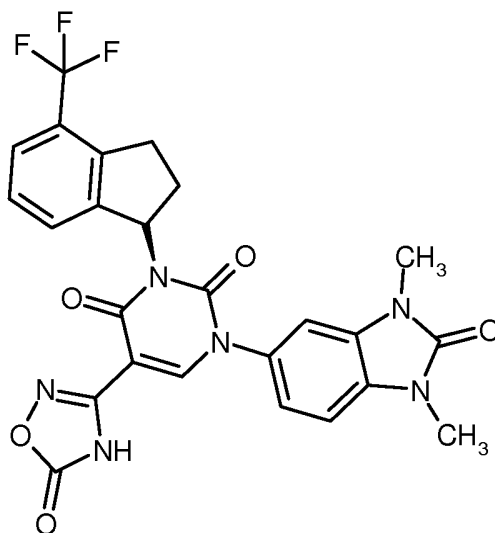
Lösungsmittelverunreinigungen wurde das erhaltene Produkt noch mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Erhalten wurden 7.0 mg Enantiomer 2.

Chirale analytische HPLC (Methode 17) $R_t = 11.8$ min; 99%ee

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

5 Beispiel 32

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (R-Enantiomer)



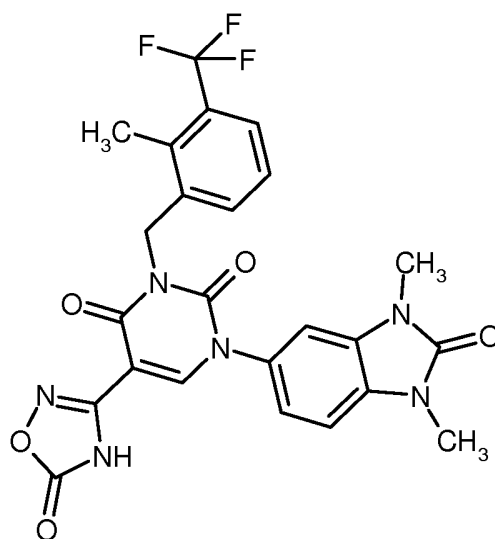
- 10 10 mg (0.025mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-N'-hydroxy-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 36A wurden in 0.5 ml DMF bei RT vorgelegt. 2.2 mg (0.028 mmol) Pyridin wurden zugegeben, 3.5 mg (0.025 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzuge tropft und das Gemisch 1h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum
- 15 Zwischenprodukt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester und 1 N wässriger Salzsäure versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde in 2 ml Xylol aufgenommen, mit 1.3 mg (0.005mmol) 1-Ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-
- 20 iumhexafluorophosphat versetzt und 1 h bei 200°C in der Mikrowelle umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, der Rückstand in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 7 mg (51% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min., $m/z = 539$ (MS/ES⁻)

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.41 - 2.52 (m, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 1H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 6.63 (br. s., 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.43 - 9.74 (m, 1H).

5 Beispiel 33

1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



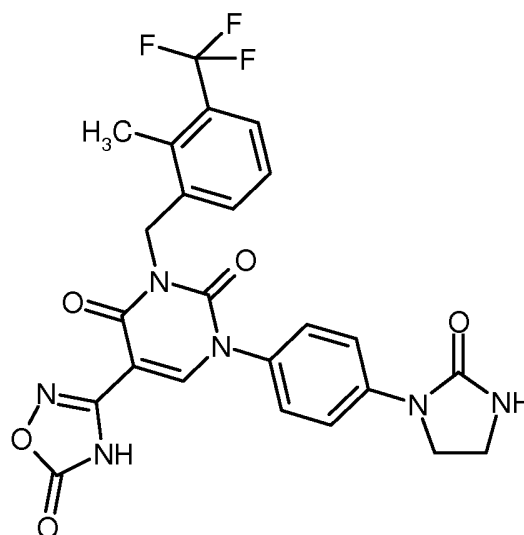
285 mg (0.576 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-N'-hydroxy-3-
10 [2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid
aus Beispiel 37A wurden in 10 ml DMF bei RT vorgelegt. 49.4 mg (0.624 mmol) Pyridin wurden
zugegeben, 77.5 mg (0.576 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzugegeben und das
Gemisch 1 h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum
Zwischenprodukt. Es wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, der entstandene Feststoff abgesaugt,
15 mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumschrank getrocknet. Das Zwischenprodukt
wurde in 18 ml Acetonitril 20 min bei 190°C in der Mikrowelle gerührt und die
Reaktionsmischung wurde anschließend eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 20 ml
Essigsäureethylester verrührt, der entstandene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhielt
205 mg (66% d.Th.) der Titelverbindung.

20 LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min, $m/z = 527$ (MS/ES⁻)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.95 - 5.31 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.34 - 7.39
(m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.36 - 12.70 (m, 1H).

Beispiel 34

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



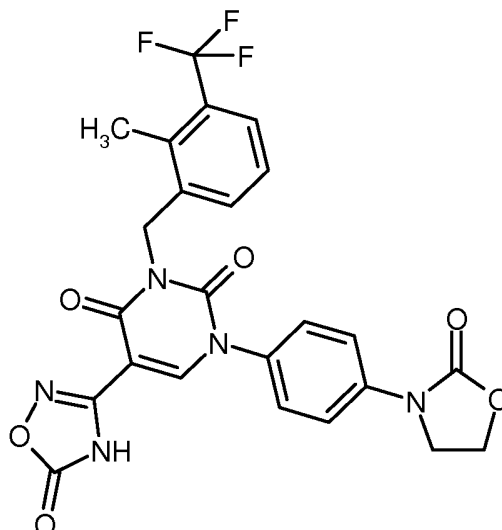
- 5 Zu 298 mg (0.593 mmol) N'-Hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 38A wurden in 10 ml DMF bei RT 51.6 mg (0.652 mmol) Pyridin gegeben, 81.0 mg (0.593 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester wurden hinzugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum Zwischenprodukt. Es wurde mit 100 ml
- 10 Wasser verdünnt, der entstandene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum-schrank getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in 18 ml Acetonitril 20 min bei 180°C in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand wurde mit 20 ml Essigsäureethylester verrührt, der entstandene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 285 mg (84% d.Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min, $m/z = 527$ (MS/ES⁻)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.43 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.29 - 8.51 (m, 1H), 12.50 (br. s., 1H).

Beispiel 35

- 20 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



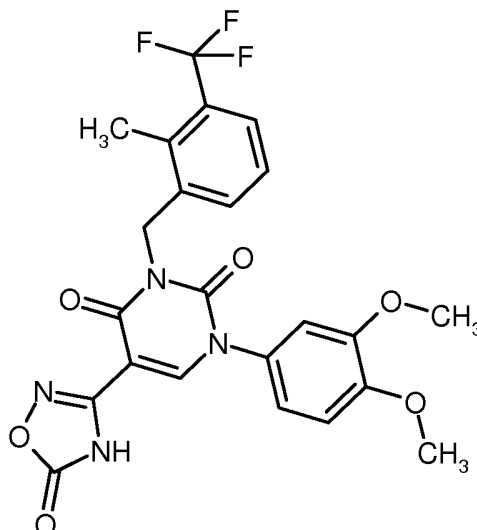
36 mg (0.072 mmol) N'-Hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 42A wurden in 1.4 ml DMF bei RT vorgelegt, 6.2 mg (0.08 mmol) Pyridin wurden zugegeben, 9.8 mg
 5 (0.072 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzugetropft und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum Zwischenprodukt. Es wurde mit 20 ml Wasser verdünnt, der entstandene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumschrank getrocknet. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde mit 2 ml Xylol 1 Stunde bei 200°C in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der
 10 Rückstand in wenig DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Man erhielt 11 mg (29% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.0$ min, $m/z = 528$ (MS/ES⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4.11 (t, 2H), 4.39 - 4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.38 - 12.66
 15 (m, 1H).

Beispiel 36

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



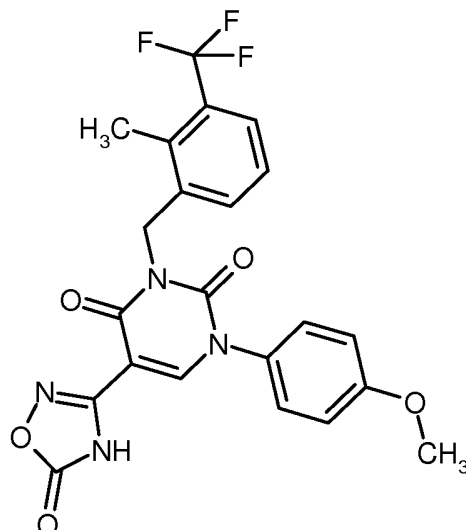
36 mg (0.075 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N'-hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 39A wurden in 1.45 ml DMF bei RT vorgelegt, 6.6 mg (0.08 mmol) Pyridin wurden zugegeben, 10.3 mg (0.075 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzutropft und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum Zwischenprodukt. Es wurde mit 20 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumschrank getrocknet. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde mit 2 ml Xylol und 100 µl 1-n-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphat 1 h bei 200°C in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Man erhielt 20 mg (53% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 505$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.50 (br. s, 1H).

Beispiel 37

1-(4-Methoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



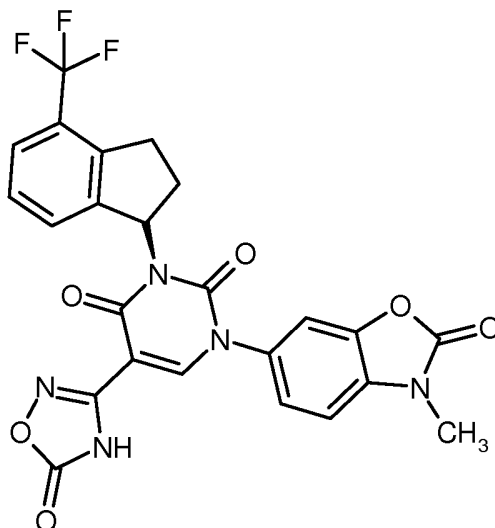
92 mg (0.168 mmol) N'-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 40A wurden in 2.8 ml DMF bei RT vorgelegt. 14.6 mg (0.185 mmol) Pyridin wurden zugegeben, dann wurden bei 0°C 23.0 mg (0.168 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzugetropft und 40 min bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum Zwischenprodukt. Dann wurden 56.6 mg (0.59 mmol) Natrium-*tert*.-butylat zugegeben und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Es wurden 15 ml 1N wässrige Salzsäure zugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit 10 ml Diethylether verrührt, erneut abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 20 mg (23 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.28$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.81 (br. s, 3H), 5.12 (br. s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.27 - 8.54 (m, 1H), 12.35 - 12.62 (m, 1H).

Beispiel 38

15 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (R-Enantiomer)



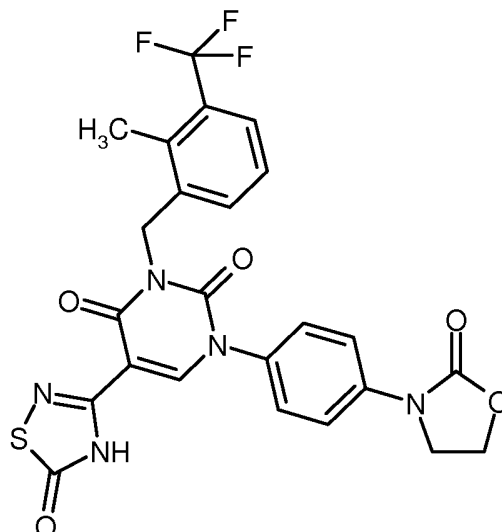
- 17 mg (0.03mmol) N'-Hydroxy-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 41A wurden in 0.7 ml DMF bei RT vorgelegt. 2.95 mg (0.04 mmol)
- 5 Pyridin wurden zugegeben, 4.4 mg (0.03 mmol) Chlorameisensäure-*iso*-butylester hinzugetropft und das Gemisch 1h bei RT gerührt. HPLC Kontrolle zeigte vollständige Umsetzung zum Zwischenprodukt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester und 1 N wässriger Salzsäure versetzt. Die organische Phase wurde getrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der
- 10 Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde in 2 ml Xylol aufgenommen, mit 1.74 mg (0.01mmol) 1-Ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-iumhexafluorophosphat versetzt und 1 h bei 200°C in der Mikrowelle umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig DMSO /Acetonitril 1: 1 (v/v) gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Man erhielt 10 mg (56% d. Th.) der
- 15 Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min., $m/z = 526$ (MS/ES⁺)

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.30 - 2.50 (m, 1H), 2.54 - 2.74 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.36 - 9.66 (m, 1H).

20 **Beispiel 39**

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion



Zu einer Lösung von 1.00 g (1.99 mmol) N'-Hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 42A in 40 ml wasserfreiem THF wurden 531 mg (2.98 mmol)

5 Thiocarbonyldiimidazol hinzugefügt und die resultierende Mischung 30 min bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde mit 100 ml Wasser verdünnt. Der Feststoff wurde unter Absaugen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in Dichlormethan / Methanol 10:1 gelöst. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet (810 mg). 730 mg von diesem Feststoff wurden in

10 29 ml wasserfreiem THF aufgenommen und mit 905 μ l (7.1 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann auf 200 ml 0.1 N wässrige Salzsäure gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, in wenig DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 5) gereinigt. Man erhielt 96 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung.

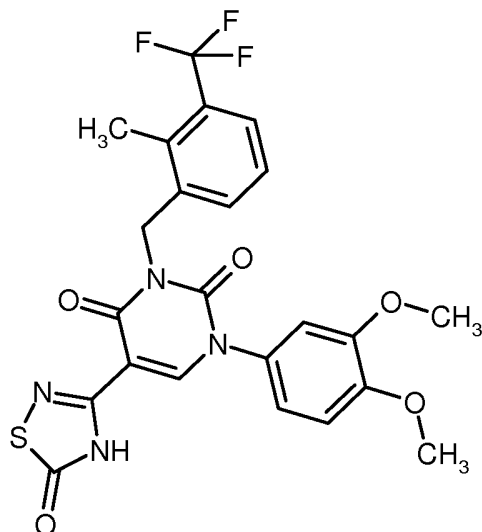
15 LC/MS (Methode 1): R_t = 1.04 min, m/z = 546 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.48 (s, 3H), 4.11 (dd, 2H), 4.47 (dd, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).

Beispiel 40

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

20



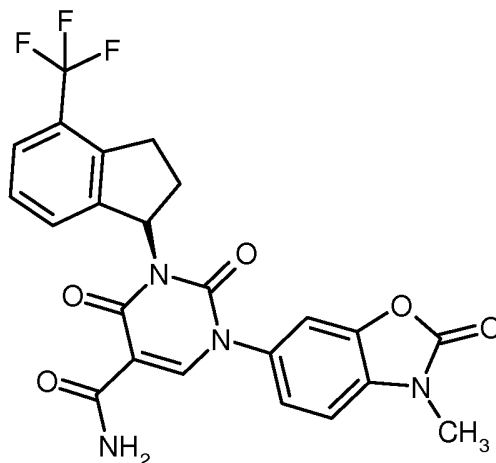
Unter Argon wurden 60 mg (0.125 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N'-hydroxy-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboximidamid aus Beispiel 39A in 2.3 ml THF gelöst. 33.5 mg (0.188 mmol) Thiocarbonyldimidazol wurden zugegeben
 5 und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Es wurden 53.4 mg (0.378 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei RT und 2 h bei Rückflusstemperatur gerührt, auf RT abkühlen gelassen, mit DMSO verdünnt und vollständig mittels präparativer HPLC (Methode 5) getrennt. Man erhielt 6 mg (9% d.Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.34$ min., $m/z = 521$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.96 - 5.28 (m, 2H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.76 (br. s, 1H).

Beispiel 41

15 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



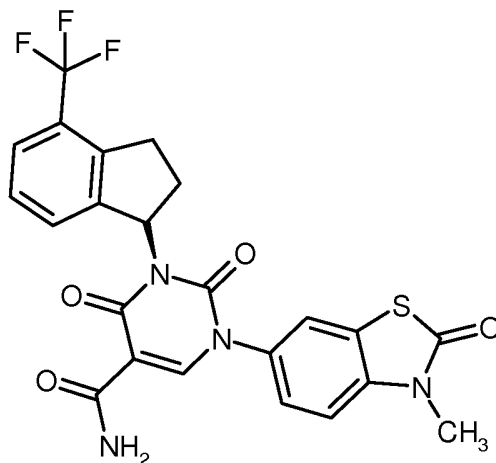
200 mg (0.41mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 22A und 99.8 mg (0.74 mmol) HOBt wurden in 10 ml DMF vorgelegt. 142 mg (0.74
 5 mmol) EDC wurden hinzugefügt und das Gemisch 20 min bei RT gerührt. Dann wurden 2.1 ml Ammoniak (35% in Wasser) zugegeben und das Gemisch zwei Stunden bei RT gerührt. Es wurden unter kräftigem Rühren 50 ml Wasser hinzugegeben, der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 196 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.61 (dtd, 1H), 3.07 - 3.22 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 5.70 (br. s, 1H), 6.51 - 6.71 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.46 (br. s, 1H).

Beispiel 42

15 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



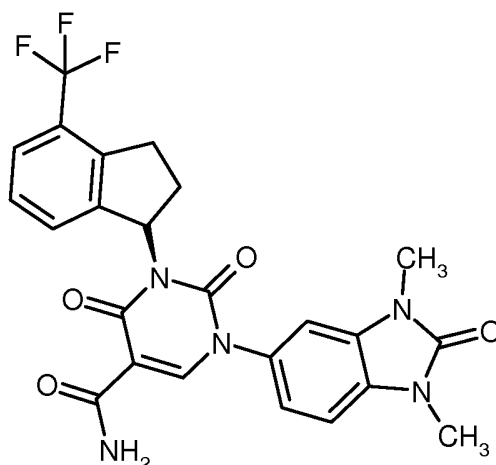
Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 41 aus 220 mg (0.41 mmol; Reinheit 94%) der Verbindung aus Beispiel 24A und wässrigem Ammoniak hergestellt. Ausbeute: 190 mg (89% d. Th.).

- 5 LC/MS (Methode 1): R_t : 1.07 min; m/z : 503 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.40 - 2.53 (m, 1H), 2.56 - 2.68 (m, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 1H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 5.70 (br. s, 1H), 6.64 (br. s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.45 (br. s, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.52 (s, 1H).

Beispiel 43

- 10 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



- 100 mg (0.2 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure
 15 aus Beispiel 23A und 37.8 mg (0.28 mmol) HOBt wurden in 5 ml DMF vorgelegt. 53.6 mg (0.28

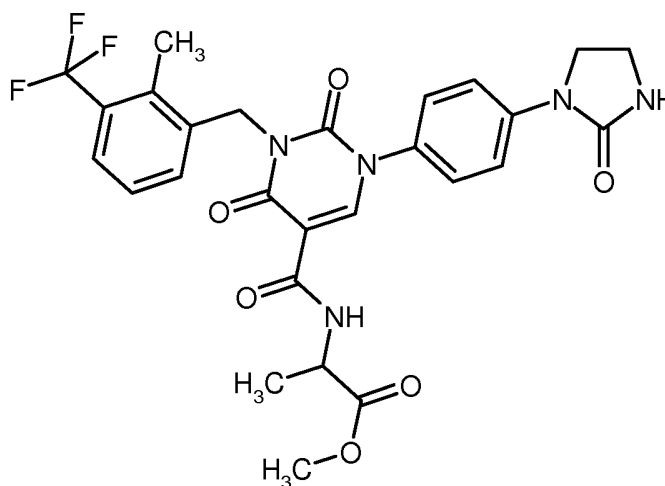
mmol) EDC wurden zugegeben und das Gemisch 20 min bei RT gerührt. Dann wurde 1 ml Ammoniak (35% in Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 40 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.37 - 2.54 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.06 - 3.25 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 5.66 - 5.80 (m, 1H), 6.64 (br. s, 1H), 6.90 - 7.06 (m, 3H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.54 (s, 1H).

Beispiel 44

- 10 Methyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alaninat (Racemat)



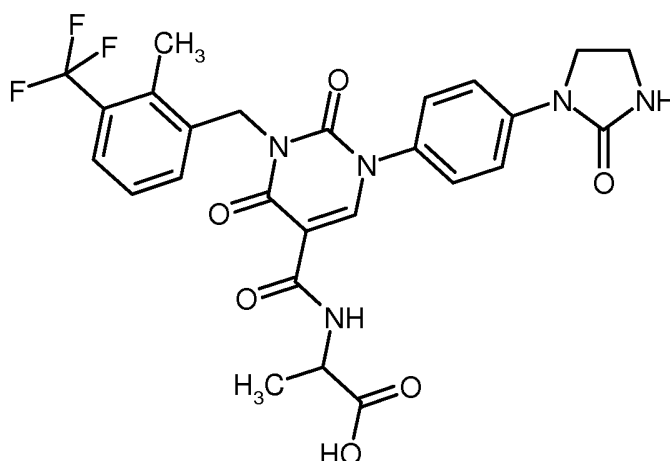
- 15 150 mg (0.31 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Beispiel 25A) in 3.75 ml Dichlormethan wurden mit 43 mg (0.31 mmol) Methylalaninat Hydrochlorid (Racemat), 98.6 mg (0.31 mmol) TBTU und 169 μ l (1.54 mmol) N-Methylmorpholin versetzt und es wurde 22 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde in 1 ml DMF und 5 ml Acetonitril aufgenommen. Die entstandene Suspension wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und 5 min verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und
- 20 in Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 154 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; $m/z = 574$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.85 - 3.92 (m, 2H), 4.52 (quin, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.10 (d, 1H).

Beispiel 45

- 5 N-({3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alanine (Racemat)



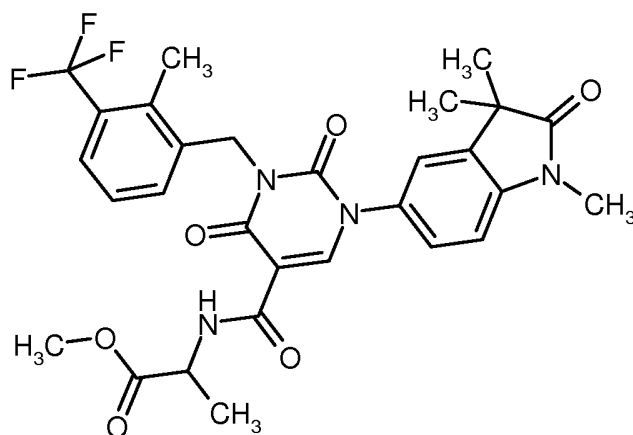
- 116 mg (0.2 mmol) Methyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alaninat (Racemat) aus
 10 Beispiel 44 wurden in 2 ml Essigsäure, 1 ml konz. Salzsäure und 1 ml Wasser gelöst und 28 Stunden bei 60°C gerührt. Es wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wurde gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 8) getrennt. Man erhielt 62 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 4): R_t = 2.14 min m/z = 560 ($\text{M}+\text{H}^+$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (d, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.83 - 3.96 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.02 - 5.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.27 - 8.40 (m, 1H), 9.13 (d, 1H), 12.93 (br. s., 1H).

Beispiel 46

- Methyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alaninat (Racemat)
 20



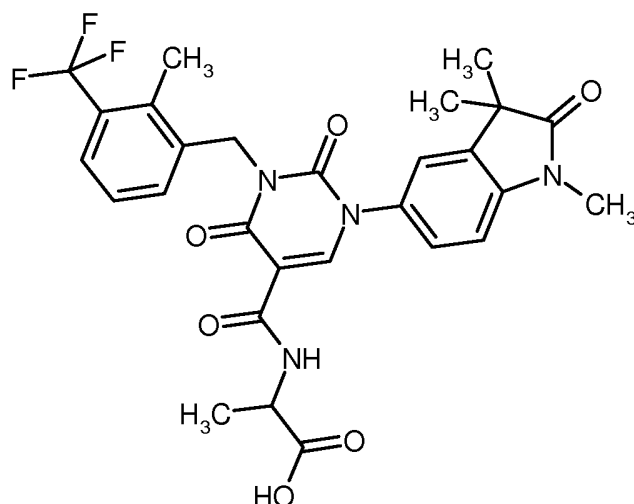
Zu 200 mg (0.40 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 28A in 2.2 ml DMF wurden 92 mg (0.48 mmol) EDC sowie 73 mg (0.48 mmol) HOBt gegeben und die
 5 Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 62 mg (0.60 mmol) DL-Methylalaninat (Racemat) sowie 0.10 ml (0.60 mmol) N,N-Diisopropylethylamin hinzugefügt und die Reaktionsmischung weiter über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde mit Wasser versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene Rückstand wurde mittels Versaflash®-Kieselgelchromatographie
 10 gereinigt (Dichlormethan/Methanol-Gradient 120:1 bis 20:1). Nach Einengen der geeigneten Fraktionen und Trocknen im Vakuum erhielt man so 172 mg (73% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 587$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.30$ (s, 6H), 1.38 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.56
 15 (d, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.96 - 9.28 (m, 1H).

Beispiel 47

N-({3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alanin (Racemat)



171 mg (0.29 mmol) Methyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alaninat aus Beispiel 46 wurden in 2 ml Essigsäure und 1 ml konz. Salzsäure 1 Stunde bei 120°C gerührt.

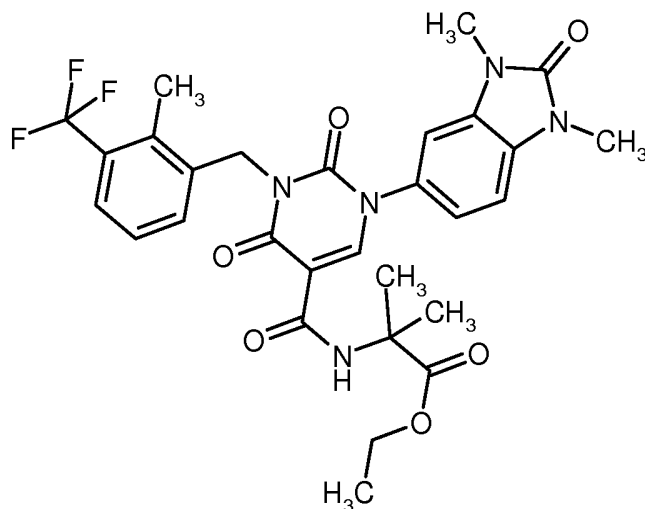
- 5 Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit wenig MTBE nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 145 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min $m/z = 573$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.30$ (s, 6H), 1.37 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 12.83 - 13.01 (m, 1H).

Beispiel 48

Ethyl-N-({1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-2-methylalaninat



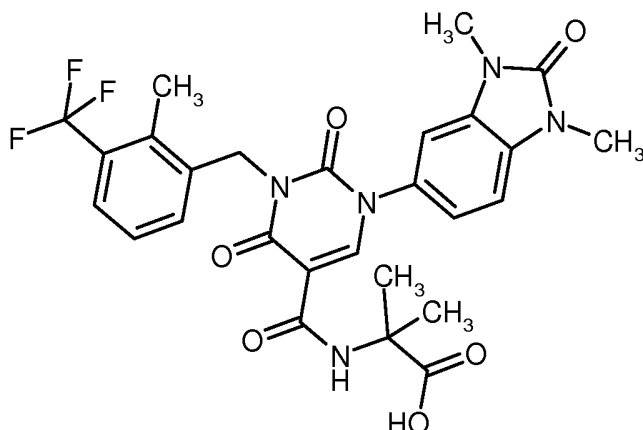
Zu 250 mg (0.51 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 26A in 2.8 ml DMF wurden 118 mg (0.61 mmol) EDC sowie 94 mg (0.61 mmol) HOBt gegeben und
 5 die Reaktionsmischung wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 129 mg (0.77 mmol) Ethyl-2-methylalaninat Hydrochlorid sowie 0.22 ml (1.28 mmol) N,N-Diisopropylethylamin hinzugefügt und die Reaktionsmischung weitere 3 Tage bei RT gerührt. Danach wurde mit Wasser versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt so 268 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 602$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.15$ (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.11 (br. s, 1H).

Beispiel 49

15 N-({1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-2-methylalanin



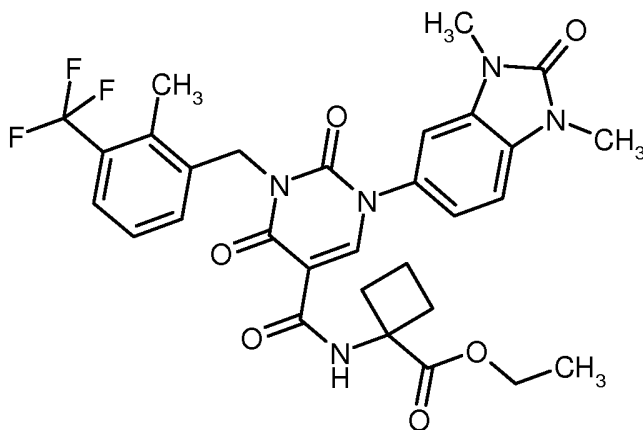
211 mg (0.35 mmol) Ethyl-N-({1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-2-methylalaninat aus Beispiel 48 wurden in 2 ml Essigsäure und 1 ml konz. Salzsäure 45 min auf
 5 120 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 180 mg (87% d. Th.) der Zielverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; $m/z = 574$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.49 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H),
 10 5.14 (s, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 3H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 - 9.33 (m, 1H), 12.68 (br. s, 1H).

Beispiel 50

Ethyl-1-[(1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)amino]cyclobutancarboxylat
 15



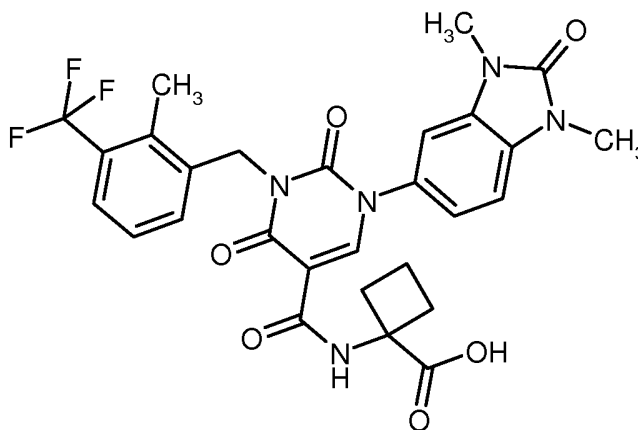
Zu 250 mg (0.51 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 26A in 2.8 ml DMF wurden 118 mg (0.61 mmol) EDC sowie 94 mg (0.61 mmol) HOBt gegeben und die Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 138 mg (0.77 mmol) Ethyl-1-aminocyclobutancarboxylat Hydrochlorid sowie 0.22 ml (1.28 mmol) N,N-Diisopropylethylamin hinzugefügt und die Reaktionsmischung 3 Tage bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung mit Wasser versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt so 306 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 614$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ (t, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 2.21 - 2.34 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.50 - 2.60 (m, 2H, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

15 **Beispiel 51**

1-[(1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)carbonyl]amino]cyclobutancarbonsäure



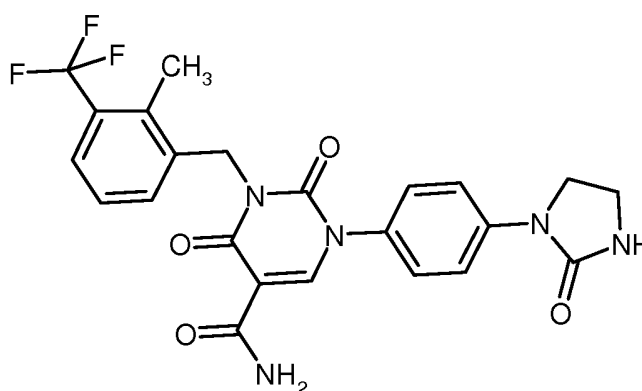
20 50 mg (0.08 mmol) Ethyl-1-[(1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)carbonyl]-amino]cyclobutancarboxylat aus Beispiel 50 wurden in 0.5 ml Essigsäure und 0.25 ml konz. Salzsäure 30 min bei 120°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, der entstandene Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 32
25 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t : 1.02 min m/z = 586 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.87 - 2.00 (m, 2H), 2.26 - 2.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.50 - 2.60 (m, 2H, teilweise durch DMSO-Signal verdeckt), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.22 (s, 1H),
5 12.64 (br. s, 1H).

Beispiel 52

3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid



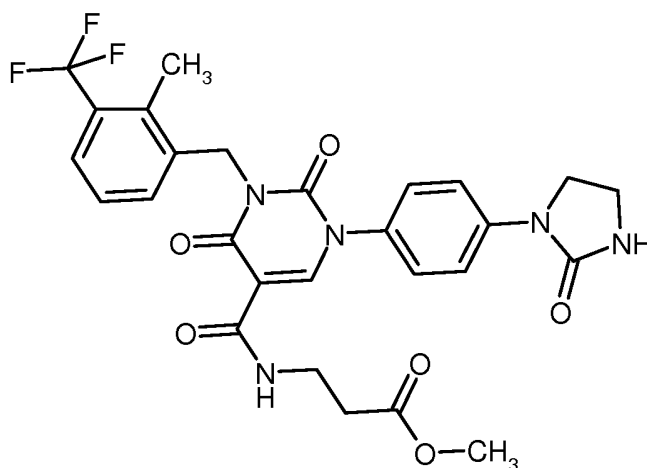
- 10 300 mg (0.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A und 149.4 mg (1.11 mmol) HOBt wurden in 11 ml DMF vorgelegt. 212 mg (1.11 mmol) EDC wurden zugegeben und das Gemisch 20 min bei RT gerührt. Dann wurden 2.3 ml Ammoniaklösung (35% in Wasser) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei RT gerührt, dann eingengt und mit 100 ml 1N wässriger Salzsäure versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.
- 15 Da die Umsetzung laut LC-MS nicht vollständig war, wurde das erhaltene Produkt erneut in 11 ml DMF gelöst und mit 109 mg (0.81mmol) HOBt sowie 154.7 mg (0.81 mmol) EDC versetzt. Nach 20 min bei RT wurden 2 ml Ammoniaklösung (35% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT gerührt. Es wurde erneut eingengt, mit 100 ml 1N wässriger Salzsäure verdünnt, der entstandene Feststoff abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man
- 20 erhielt 274 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t : 0.98 min m/z = 488(M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.43 (t, 2H), 3.80 - 4.01 (m, 2H), 4.96 - 5.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.33 (s, 1H).

Beispiel 53

Methyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-beta-alaninat



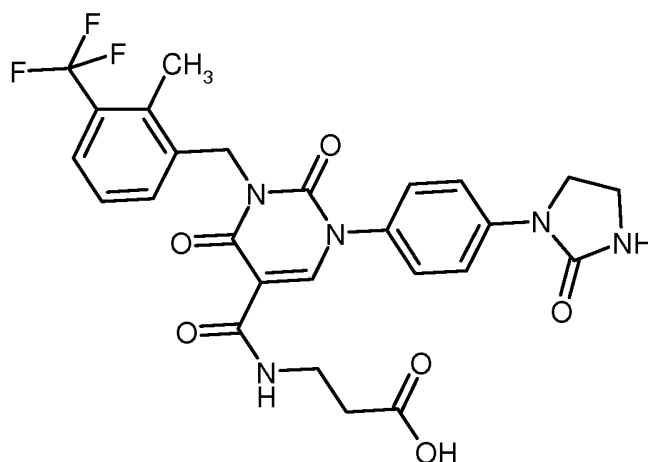
- 5 Unter Argon wurden 150 mg (0.31 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 25A in 3.75 ml Dichlormethan vorgelegt. 42.9 mg (0.31 mmol) Beta-Alaninmethylester Hydrochlorid, 98.6 mg (0.31 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat und 155.3 mg (1.54 mmol) 4-Methylmorpholin wurden zugegeben und es wurde 22 h bei RT gerührt. Es
10 wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Methode 8) getrennt. Man erhielt 92 mg (49% d. Th) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t : 1.05 min m/z = 574 (M+H)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, teilweise unter dem Lösungsmittel-Signal), 3.43 (t, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.76 - 3.96 (m, 2H), 5.12 (s, 2H),
15 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 8.22 - 8.42 (m, 1H), 8.90 (t, 1H).

Beispiel 54

N-({3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-beta-alanin



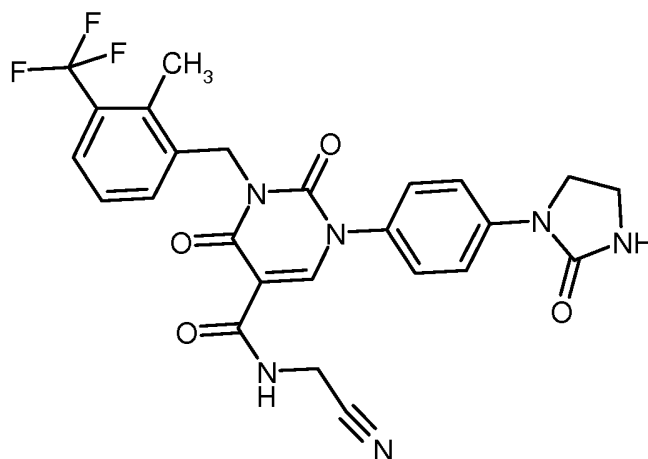
58 mg (0.10 mmol) Methyl-N-({3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-beta-alaninat aus Beispiel 53 wurden in einem Gemisch aus 1 ml Eisessig, 0.5 ml konz. Salzsäure und 0.5 ml Wasser gelöst und dann 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 50 ml Wasser verdünnt. Nach einigen Minuten wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Man erhielt 11 mg (19% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.05$ min, MS (ESIpos): $m/z = 560$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.4$ -2.6 (teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.39-3.50 (m, 4H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.32 (s, 1H) 8.90 (t, 1H), 12.30 (br. s, 1H).

Beispiel 55

N-Cyanmethyl-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid



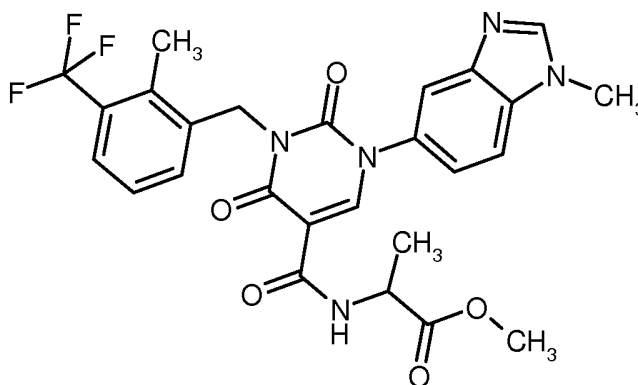
Unter Argon wurden 150 mg (0.31 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (Beispiel 25A) in 3.75 ml Dichlormethan vorgelegt. 34.4 mg (0.61 mmol) Aminoacetonitril, 98.6 mg (0.31 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat und 155.3 mg (1.54 mmol) 4-Methylmorpholin wurden zugegeben und es wurde 22 h bei RT gerührt. Es wurde mit 1 ml DMF und 5 ml Acetonitril verdünnt und auf 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 132 mg (76% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): R_t : 1.01 min m/z = 527 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.48 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.86 - 3.93 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 5.02 - 5.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 8.34 - 8.46 (m, 1H), 9.15 (t, 1H).

Beispiel 56

Methyl-N-({1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alaninat (Racemat)



Zu 200 mg (0.44 mmol) 1-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 27A in 2.4 ml DMF wurden 100 mg (0.52 mmol) EDC sowie 80 mg (0.52 mmol) HOBt gegeben und die Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 67 mg (0.65 mmol) DL-Methylalaninat (Racemat) sowie 0.11 ml (0.65 mmol) N,N-Diisopropylethylamin hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung mit Wasser versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene Rückstand wurde mittels Versaflash®-Kieselgelchromatographie gereinigt (Dichlormethan/Methanol 70:1). Nach Einengen der

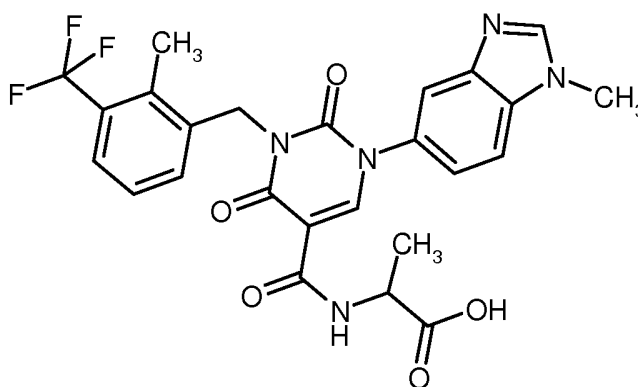
geeigneten Fraktionen und Trocknen im Vakuum erhielt man so 117 mg (49% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 544$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.38$ (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.13 (d, 1H).

Beispiel 57

N-({1-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)alanin (Racemat)



10

117 mg (0.22 mmol) Methyl-N-({1-(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-DL-alanin (Racemat) aus Beispiel 56 wurden in 2.4 ml Essigsäure/Salzsäure-Mischung (2:1 v/v) vorgelegt und 1 h bei 120°C gerührt. Danach wurde die Mischung bei RT mit Wasser versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit Wasser sowie MTBE gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt man so 75 mg (64% d. Th.) der Zielverbindung.

15

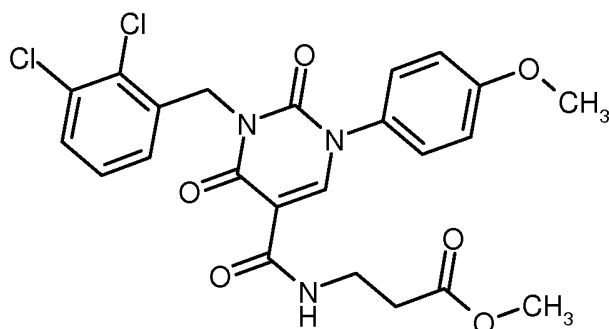
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.37$ (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.70 (br. s, 1H), 9.15 (d, 1H), 12.64 - 13.18 (m, 1H).

20

Beispiel 58

Methyl-N-([3-(2,3-dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]carbonyl)-beta-alanin



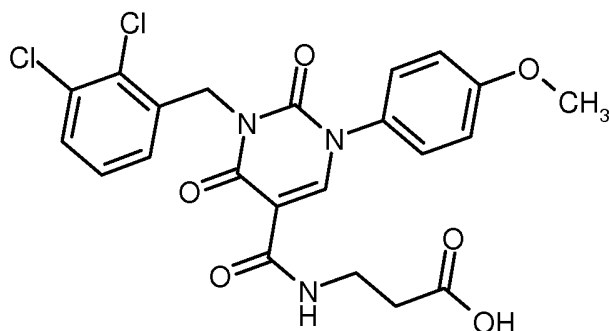
Analog zu Beispiel 44 wurden 300 mg (0.71 mmol) 3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 21A mit 99.4 mg (0.71 mmol) Beta-Alaninmethylester Hydrochlorid unter Verwendung von TBTU und N-Methylmorpholin umgesetzt und das Produkt isoliert. Man erhielt 261 mg (72% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 506$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.56 - 2.60 (m, 2H, teilweise unter dem DMSO-Signal), 3.51 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.86 (t, 1H).

10 **Beispiel 59**

N-{[3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]carbonyl}-beta-alanin



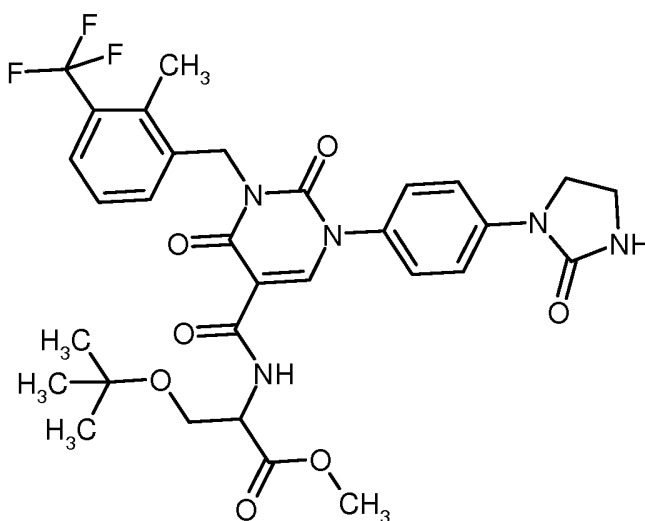
227 mg (0.45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58 wurden analog zu Beispiel 49 hydrolysiert. Das abfiltrierte Produkt wurde zusätzlich durch präparative HPLC gereinigt (Methode 7). Man erhielt 149 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; $m/z = 492$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.46 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 12.29 (br. s, 1H).

Beispiel 60

- 5 Methyl-O-tert-butyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)serinat



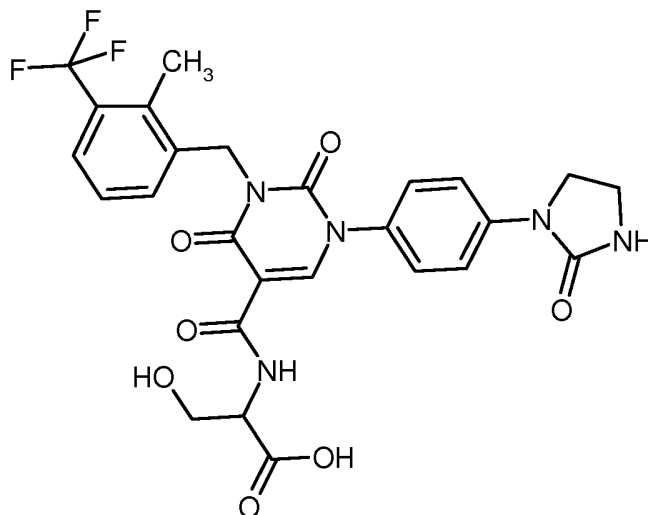
- 150 mg (0.31 mmol) 3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aus Beispiel 25A wurde in 3.75 ml
 10 Dichlormethan vorgelegt. 53.8 mg (0.31 mmol) Methyl-O-tert.-butyl-L-serinat, 98.6 mg (0.31 mmol) TBTU und 155 mg (1.54 mmol) 4-Methylmorpholin wurden zugegeben und das Gemisch 22 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 9 gereinigt. Man erhielt 151 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 646 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.32 (s, 1H) 9.30 (d, 1H).

Beispiel 61

- 20 N-({3-[2-Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)serin



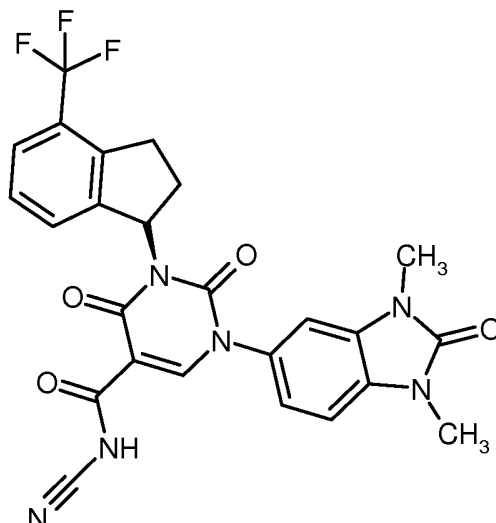
117 mg (0.181 mmol) Methyl-*O-tert.*-butyl-N-({3-[2-methyl-3-(trifluormethyl)benzyl]-2,4-dioxo-1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbonyl)-L-serinat aus Beispiel 60 wurden in einem Gemisch aus 2 ml Eisessig, 1ml konz. Salzsäure und 1 ml Wasser gelöst und dann 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit 50 ml Wasser verdünnt. Nach einigen Minuten wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode 10) gereinigt. Man erhielt 39 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 576$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.55$ (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.32 (s, 1H) 12.30 (br. s, 1H).

Beispiel 62

N-Cyan-1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



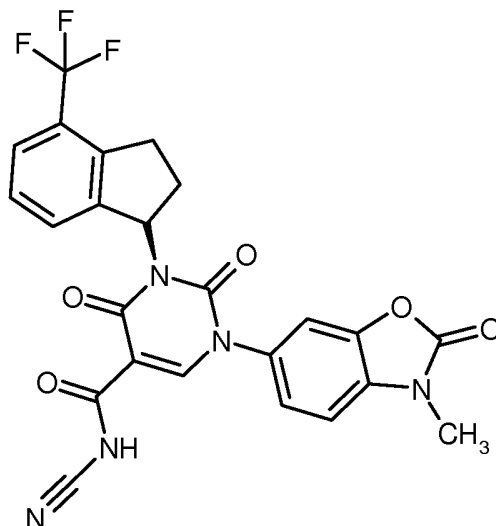
100 mg (0.2 mmol) 1-(1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-
 [(1R)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure
 (R-Enantiomer) aus Beispiel 23A, 9.2 mg (0.22 mmol) Cyanamid, 45.4 mg (0.22 mmol) 1,3-
 5 Dicyclohexylcarbodiimid und 26.9 mg (0.22 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 4 ml
 Dichlormethan über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 20 ml Dichlormethan
 verdünnt und nacheinander zweimal mit 10 ml 1N wässriger Salzsäure, dann mit 10 ml Wasser
 und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische
 Phase wurde eingeeengt, in Acetonitril/DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 7)
 10 getrennt. Man erhielt 26.4 mg (25% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min, $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.41 - 1.66 (m, 1H), 2.36 - 2.52 (m, 1H), 2.65 (dtd, 1H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 6.88 - 7.17 (m, 3H), 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.64 (m, 1H), 8.46 - 8.83 (m, 1H).

15 **Beispiel 63**

N-Cyan-1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



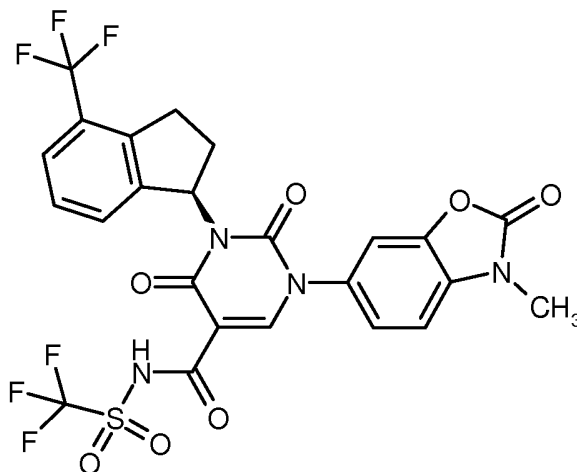
100 mg (0.21 mmol) 1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (R-Enantiomer) aus Beispiel 22A, 9.5 mg (0.23 mmol) Cyanamid, 46.6 mg (0.23 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid und 27.6 mg (0.23 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 4 ml
 5 Dichlormethan über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand in DMSO gelöst und mittels präparativer HPLC (Methode 6) getrennt. Man erhielt 54 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.1$ min., $m/z = 512$ (M+H)⁺

10 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.23 - 2.41 (m, 1H), 2.49 - 2.67 (m, 1H), 3.00 - 3.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 6.40 - 6.64 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.67 - 10.99 (m, 1H).

Beispiel 64

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid
 15 (R-Enantiomer)



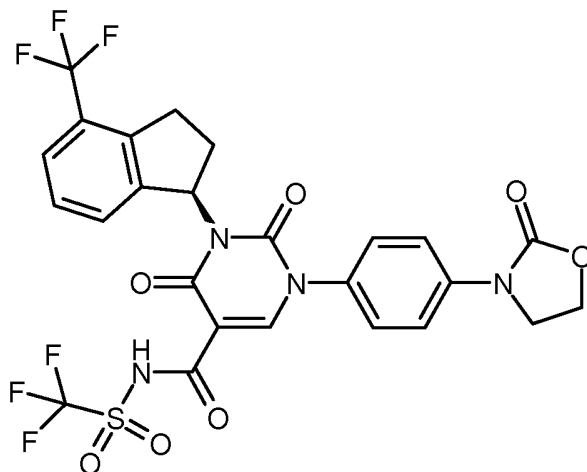
- Eine Mischung von 160 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A, 102 mg (0.49 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid und 44 mg (0.36 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 10.3 ml Dichlormethan wurde bei RT mit 59 mg (0.39 mmol) Trifluormethansulfonsäureamid versetzt.
- 5 Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit 1M wässriger Salzsäure und einmal mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (Methode 20) gereinigt. Man erhielt 52 mg (24% d. Th.) der
- 10 Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 619$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.38 - 2.52 (m, 1H), 2.65 (dtd, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.07 (br. s., 1H).

15 **Beispiel 65**

2,4-Dioxo-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-[(1*R*)-4-(trifluormethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-N-[(trifluormethyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (R-Enantiomer)



Analog zu Beispiel 64 wurde aus 160 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 57 mg (0.38 mmol) Trifluormethansulfonsäureamid die Titelverbindung hergestellt. Man erhielt 42 mg (20% d.Th.).

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; ES(neg): $m/z = 631$ (M-H)⁻.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2.37 - 2.53 (m, 1H), 2.65 (dtd, 1H), 3.11 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 12.10 (br. s., 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in den nachstehend beschriebenen Assays gezeigt werden:

5 **Abkürzungen:**

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-Aminobenzoyl)histidylprolylphenylalanylhistidylleucyl-N ⁶ -(2,4-dinitrophenyl)lysine]
AMC	7-Amido-4-methylcumarin
BNP	brain natriuretic peptide
BSA	bovine serum albumin
CHAPS	3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propansulfonat
HEPES	N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-2-ethansulfonsäure
IC	Inhibitionskonzentration
MeOSuc	Methoxysuccinyl
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalz-Lösung
PEG	Polyethylenglykol
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
w/v	Gewicht zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

B-1. Enzymatischer Chymase-Assay

Als Enzymquelle wird rekombinante humane Chymase (exprimiert in HEK293 Zellen) oder Chymase aufgereinigt aus Hamsterzungen benutzt. Als Substrat für Chymase wird Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂ benutzt. Für den Assay werden 1 µl einer 50-fach konzentrierten Lösung von Tests substanz in DMSO, 24 µl Enzymlösung (Verdünnung 1:80.000 human oder 1:4.000 Hamster) und 25 µl Substratlösung (finale Konzentration 10 µM) in Assaypuffer (Tris 50 mM (pH 7.5), Natriumchlorid 150 mM, BSA 0.10%, Chaps 0.10%, Glutathion 1 mM, EDTA 1 mM) in einer weißen 384-Loch Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) zusammengegeben. Die Reaktion wird 60 min bei 32 Grad inkubiert und die Fluoreszenz-Emission bei 465 nm nach Anregung mit 340 nm wird in einem Fluoreszenz-Reader z.B. Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Schweiz) gemessen.

Eine Testverbindung wird auf der gleichen Mikrotiterplatte in 10 verschiedenen Konzentrationen von 30 μM bis 1 nM in Doppelbestimmung getestet. Die Daten werden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0% Inhibition, alle Assaykomponenten ohne Enzym = 100% Inhibition) und IC_{50} -Werte mit einer hauseigenen Software kalkuliert. Verbindungen im Sinne

5 der Erfindung, die in diesem Assay getestet wurden, hemmten die Chymaseaktivität mit einem IC_{50} -Wert kleiner 10 μM .

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen repräsentative IC_{50} -Werte sind in der folgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC_{50} [nM]
1	4.7
2	18
3	8.7
4	48
5	29
6	6.6
7	37
8	53
9	35
12	7.6

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC_{50} [nM]
13	1.8
14	3.5
15	2.8
16	4.6
17	2.8
18	42
19	5.8
20	22
21	32
22	7.3

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC ₅₀ [nM]
23	5.5
24	85
25	30
26	44
27	130
29	13
30	3.5
31	520
32	3.1
33	4.9
34	55
35	36
36	19
37	76

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC ₅₀ [nM]
38	8.1
39	16
40	12
41	12
42	9.8
43	8.1
45	25
47	4.2
48	54
49	3.6
50	39
51	3
52	94
53	180

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC ₅₀ [nM]
54	63.5
55	238
57	19
59	914

Beispiel Nr.:	Hamster Chymase IC ₅₀ [nM]
60	1590
61	17
62	5.6
63	2.6

B-2. Kontraktionsmessung an isolierten Aortenringen vom Hamster

Männliche Syrische Hamster (120-150 g) wurden mit Kohlendioxid euthanisiert. Die Aorta wurde präpariert und in eiskalten Krebs-Henseleit-Puffer gelegt. (Zusammensetzung in mmol/l:

5 Natriumchlorid 112, Kaliumchlorid 5.9, Calciumchlorid 2.0, Magnesiumchlorid 1.2, Natriumdihydrogenphosphat 1.2, Natriumhydrogencarbonat 25, Glucose 11.5). Die Aorta wurde in 2 mm lange Ringe geschnitten, in ein Organbad gefüllt mit 5 mL Krebs-Henseleit Puffer übertragen und an einen Myographen (DMT, Dänemark) angeschlossen. Der Puffer wurde auf 37°C gewärmt und mit 95% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid begast. Um die isometrische

10 Muskelkontraktion zu messen, wurden die Aortenringe zwischen zwei Haken montiert. Einer der Haken war mit einem Druckaufnehmer verbunden. Der zweite Haken war beweglich und erlaubte eine präzise Einstellung der Vorlast nach einem von Mulvany und Halpern beschriebenen Protokoll (Circulation Research 1977; 41:19-26).

Vor jedem Experiment wurde die Ansprechbarkeit des Präparates durch Zugabe von kaliumhaltiger Krebs-Henseleit-Lösung (50 mmol/l KCl) überprüft. Mit einem künstlichen

15 Peptid Angiotensin 1-18 wurde eine Kontraktion der Aortenringe induziert. Das Angiotensin 1-18 wird unabhängig von ACE zu Angiotensin II umgewandelt. Anschließend wurden die Aortenringe mit der Testsubstanz 20 Min inkubiert und die Kontraktionsmessung wiederholt. Die Chymase- Inhibition wird als Reduktion der von Angiotensin 1-18 induzierten Kontraktion

20 dargestellt.

B-3. Isoprenalin-induziertes Herzfibrosemodell im Hamster

Für die Versuche wurden männliche Syrische Hamster mit einem Körpergewicht von 130-160 g verwendet. Herzhypertrophie und Herzfibrose wurden durch eine tägliche subkutane Injektion von 20 mg/kg Isoprenalin über 7 Tage induziert. Die Testsubstanz wurde den Tieren oral 2
5 Stunden vor der Injektion des Isoprenalins appliziert. Kontrollgruppen wurden entsprechend mit Lösungsmitteln subkutan und oral behandelt. Am Ende des Versuches wurden die Herzen entnommen, gewogen und fixiert. Das fibrotische Gewebe wurde auf den histologischen Schnitten aus den Herzen mit Hilfe der Siriusrot-Färbung markiert. Anschließend wurde die fibrotische Fläche planimetrisch bestimmt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

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

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

10 **Herstellung:**

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

15 Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

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

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 mL orale Suspension.

Herstellung:

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

25 Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

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

Herstellung:

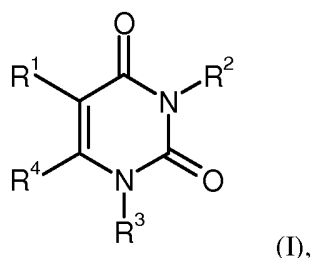
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

10 **i.v.-Lösung:**

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

- 5 R^1 für Cyano, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

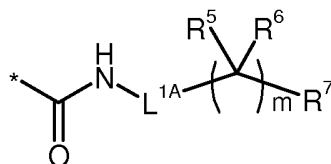
wobei 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl und Halogen substituiert sein kann,

- 10 und

wobei 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Halogen substituiert sein kann,

oder

- 15 R^1 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

- 20 L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkandiyyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

5 R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

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

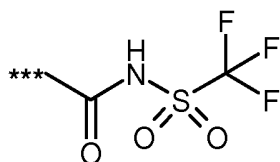
10 oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

15 oder

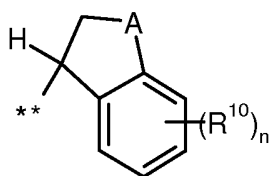
R¹ für eine Gruppe der Formel



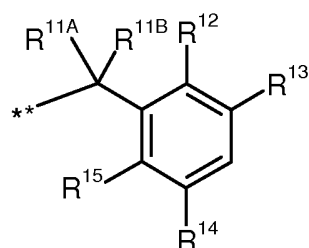
steht, wobei

*** für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

20 R² für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

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

A für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-##}$ oder Sauerstoff steht,

worin ## für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

5 n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{10} für Wasserstoff, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy steht,

$\text{R}^{11\text{A}}$ für Wasserstoff oder Deuterium steht,

$\text{R}^{11\text{B}}$ für Wasserstoff, Deuterium oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl steht,

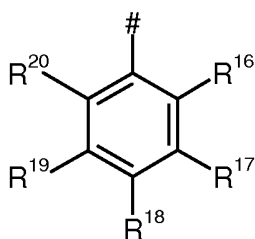
10 R^{12} für Wasserstoff, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl, steht,

R^{13} für Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

R^{14} für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^{15} für Wasserstoff oder Halogen steht,

15 R^3 für



steht, wobei

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

R^{16} für Wasserstoff steht,

20 R^{17} für Wasserstoff, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy steht,

R¹⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder -N(R²¹R²²) steht,

5 worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit einem Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₄)-alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Aminocarbonyl, Mono-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,

worin

10 R²¹ für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl mit Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

15 R¹⁸ für 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht,

20 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

25 worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl steht,

worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

worin 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,

Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

5 worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy oder -N(R²³R²⁴) substituiert sein kann,

worin R²³ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

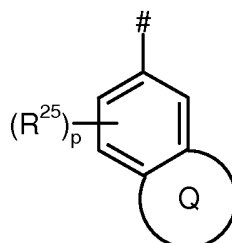
worin R²⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10 R¹⁹ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R²⁰ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

oder

R³ für



15 steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

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

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

5

worin 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

und

10

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

R²⁵ für Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

p für eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 steht,

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Cyano, 5-gliedriges Heterocyclyl oder 5-gliedriges Heteroaryl steht,

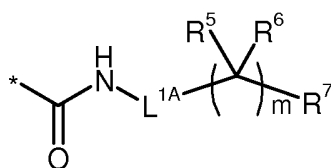
wobei 5-gliedriges Heterocyclyl mit Oxo substituiert sein kann,

und

wobei 5-gliedriges Heteroaryl mit Hydroxy substituiert sein kann,

20 oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

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

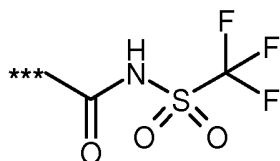
oder

10 R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyano, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel

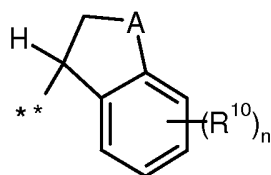


15

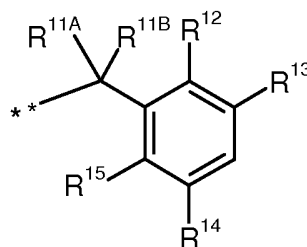
steht, wobei

*** für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

R² für eine Gruppe der Formel



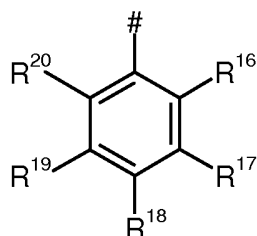
oder



20

steht, wobei

- 5 ** für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,
- A für $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ steht,
- n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder Methyl steht,
- R^{11A} für Wasserstoff oder Deuterium steht,
- R^{11B} für Wasserstoff oder Deuterium steht,
- R¹² für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl, steht,
- R¹³ für Fluor, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,
- 10 R¹⁴ für Wasserstoff steht,
- R¹⁵ für Wasserstoff steht,
- R³ für



- steht, worin
- 15 # für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,
- R¹⁶ für Wasserstoff steht,
- R¹⁷ für Wasserstoff, Halogen, Methoxy oder Ethoxy steht,
- R¹⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, Methoxy oder Ethoxy steht,
- oder
- 20 R¹⁸ für 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

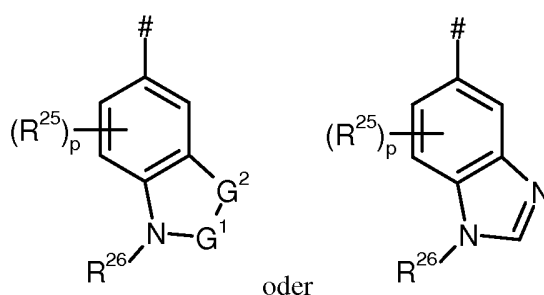
wobei 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, Methyl und Oxo substituiert sein kann,

R^{19} für Wasserstoff steht,

5 R^{20} für Wasserstoff steht,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

10 # für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

G^1 für C=O oder SO₂ steht,

G^2 für CR^{27A}R^{27B}, NR²⁸, O oder S steht,

worin

R^{27A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy steht,

15 R^{27B} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{27A} und R^{27B} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

20 R^{28} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

R^{25} für Fluor oder Methyl steht,

p für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R²⁶ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

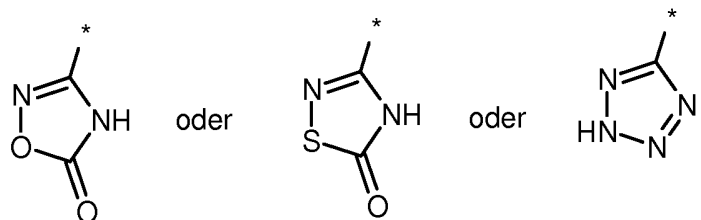
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R¹ für Cyano steht,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel

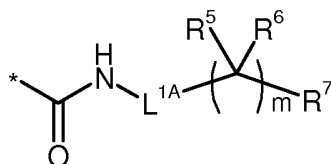


10 steht, worin

* für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Kohlenstoffatom steht,

oder

R¹ für eine Gruppe der Formel



15 steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an die Uracilgruppe steht,

m für 0 oder 1 steht,

L^{1A} für eine Bindung, Methandiyl oder Ethandiyl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht,

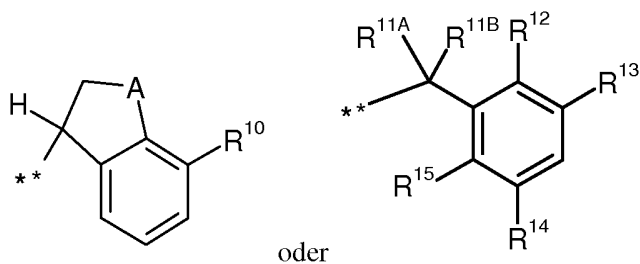
worin Methyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

oder

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

R^7 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

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

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

R^{10} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

15 R^{11A} für Wasserstoff steht,

R^{11B} für Wasserstoff steht,

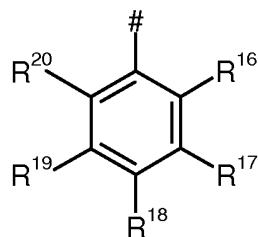
R^{12} für Chlor oder Methyl steht,

R^{13} für Chlor oder Trifluormethyl steht,

R^{14} für Wasserstoff steht,

20 R^{15} für Wasserstoff steht,

R^3 für



steht, worin

für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

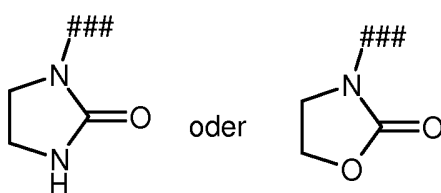
R¹⁶ für Wasserstoff steht,

5 R¹⁷ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

R¹⁸ für Methoxy oder Ethoxy steht,

oder

R¹⁸ für eine Gruppe der Formel,



10 steht, worin

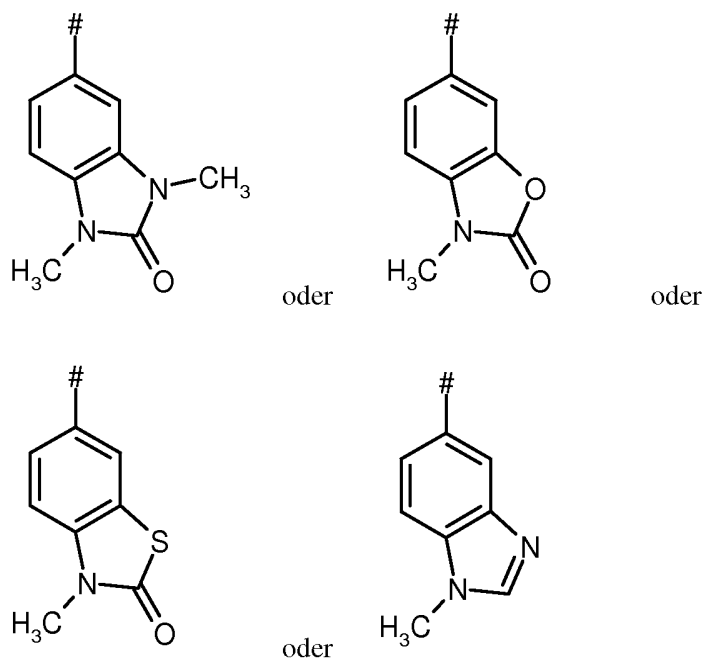
für die Anknüpfungsstelle an den Phenylring steht,

R¹⁹ für Wasserstoff steht,

R²⁰ für Wasserstoff steht,

oder

15 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

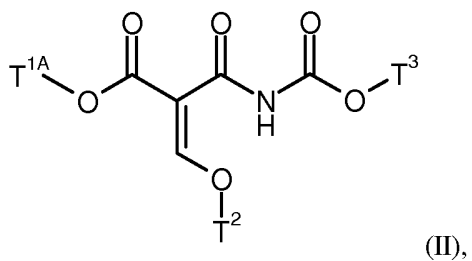
für die Anknüpfungsstelle an das Uracil-Stickstoffatom steht,

5 R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

[A] eine Verbindung der Formel (II)



10

in welcher

T^{1A} für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

T^2 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

T^3 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

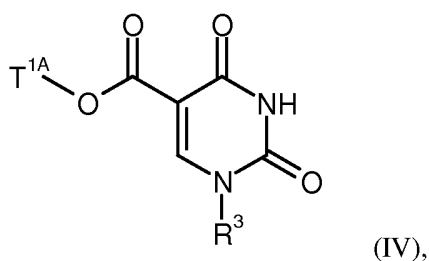
in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base
mit einer Verbindung der Formel (III)



5

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (IV)



10

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

umsetzt, diese anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer
geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (V)

15



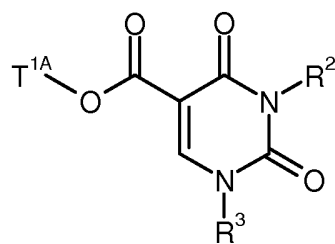
in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

X^1 für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor,
Brom oder Iod, steht,

20

zu einer Verbindung der Formel (VI)

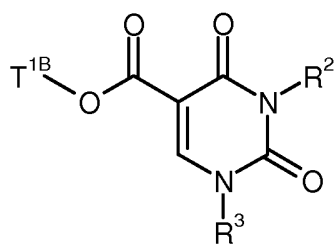


(VI),

in welcher T^{1A}, R² und R³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

- 5 anschließend die Verbindung der Formel (VI) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Säure oder Base zu einer Verbindung der Formel (VII)

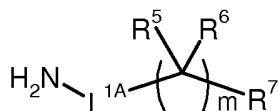


(VII),

- 10 in welcher T^{1B} für Wasserstoff steht und

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

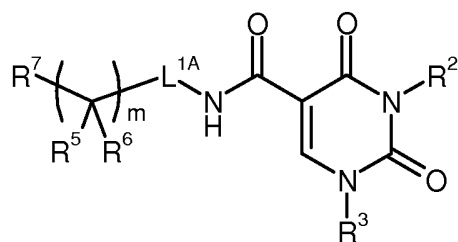
hydrolysiert und anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

- 15

in eine Verbindung der Formel (I-1)

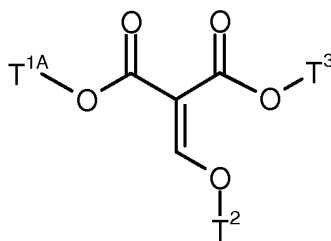


(I-1)

in welcher R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , L^{1A} und m jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben überführt,

oder

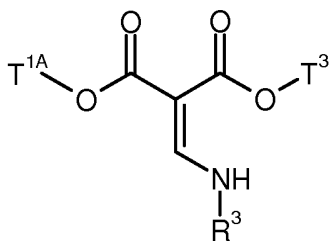
- 5 [B] eine Verbindung der Formel (IX)



(IX),

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

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



(X),

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

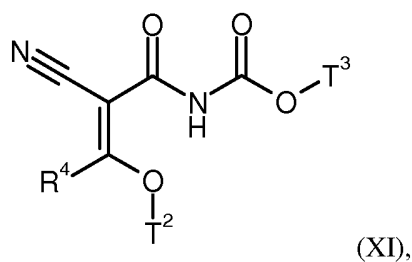
überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel mit Chlorsulfonylisocyanat zu einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt und diese

anschließend analog zu Verfahren [A] in eine Verbindung der Formel (I-1) überführt,

oder

[C] eine Verbindung der Formel (XI)

5



in welcher

T² für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

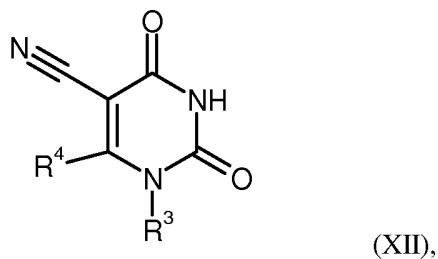
10

T³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht und

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

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

15

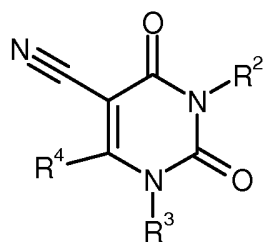


in welcher R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese anschließend durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base

20

in eine Verbindung der Formel (I-2)

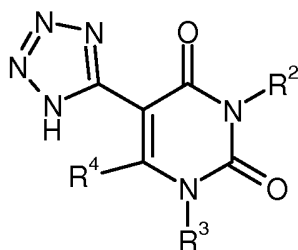


(I-2),

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

5 oder

[D] eine Verbindung der Formel (I-2) mit einer Azidquelle in Gegenwart eines Katalysators in einem inerten Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel (I-3)



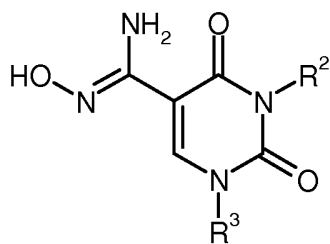
(I-3),

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

überführt,

oder

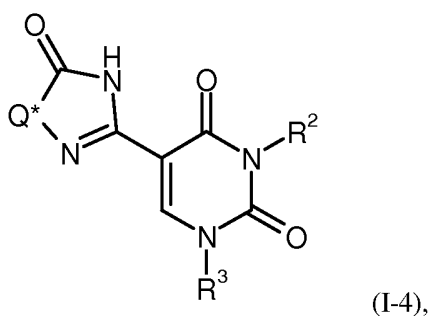
15 [E] eine Verbindung der Formel (I-2) mit Hydroxylamin in eine Verbindung der Formel (XIII)



(XIII),

20 in welcher R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und anschließend in einem inerten Lösungsmittel mit einem Carbonyldonor oder einem Thiocarbonyldonor, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, zu einer Verbindung der Formel (I-4)



in welcher R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und in welcher

Q^* für Sauerstoff oder Schwefel steht,

umsetzt,

gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/ oder die Verbindungen der Formeln (I-1), (I-2), (I-3) und (I-4) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.
7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert,
5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren, Diuretika, Kinase-Inhibitoren,
10 Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, Stimulatoren und Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase und Phosphodiesterase-Inhibitoren.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren
15 Organe und dermatologischen Fibrosen.
11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma, Niereninsuffizienz, Nephropathien, fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe und dermatologischen Fibrosen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge
20 mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/073800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D239/54 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12 C07D403/10 C07D413/10 A61K31/513 A61P9/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 96/33974 A1 (GREEN CROSS CORP [JP]; AKAHOSHI FUMIHIKO [JP]; YOSHIMURA TAKUYA [JP];) 31 October 1996 (1996-10-31) Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11		
A	EP 0 936 216 A1 (NIPPON KAYAKU KK [JP]) 18 August 1999 (1999-08-18) siehe Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 15 December 2014		Date of mailing of the international search report 22/12/2014		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Traegler-Goeldel, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/073800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633974	A1	31-10-1996	CA 2219364 A1 31-10-1996
			CN 1188472 A 22-07-1998
			CN 1304931 A 25-07-2001
			DE 69634122 D1 03-02-2005
			EP 0826671 A1 04-03-1998
			KR 100400639 B1 31-12-2003
			US 5948785 A 07-09-1999
			WO 9633974 A1 31-10-1996

EP 0936216	A1	18-08-1999	AU 723234 B2 24-08-2000
			AU 4135697 A 26-03-1998
			BR 9712000 A 24-08-1999
			CA 2263198 A1 12-03-1998
			CN 1229405 A 22-09-1999
			EP 0936216 A1 18-08-1999
			IL 128514 A 06-07-2003
			JP 4199309 B2 17-12-2008
			MX PA99002203 A 15-09-2003
			RU 2181360 C2 20-04-2002
			TW 498068 B 11-08-2002
			US 6271238 B1 07-08-2001
			WO 9809949 A1 12-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/073800

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D239/54 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12 C07D403/10 C07D413/10 A61K31/513 A61P9/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96/33974 A1 (GREEN CROSS CORP [JP]; AKAHOSHI FUMIHIKO [JP]; YOSHIMURA TAKUYA [JP];) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11
A	EP 0 936 216 A1 (NIPPON KAYAKU KK [JP]) 18. August 1999 (1999-08-18) siehe Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 15. Dezember 2014		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 22/12/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/073800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633974	A1	31-10-1996	CA 2219364 A1 31-10-1996
			CN 1188472 A 22-07-1998
			CN 1304931 A 25-07-2001
			DE 69634122 D1 03-02-2005
			EP 0826671 A1 04-03-1998
			KR 100400639 B1 31-12-2003
			US 5948785 A 07-09-1999
			WO 9633974 A1 31-10-1996

EP 0936216	A1	18-08-1999	AU 723234 B2 24-08-2000
			AU 4135697 A 26-03-1998
			BR 9712000 A 24-08-1999
			CA 2263198 A1 12-03-1998
			CN 1229405 A 22-09-1999
			EP 0936216 A1 18-08-1999
			IL 128514 A 06-07-2003
			JP 4199309 B2 17-12-2008
			MX PA99002203 A 15-09-2003
			RU 2181360 C2 20-04-2002
			TW 498068 B 11-08-2002
			US 6271238 B1 07-08-2001
			WO 9809949 A1 12-03-1998



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105873919 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201480071681.9

D·祖博夫 J·舍姆伯杰

(22)申请日 2014.11.05

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(30)优先权数据

代理人 王媛 钟守期

13192183.5 2013.11.08 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2016.06.29

C07D 403/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 413/04(2006.01)

PCT/EP2014/073800 2014.11.05

C07D 417/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07D 239/54(2006.01)

W02015/067651 DE 2015.05.14

C07D 403/12(2006.01)

(71)申请人 拜耳医药股份有限公司

C07D 417/12(2006.01)

地址 德国柏林

C07D 413/12(2006.01)

C07D 403/10(2006.01)

(72)发明人 C·菲尔斯特纳 J·埃克斯达夫

C07D 413/10(2006.01)

A·斯特劳布 H·迈耶

A61K 31/513(2006.01)

H·蒂内尔 K·齐默尔曼

A61P 9/00(2006.01)

权利要求书12页 说明书115页

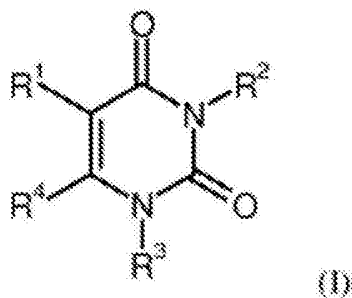
(54)发明名称

作为类糜蛋白酶抑制剂的取代的尿嘧啶

(57)摘要

本申请涉及新的取代的尿嘧啶衍生物,其制备方法,其单独或以结合物形式用于治疗 and/or 预防疾病的用途,及其用于制备用于治疗 and/or 预防疾病的药物的用途。

1. 式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物



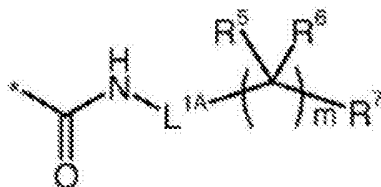
其中

R¹代表氰基、5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基,其中5元至7元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自氧代基、(C₁-C₄)-烷基和卤素的取代基取代,并且

其中5元或6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和卤素的取代基取代,

或

R¹代表下式的基团



其中

*代表连接至尿嘧啶基团的点,

m代表0或1,

L¹ᵃ代表键或(C₁-C₄)-烷二基,

其中(C₁-C₄)-烷二基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

R⁵代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R⁶代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

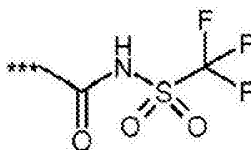
或

R⁵和R⁶连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至7元碳环,

R⁷代表氢、氰基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

或

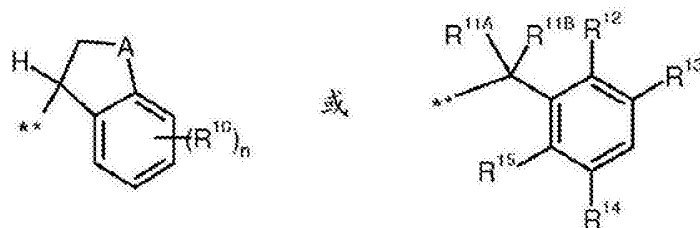
R¹代表下式的基团



其中

***代表连接至尿嘧啶基团的点，

R²代表下式的基团



其中

**代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

A代表-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，

其中##代表连接至苯环的点，

n代表数字0、1或2，

R¹⁰代表氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基，

R^{11A}代表氢或氘，

R^{11B}代表氢、氘或(C₁-C₄)-烷基，

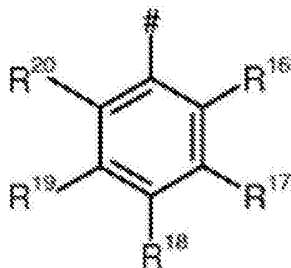
R¹²代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基，

R¹³代表卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基，

R¹⁴代表氢或卤素，

R¹⁵代表氢或卤素，

R³代表



其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

R¹⁶代表氢，

R¹⁷代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

R¹⁸代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基或-N(R²¹R²²)，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可被彼此独立地选自以下的取代基取代：羟基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，

其中

R²¹代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，

其中(C₁-C₄)-烷基氨基羰基可被羟基或(C₁-C₄)-烷氧基取代，

R^{22} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

或

R^{18} 代表4元至7元杂环基或5元至6元杂芳基,

其中4元至7元杂环基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氧代基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N($R^{23}R^{24}$),

其中 R^{23} 代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基,

其中 R^{24} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

其中5元至6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N($R^{23}R^{24}$),

其中 R^{23} 代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基,

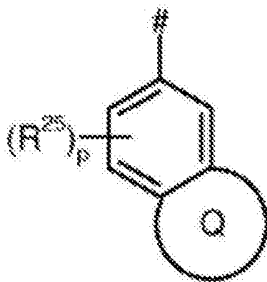
其中 R^{24} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R^{19} 代表氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

R^{20} 代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

或

R^3 代表



其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

环Q代表5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基,

其中5元至7元杂环基可被1至4个独立地选自以下的取代基取代:卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、氧代基、羟基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C₁-C₄)-烷基磺酰基,

其中5元或6元杂芳基可被1至2个彼此独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C₁-C₄)-烷基磺酰基,

并且

其中连接至5元至7元杂环基的碳原子的两个(C₁-C₆)-烷基基团连同与它们所连接的碳原子一起可形成3元至6元碳环,

R^{25} 代表卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

p代表数字0、1、2或3,

R^4 代表氢或(C₁-C₄)-烷基。

2. 权利要求1的式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物, 其中

R^1 代表氰基、5元杂环基或5元杂芳基,

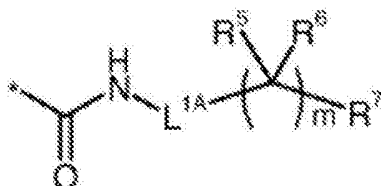
其中5元杂环基可被氧代基取代,

并且

其中5元杂芳基可被羟基取代,

或

R^1 代表下式的基团



其中

*代表连接至尿嘧啶基团的点,

m代表0或1,

L^{1A} 代表键或(C₁-C₄)-烷二基,

R^5 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R^6 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

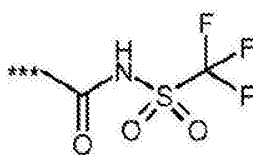
或

R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环,

R^7 代表氢、(C₁-C₄)-烷基、氰基、(C₃-C₆)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

或

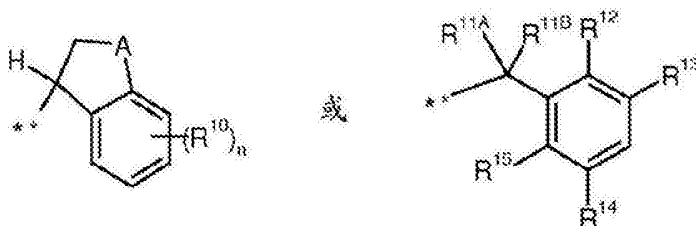
R^1 代表下式的基团



其中

***代表连接至尿嘧啶基团的点,

R^2 代表下式的基团



其中

**代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

A代表-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

n代表数字0、1或2，

R¹⁰代表氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^{11A}代表氢或氘，

R^{11B}代表氢或氘，

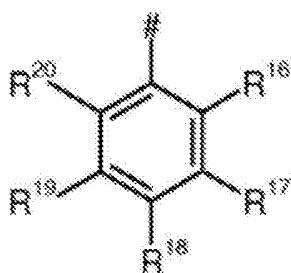
R¹²代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

R¹³代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

R¹⁴代表氢，

R¹⁵代表氢，

R³代表



其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

R¹⁶代表氢，

R¹⁷代表氢、卤素、甲氧基或乙氧基，

R¹⁸代表(C₁-C₄)-烷基、甲氧基或乙氧基，

或

R¹⁸代表5元或6元杂环基，

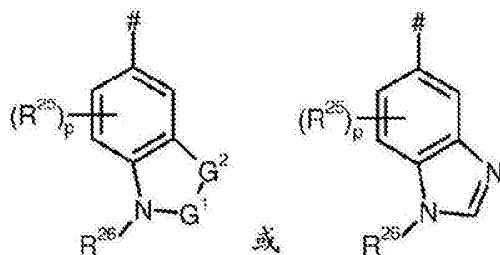
其中5元或6元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：三氟甲基、甲基和氧代基，

R¹⁹代表氢，

R²⁰代表氢，

或

R³代表下式的基团



其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

G¹代表C=O或SO₂，

G²代表CR^{27A}R^{27B}、NR²⁸、O或S，

其中

R^{27A} 代表氢、氟、(C₁-C₄)-烷基或羟基,

R^{27B} 代表氢、氟、氯、(C₁-C₄)-烷基或三氟甲基,或

R^{27A} 和 R^{27B} 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环,

R^{28} 代表氢、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基,

R^{25} 代表氟或甲基,

p代表数字0或1,

R^{26} 代表氢、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₆)-环烷基,

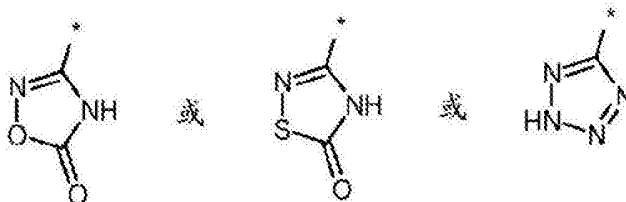
R^4 代表氢或甲基。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

R^1 代表氰基,

或

R^1 代表下式的基团

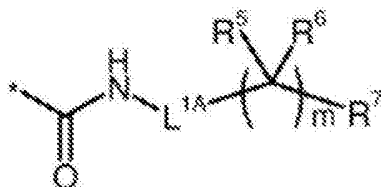


其中

*代表连接至尿嘧啶碳原子的点,

或

R^1 代表下式的基团



其中

*代表连接至尿嘧啶基团的点,

m代表0或1,

L^{1A} 代表键、甲烷二基或乙烷二基,

R^5 代表氢,

R^6 代表氢或甲基,

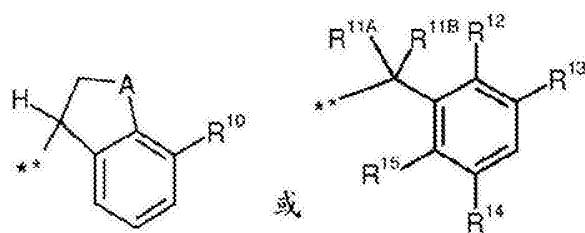
其中甲基可被羟基取代,

或

R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至5元碳环,

R^7 代表氢、氰基、羟基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基,

R^2 代表下式的基团



其中

**代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

A代表-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

R¹⁰代表氯或三氟甲基，

R^{11A}代表氢，

R^{11B}代表氢，

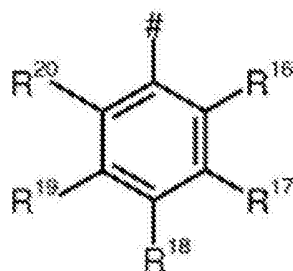
R¹²代表氯或甲基，

R¹³代表氯或三氟甲基，

R¹⁴代表氢，

R¹⁵代表氢，

R³代表



其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

R¹⁶代表氢，

R¹⁷代表氢或甲氧基，

R¹⁸代表甲氧基或乙氧基，

或

R¹⁸代表下式的基团，



其中

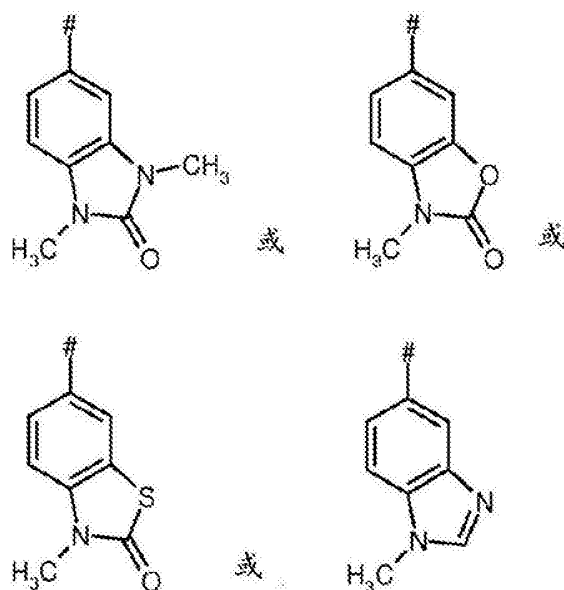
###代表连接至苯环的点，

R¹⁹代表氢，

R²⁰代表氢，

或

R³代表下式的基团



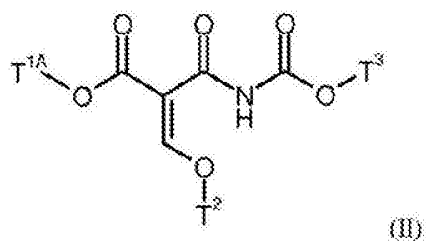
其中

#代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

R⁴代表氢。

4. 一种制备式(I)的化合物的方法，其中

[A]式(II)的化合物



其中

T^{1A}代表(C₁-C₄)-烷基，

T²代表(C₁-C₄)-烷基，

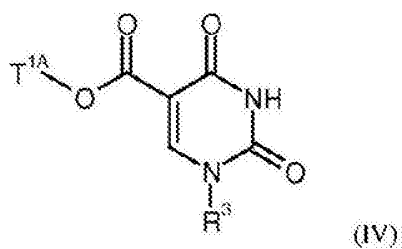
T³代表(C₁-C₄)-烷基，

在惰性溶剂中，任选地在合适的碱的存在下，与式(III)的化合物反应，

R³-NH₂ (III)

其中R³具有以上给出的含义

得到式(IV)的化合物，



其中T^{1A}和R³各自具有以上给出的含义，

然后在惰性溶剂中，在合适的碱的存在下，将其与式(V)的化合物反应，

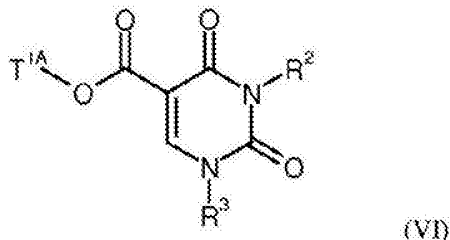
X^1-R^2 (V)

其中 R^2 具有以上给出的含义

并且

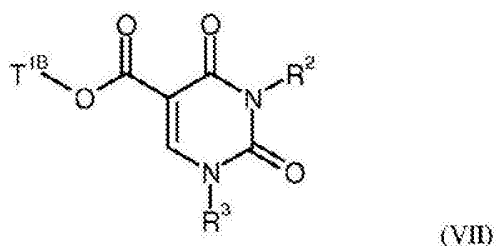
X^1 代表羟基或合适的离去基团,特别是氯、溴或碘,

得到式(VI)的化合物,



其中 T^{1A} 、 R^2 和 R^3 各自具有以上给出的含义,

然后在惰性溶剂中,在合适的酸或碱的存在下,将式(VI)的化合物水解以得到式(VII)的化合物,



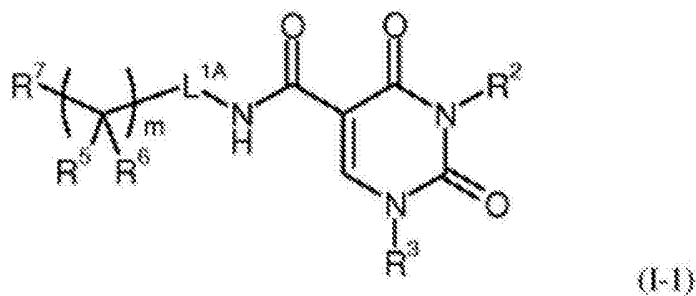
其中 T^{1B} 代表氢,并且

其中 R^2 和 R^3 各自具有以上给出的含义,

然后在惰性溶剂中,与式(VIII)的化合物



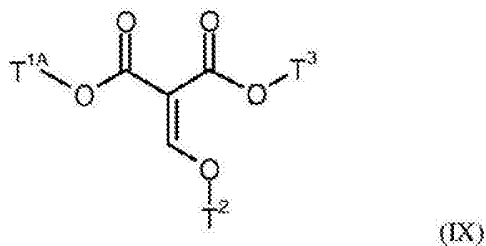
转化成式(I-1)的化合物,



其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^{1A} 和 m 各自具有以上给出的含义,

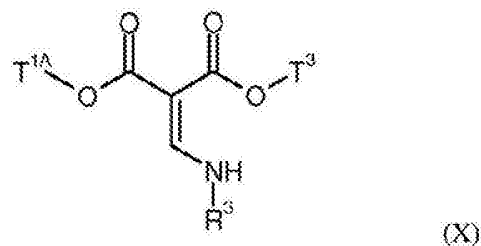
或

[B]式(IX)的化合物



其中 T^{1A} 、 T^2 和 T^3 各自具有以上所述的含义，

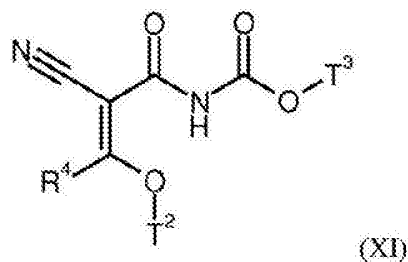
在惰性溶剂中或在没有溶剂的情况下与式(III)的化合物转化成式(X)的化合物



其中 R_3 、 T^{1A} 和 T^3 各自具有以上给出的含义，

随后在惰性溶剂中，将其与氯磺酰异氰酸酯反应得到式(IV)的化合物，随后类似于方法[A]将其转化成式(I-1)的化合物，或

[C]式(XI)的化合物



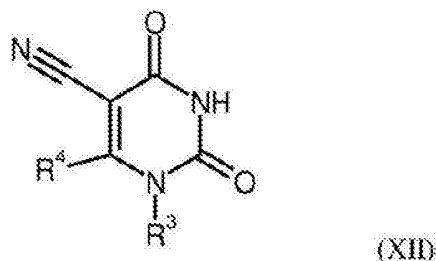
其中

T^2 代表 (C_1-C_4) -烷基，

T^3 代表 (C_1-C_4) -烷基，并且

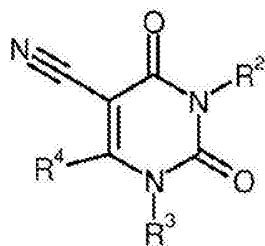
R^4 具有以上给出的含义，

在惰性溶剂中，任选地在合适的碱的存在下，与式(III)的化合物反应，得到式(XII)的化合物



其中 R^3 和 R^4 各自具有以上给出的含义，

然后通过惰性溶剂中，如果合适在合适的碱的存在下，与式(V)的化合物反应，而转化成式(I-2)的化合物

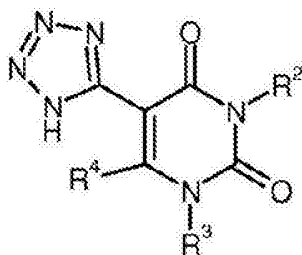


(I-2)

其中R²、R³和R⁴各自具有以上给出的含义，

或

[D]在惰性溶剂中，在催化剂的存在下，式(I-2)的化合物与叠氮化物源转化成式(I-3)的化合物

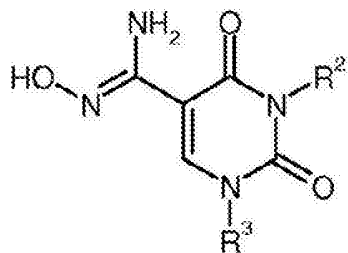


(I-3)

其中R²、R³和R⁴各自具有以上给出的含义，

或

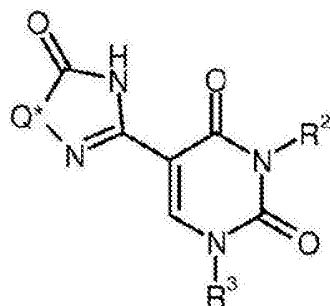
[E]式(I-2)的化合物与羟胺转化成式(XIII)的化合物



(XIII)

其中R²和R³各自具有以上给出的含义，

然后在惰性溶剂中，如果合适在碱的存在下，与羰基供体或硫代羰基供体转化得到式(I-4)的化合物



(I-4)

其中R²和R³各自具有以上给出的含义，并且其中

Q*代表氧或硫，

脱去任何保护基团和/或如果合适将式(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)的化合物与合适的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化成其溶剂合物、其盐和/或其盐的溶剂合物。

5. 权利要求1至3中任一项定义的化合物,所述化合物用于治疗 and/或预防疾病。

6. 权利要求1至3中任一项定义的化合物,所述化合物用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化病症和皮肤纤维化的方法中。

7. 权利要求1至3中任一项定义的化合物用于制备用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化病症和皮肤纤维化的药物的用途。

8. 一种药物,其包含权利要求1至3中任一项定义的化合物和一种或多种惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂。

9. 一种药物,其包含权利要求1至3中任一项定义的化合物和一种或多种选自以下的其他活性成分:钙拮抗剂、血管紧张素ATII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、 ρ -激酶抑制剂、利尿剂、激酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激物和激活物以及磷酸二酯酶抑制剂。

10. 权利要求8或9的药物,所述药物用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化病症和皮肤纤维化。

11. 一种在人和动物中治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化病症和皮肤纤维化的方法,所述方法使用有效量的至少一种权利要求1至3中任一项定义的化合物或权利要求8至10中任一项定义的药物。

作为类糜蛋白酶抑制剂的取代的尿嘧啶

[0001] 本申请涉及新的取代的尿嘧啶衍生物,其制备方法,其单独或以结合物形式用于治疗 and/或预防疾病的用途,及其用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途。

[0002] 类糜蛋白酶(chymase)是一种糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,其作为与肝素蛋白聚糖的大分子复合物存储在肥大细胞的分泌小泡中。肥大细胞被活化后,类糜蛋白酶被释放到细胞外基质中并被活化。

[0003] 活化的肥大细胞在伤口愈合和炎症过程(例如伤口纤维化、血管生成和心脏重塑(cardiac remodelling))中起着重要作用(Miyazaki等人,Pharmacol.Ther.112(2006),668-676;Shiota等人,J.Hypertens.21(2003),1823-1825)。在心力衰竭、心肌梗塞和缺血(ischaemia)的情况下,在人动脉粥样硬化斑块和腹主动脉瘤中,已观察到肥大细胞数量增加(Kovanen等人,Circulation 92(1995),1084-1088;Libby和Shi,Circulation 115(2007),2555-2558;Bacani和Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在哮喘和慢性阻塞性肺病的情况下,类糜蛋白酶-阳性肥大细胞也可以在呼吸道的血管重塑(vascular remodelling)中起重要作用。在哮喘病人的支气管内活组织检查中,已发现肥大细胞数量增加(Zanini等人,J.Allergy Clin.Immunol.120(2007),329-333)。此外,类糜蛋白酶被怀疑是许多肾脏病症(如糖尿病肾病和多囊性肾病)发生的部分原因(Huang等人,J.Am.Soc.Nephrol.14(7)(2003),1738-1747;McPherson等人,J.Am.Soc.Nephrol.15(2)(2004),493-500)。

[0004] 类糜蛋白酶主要参与心脏、动脉壁和肺中血管紧张素II的产生,而血管紧张素转化酶负责在循环系统中形成肽(Fleming I.,Circ.Res.98(2006),887-896)。此外,类糜蛋白酶裂解大量其他具有病理学意义的物质。类糜蛋白酶导致细胞外基质蛋白(如纤连蛋白、原骨胶原和玻连蛋白)的降解以及粘着斑的脱落。这使得TGF β 由其潜在形式活化和释放,TGF β 在心脏肥大和心脏纤维化的发生中起重要作用。该酶通过降解载脂蛋白和阻止胆固醇被HDL吸收而具有致动脉粥样化的作用。类糜蛋白酶的作用导致具有促炎特性的细胞因子白细胞介素1的释放和活化。此外,它有助于内皮素1的产生(Bacani和Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在患有特应性皮炎、克罗恩氏病、慢性肝炎和肝硬化以及特发性间质性肺炎的病人的活组织检查中,已发现类糜蛋白酶-阳性肥大细胞的累积(Dogrell S.A.,Expert Opin.Ther.Patents 18(2008),485-499)。

[0005] 在许多涉及动物实验的研究中已证明使用类糜蛋白酶抑制剂治疗不同疾病的可能性。类糜蛋白酶的抑制可用于治疗心肌梗塞。Jin等人(Pharmacol.Exp.Ther.309(2004),409-417)示出狗的冠状动脉结扎导致室性心律失常,促进心脏中血管紧张素II的产生,增强类糜蛋白酶活性。静脉内给予类糜蛋白酶抑制剂TY-501076降低了血浆中类糜蛋白酶活性和血管紧张素II浓度,并抑制了心律失常的发生。类糜蛋白酶抑制的积极作用在仓鼠的心肌梗塞的体内模型中得到体现。用类糜蛋白酶抑制剂BCEAB治疗所述动物降低了类糜蛋白酶活性、改进血液动力学并降低了死亡率(Jin等人,Life Sci.71(2002),437-446)。在患有心肌病的叙利亚仓鼠——其心脏中肥大细胞数量增多——中,用类糜蛋白酶抑制剂对所述动物进行口服治疗使心脏纤维化降低了50%(Takai等人,Jpn.J.Pharmacol.86(2001),

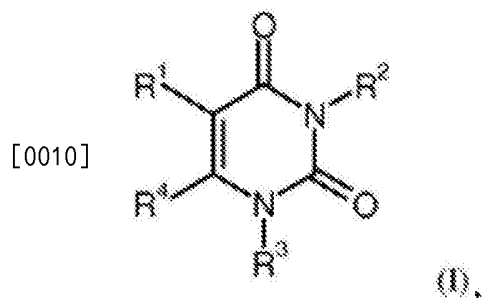
124-126)。在狗的心动过速诱导的心力衰竭模型中,用SUN-C82257进行的类糜蛋白酶抑制引起心脏中肥大细胞数量和纤维化的减少。此外,治疗后,心脏的舒张功能得到改进(Matsumoto等人,Circulation 107(2003),2555-2558)。

[0006] 因此,类糜蛋白酶的抑制构成治疗心血管病症、炎症和过敏病症以及各种纤维化病症的有效原则。

[0007] WO 2007/150011和WO 2009/049112公开了一种制备具有甘氨酸取代基的嘧啶三酮的方法。WO 2008/056257记载了作为GABA-B受体调节剂用于治疗CNS病症的三嗪二酮。WO 2008/103277公开了多种用于治疗癌症的氮杂环。WO 2009/156182记载了在细胞生长抑制的治疗期间用于抑制或减少耐药性形成的尿嘧啶衍生物。JP10195063记载了作为白三烯拮抗剂的尿嘧啶衍生物,WO 2013/074633记载了作为酪氨酸激酶AXL和c-MET的抑制剂的尿嘧啶衍生物。

[0008] 本发明的目的是提供用作类糜蛋白酶的抑制剂并且适用于治疗和/或预防病症、尤其是心血管病症的新物质。

[0009] 本发明涉及通式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物



[0011] 其中

[0012] R¹代表氰基、5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基,

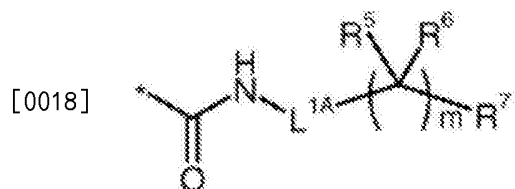
[0013] 其中5元至7元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自氧代基(oxo)、(C₁-C₄)-烷基和卤素的取代基取代,

[0014] 并且

[0015] 其中5元或6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和卤素的取代基取代,

[0016] 或

[0017] R¹代表下式的基团



[0019] 其中

[0020] *代表连接至尿嘧啶基团的点,

[0021] m代表0或1,

[0022] L¹ᵃ代表键或(C₁-C₄)-烷二基(alkanediyl),

[0023] 其中(C₁-C₄)-烷二基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲

基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基，

[0024] R⁵代表氢或(C₁-C₄)-烷基，

[0025] R⁶代表氢或(C₁-C₄)-烷基，

[0026] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基，

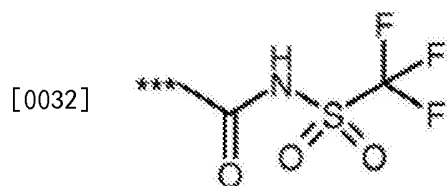
[0027] 或

[0028] R⁵和R⁶连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至7元碳环，

[0029] R⁷代表氢、氰基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

[0030] 或

[0031] R¹代表下式的基团



[0033] 其中

[0034] ***代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0035] R²代表下式的基团



[0037] 其中

[0038] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0039] A代表-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，其中##代表连接至苯环的点，

[0040] n代表数字0、1或2，

[0041] R¹⁰代表氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基，

[0042] R^{11A}代表氢或氘，

[0043] R^{11B}代表氢、氘或(C₁-C₄)-烷基，

[0044] R¹²代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基，

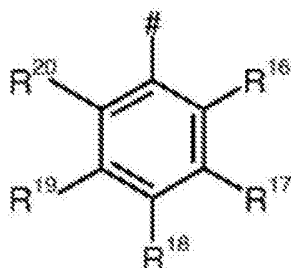
[0045] R¹³代表卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基，

[0046] R¹⁴代表氢或卤素，

[0047] R¹⁵代表氢或卤素，

[0048] R³代表

[0049]



[0050] 其中

[0051] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0052] R¹⁶代表氢，[0053] R¹⁷代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，[0054] R¹⁸代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基或-N(R²¹R²²)，[0055] 其中(C₁-C₄)-烷氧基可被彼此独立地选自以下的取代基取代：羟基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，

[0056] 其中

[0057] R²¹代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，[0058] 其中(C₁-C₄)-烷基氨基羰基可被羟基或(C₁-C₄)-烷氧基取代，[0059] R²²代表氢或(C₁-C₄)-烷基，

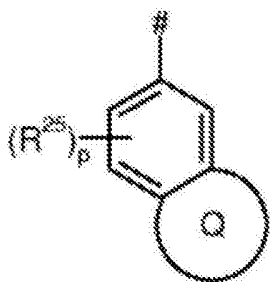
[0060] 或

[0061] R¹⁸代表4元至7元杂环基或5元至6元杂芳基，[0062] 其中4元至7元杂环基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氧代基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基，[0063] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基和-N(R²³R²⁴)，[0064] 其中R²³代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，[0065] 其中R²⁴代表氢或(C₁-C₄)-烷基，[0066] 其中5元至6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基，[0067] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基和-N(R²³R²⁴)，[0068] 其中R²³代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，[0069] 其中R²⁴代表氢或(C₁-C₄)-烷基，[0070] R¹⁹代表氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，[0071] R²⁰代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

[0072] 或

[0073] R³代表

[0074]



[0075] 其中

[0076] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0077] 环Q代表5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基，

[0078] 其中5元至7元杂环基可被1至4个独立地选自以下的取代基取代：卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、氧代基、羟基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C₁-C₄)-烷基磺酰基，

[0079] 其中5元或6元杂芳基可被1至2个彼此独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C₁-C₄)-烷基磺酰基，

[0080] 并且

[0081] 其中连接至5元至7元杂环基的碳原子的两个(C₁-C₆)-烷基基团连同与它们所连接的碳原子一起可形成3元至6元碳环，

[0082] R²⁵代表卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

[0083] p代表数字0、1、2或3，

[0084] R⁴代表氢或(C₁-C₄)-烷基。

[0085] 本发明涉及通式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物

[0086] 其中

[0087] R¹代表氰基、5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基，

[0088] 其中5元至7元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自氧代基、(C₁-C₄)-烷基和卤素的取代基取代，

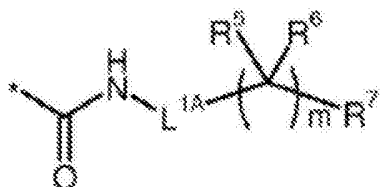
[0089] 并且

[0090] 其中5元或6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和卤素的取代基取代，

[0091] 或

[0092] R¹代表下式的基团

[0093]



[0094] 其中

[0095] *代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0096] m代表0或1，

[0097] L^{1A} 代表键或(C₁-C₄)-烷二基,

[0098] 其中(C₁-C₄)-烷二基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

[0099] R^5 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0100] R^6 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

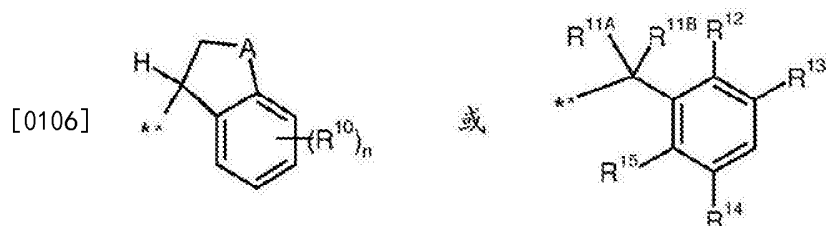
[0101] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

[0102] 或者

[0103] R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至7元碳环,

[0104] R^7 代表氢、氰基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

[0105] R^2 代表下式的基团



[0107] 其中

[0108] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0109] A代表-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-##或氧,其中##代表连接至苯环的点,

[0110] n代表数字0、1或2,

[0111] R^{10} 代表氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0112] R^{11A} 代表氢或氘,

[0113] R^{11B} 代表氢、氘或(C₁-C₄)-烷基,

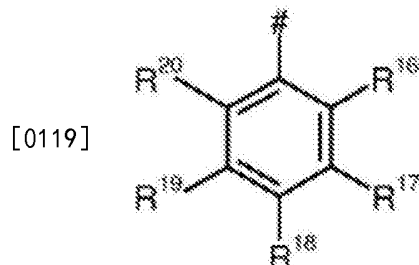
[0114] R^{12} 代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基,

[0115] R^{13} 代表卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基或三氟甲基,

[0116] R^{14} 代表氢或卤素,

[0117] R^{15} 代表氢或卤素,

[0118] R^3 代表



[0120] 其中

[0121] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0122] R^{16} 代表氢,

[0123] R^{17} 代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0124] R^{18} 代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基或-N(R²¹R²²),

[0125] 其中(C₁-C₄)-烷氧基可被彼此独立地选自以下的取代基取代:羟基、(C₁-C₄)-烷基氨基羰基、氨基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

[0126] 其中

[0127] R^{21} 代表(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基氨基羰基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

[0128] 其中(C₁-C₄)-烷基氨基羰基可被羟基或(C₁-C₄)-烷氧基取代,

[0129] R^{22} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0130] 或

[0131] R^{18} 代表4元至7元杂环基或5元至6元杂芳基,

[0132] 其中4元至7元杂环基可被1至3个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氧代基、氨基和(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

[0133] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N(R²³R²⁴),

[0134] 其中 R^{23} 代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

[0135] 其中 R^{24} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0136] 其中5元至6元杂芳基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氨基和(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

[0137] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N(R²³R²⁴),

[0138] 其中 R^{23} 代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

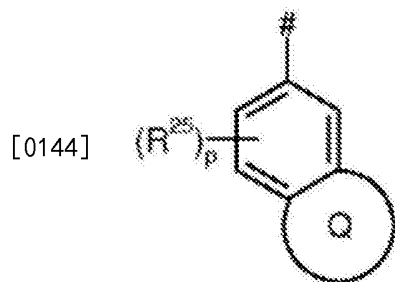
[0139] 其中 R^{24} 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0140] R^{19} 代表氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0141] R^{20} 代表氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0142] 或

[0143] R^3 代表



[0145] 其中

[0146] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0147] 环Q代表5元至7元杂环基或5元或6元杂芳基,

[0148] 其中5元至7元杂环基和5元或6元杂芳基可被1至4个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、氧代基、羟基、(C₁-C₄)-烷基氨基羰基、(C₁-C₄)-烷基氨基羰基、氨基羰基和(C₁-C₄)-烷基磺酰基,

[0149] 其中5元或6元杂芳基可被1至2个彼此独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -环烷基、羟基、 (C_1-C_4) -烷基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基和 (C_1-C_4) -烷基磺酰基，

[0150] 并且

[0151] 其中连接至5元至7元杂环基的碳原子的两个 (C_1-C_6) -烷基基团连同与它们所连接的碳原子一起可形成3元至6元碳环，

[0152] R^{25} 代表卤素、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基，

[0153] p 代表数字0、1、2或3，

[0154] R^4 代表氢或 (C_1-C_4) -烷基。

[0155] 如果包含于式(I)中的和以下提及的化合物还不是盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，则本发明的化合物是式(1)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，包含于式(1)中的和以下给出的式的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，以及包含于式(1)中的和以下作为实施方案提及的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0156] 本发明的化合物可——根据其结构——以不同的立体异构形式存在，即以构型异构体的形式存在，或——如果合适——以构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体，包括阻转异构体)的形式存在。因此，本发明包括对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。可以用已知的方法从对映异构体和/或非对映异构体的这类混合物中分离立体异构上均一的成分。

[0157] 如果本发明的化合物可以互变异构的形式存在，则本发明包括所有的互变异构形式。

[0158] 在本发明的上下文中，优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括其本身不适于药学应用但可用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐。

[0159] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0160] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐，例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)以及衍生自氮或具有1至16个碳原子的有机胺的铵盐，所述有机胺例如并优选为乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0161] 在本发明的上下文中，溶剂合物被描述为通过与溶剂分子配位而形成固态或液态络合物的本发明化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的具体形式，其中与水进行配位。在本发明的上下文中溶剂合物优选为水合物。

[0162] 此外，本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括其本身可能有生物活性或无生物活性但在其体内停留期间被转化成本发明化合物(例如通过新陈代谢或水解)的化合物。

[0163] 在本发明的上下文中，除非另有说明，取代基定义如下：

[0164] 在本发明的上下文中，烷基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。例如并优选可提及以下烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0165] 在本发明的上下文中，烷基羰基氧基为通过氧原子连接并在烷基链中带有1至4个碳原子的直链或支链烷基羰基基团。例如并优选可提及以下烷基羰基氧基：甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

[0166] 在本发明的上下文中，烷氧基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。例如并优选可提及以下烷氧基：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0167] 在本发明的上下文中，烷氧基羰基为具有1至4个碳原子和与氧连接的羰基基团的直链或支链烷氧基基团。优选在烷氧基基团中具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基羰基基团。例如并优选可提及以下烷氧基羰基：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0168] 在本发明的上下文中，烷氧基羰基氨基为具有直链或支链烷氧基羰基取代基的氨基基团，所述取代基在烷基链中具有1至4个碳原子并且通过羰基基团连接至氮原子。例如并优选可提及以下烷氧基羰基氨基：甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0169] 在本发明的上下文中，烷硫基为具有1至4个碳原子并且通过硫原子键合的直链或支链烷基基团。例如并优选可提及以下烷硫基：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、1-甲基丙硫基、正丁硫基、异丁硫基和叔丁硫基。

[0170] 在本发明的上下文中，烷基亚磺酰基为通过亚磺基团连接的具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。例如并优选可提及以下烷基亚磺酰基：甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基和叔丁基亚磺酰基。

[0171] 在本发明的上下文中，烷基磺酰基为具有1至4个碳原子并且通过磺酰基基团键合的直链或支链烷基基团。优选的实例包括：甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0172] 在本发明的上下文中，单烷基氨基为具有直链或支链烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下单烷基氨基：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和叔丁基氨基。

[0173] 在本发明的上下文中，二烷基氨基为具有两个相同或不同的直链或支链烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基各自具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下二烷基氨基：N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基、N-异丙基-N-正丙基氨基和N-叔丁基-N-甲基氨基。

[0174] 在本发明的上下文中，单烷基氨基羰基为通过羰基基团连接并具有直链或支链烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下单烷基氨基羰基：甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基和叔丁基氨基羰基。

[0175] 在本发明的上下文中，二烷基氨基羰基为通过羰基基团连接并具有两个相同或不同的直链或支链烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基各自具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下二烷基氨基羰基：N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基和N-叔丁基-N-甲基氨基羰基。

[0176] 在本发明的上下文中, 单烷基氨基羰基氨基为带有直链或支链烷基氨基羰基取代基并且通过羰基基团连接的氨基基团, 所述烷基氨基羰基取代基在烷基链中具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下单烷基氨基羰基氨基: 甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、正丙基氨基羰基氨基、异丙基氨基羰基氨基、正丁基氨基羰基氨基和叔丁基氨基羰基氨基。

[0177] 在本发明的上下文中, 二烷基氨基羰基氨基为带有直链或支链二烷基氨基羰基取代基并且通过羰基基团连接的氨基基团, 所述二烷基氨基羰基取代基在可相同或不同的烷基链中各自具有1至4个碳原子。例如并优选可提及以下二烷基氨基羰基氨基: N,N-二甲基氨基羰基氨基、N,N-二乙基氨基羰基氨基、N-乙基-N-甲基氨基羰基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基氨基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基氨基和N-叔丁基-N-甲基氨基羰基氨基。

[0178] 在本发明的上下文中, 杂环基或杂环(heterocyclus)为具有总共4至7个环原子的饱和或部分不饱和杂环, 其含有1至3个选自N、O和S的环杂原子并且通过环碳原子连接或任选通过环氮原子连接。实例包括: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、噻唑烷基、二氢噻二唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、六氢嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基和氮杂环庚烷基。优选具有1至3个环杂原子的5元或6元杂环基基团。例如并优选可提及以下杂环基或杂环: 咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、哌嗪基和吗啉基。

[0179] 在本发明的上下文中, 杂芳基为具有总共5或6个环原子的单环芳族杂环(杂芳族), 其含有最高达三个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子并通过环碳原子或通过任何环氮原子连接。实例包括: 呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基。优选具有2个或3个选自N、O和S的环杂原子的单环5元杂芳基基团, 例如噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基和噻二唑基。

[0180] 在本发明的上下文中, 卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯或氟。

[0181] 在本发明的上下文中, 氧代基团为通过双键连接至碳原子的氧原子。

[0182] 在A、R¹、R²、R³和R¹⁸可代表的基团的式中, 由符号*或**或***或#或##或###标记的线的端点不代表碳原子或CH₂基团, 而是在每种情况下与所提及的原子键合的键的一部分。

[0183] 当本发明的化合物中的基团被取代时, 所述基团可以是单取代或多取代, 除非另有说明。在本发明的上下文中, 出现大于一次的所有基团被彼此独立地定义。优选被一个或两个相同或不同的取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0184] 在本发明的上下文中, 优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物, 其中

[0185] R¹代表氰基、5元杂环基或5元杂芳基,

[0186] 其中5元杂环基可被氧代基取代,

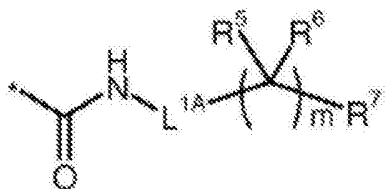
[0187] 并且

[0188] 其中5元杂芳基可被羟基取代,

[0189] 或

[0190] R¹代表下式的基团

[0191]



[0192] 其中

[0193] *代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0194] m代表0或1，

[0195] L^{1A}代表键或(C₁-C₄)-烷基二基，[0196] R⁵代表氢或(C₁-C₄)-烷基，[0197] R⁶代表氢或(C₁-C₄)-烷基，[0198] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基，

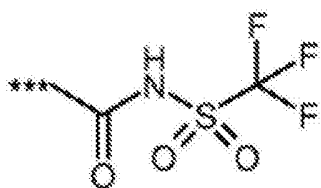
[0199] 或

[0200] R⁵和R⁶连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环，[0201] R⁷代表氢、(C₁-C₄)-烷基、氰基、(C₃-C₆)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

[0202] 或

[0203] R¹代表下式的基团

[0204]

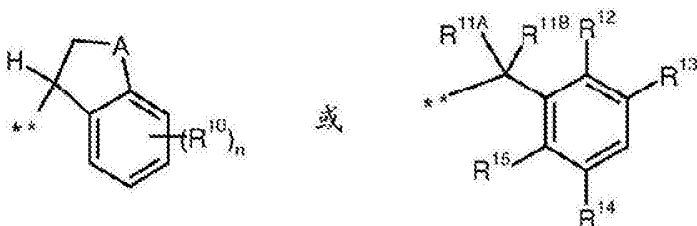


[0205] 其中

[0206] ***代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0207] R²代表下式的基团

[0208]



[0209] 其中

[0210] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0211] A代表-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

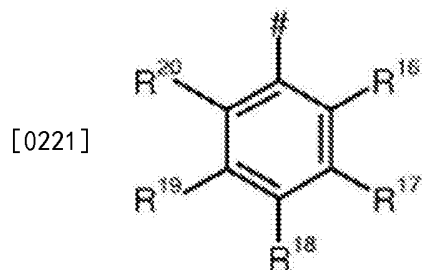
[0212] n代表数字0、1或2，

[0213] R¹⁰代表氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，[0214] R^{11A}代表氢或氘，[0215] R^{11B}代表氢或氘，[0216] R¹²代表氟、氯、甲基或三氟甲基，[0217] R¹³代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0218] R^{14} 代表氢,

[0219] R^{15} 代表氢,

[0220] R^3 代表



[0222] 其中

[0223] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0224] R^{16} 代表氢,

[0225] R^{17} 代表氢、卤素、甲氧基或乙氧基,

[0226] R^{18} 代表(C₁-C₄)-烷基、甲氧基或乙氧基,

[0227] 或

[0228] R^{18} 代表5元或6元杂环基,

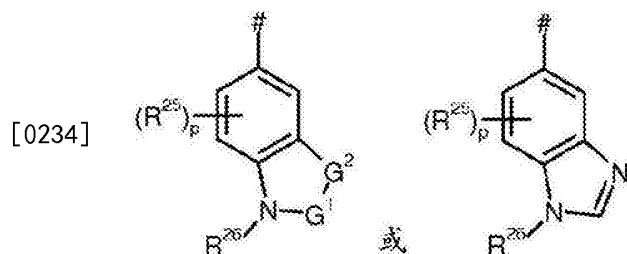
[0229] 其中5元或6元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:三氟甲基、甲基和氧代基,

[0230] R^{19} 代表氢,

[0231] R^{20} 代表氢,

[0232] 或

[0233] R^3 代表下式的基团



[0235] 其中

[0236] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0237] G^1 代表C=O或SO₂,

[0238] G^2 代表CR^{27A}R^{27B}、NR²⁸、O或S,

[0239] 其中

[0240] R^{27A} 代表氢、氟、(C₁-C₄)-烷基或羟基,

[0241] R^{27B} 代表氢、氟、氯、(C₁-C₄)-烷基或三氟甲基,

[0242] 或

[0243] R^{27A} 和 R^{27B} 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环,

[0244] R^{28} 代表氢、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基,

[0245] R^{25} 代表氟或甲基,

[0246] p代表数字0或1,

[0247] R^{26} 代表氢、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₆)-环烷基,

[0248] R^4 代表氢或甲基。

[0249] 在本发明的上下文中,优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

[0250] R^1 代表氰基、5元杂环基或5元杂芳基,

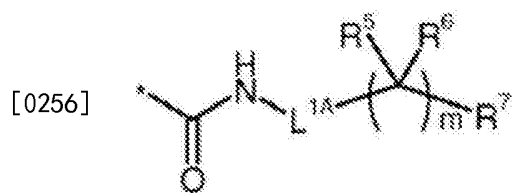
[0251] 其中5元杂环基可被氧代基取代,

[0252] 并且

[0253] 其中5元杂芳基可被羟基取代,

[0254] 或

[0255] R^1 代表下式的基团



[0257] 其中

[0258] *代表连接至尿嘧啶基团的点,

[0259] m代表0或1,

[0260] L^{1A} 代表键或(C₁-C₄)-烷二基,

[0261] R^5 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0262] R^6 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

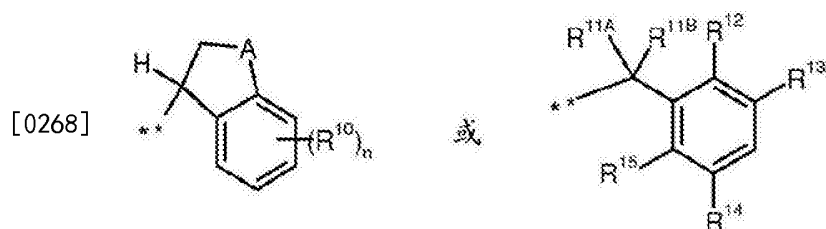
[0263] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基和(C₁-C₄)-烷氧基,

[0264] 或

[0265] R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环,

[0266] R^7 代表氢、(C₁-C₄)-烷基、氰基、(C₃-C₆)-环烷基、羟基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

[0267] R^2 代表下式的基团



[0269] 其中

[0270] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点,

[0271] A代表-CH₂-或-CH₂-CH₂-,

[0272] n代表数字0、1或2,

[0273] R^{10} 代表氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基,

[0274] R^{11A} 代表氢或氘,

[0275] R^{11B} 代表氢或氘,

[0276] R^{12} 代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

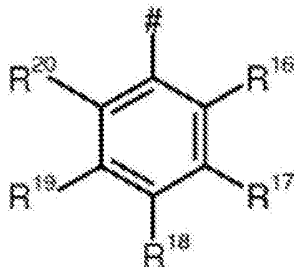
[0277] R^{13} 代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0278] R^{14} 代表氢，

[0279] R^{15} 代表氢，

[0280] R^3 代表

[0281]



[0282] 其中

[0283] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0284] R^{16} 代表氢，

[0285] R^{17} 代表氢、卤素、甲氧基或乙氧基，

[0286] R^{18} 代表(C₁-C₄)-烷基、甲氧基或乙氧基，

[0287] 或

[0288] R^{18} 代表5元或6元杂环基，

[0289] 其中5元或6元杂环基可被1个或2个彼此独立地选自以下的取代基取代：三氟甲基、甲基和氧代基，

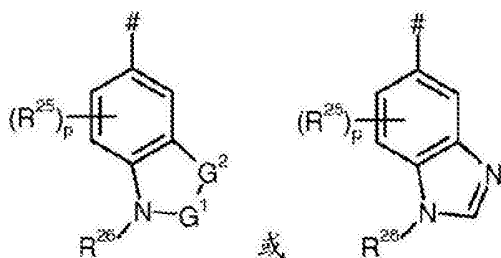
[0290] R^{19} 代表氢，

[0291] R^{20} 代表氢，

[0292] 或

[0293] R^3 代表下式的基团

[0294]



[0295] 其中

[0296] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0297] G^1 代表C=O或SO₂，

[0298] G^2 代表CR^{27A}R^{27B}、NR²⁸、O或S，

[0299] 其中

[0300] R^{27A} 代表氢、氟、(C₁-C₄)-烷基或羟基，

[0301] R^{27B} 代表氢、氟、氯、(C₁-C₄)-烷基或三氟甲基，

[0302] 或

[0303] R^{27A} 和 R^{27B} 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元碳环，

[0304] R^{28} 代表氢、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_7) -环烷基，

[0305] R^{25} 代表氟或甲基，

[0306] p 代表数字0或1，

[0307] R^{26} 代表氢、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_6) -环烷基，

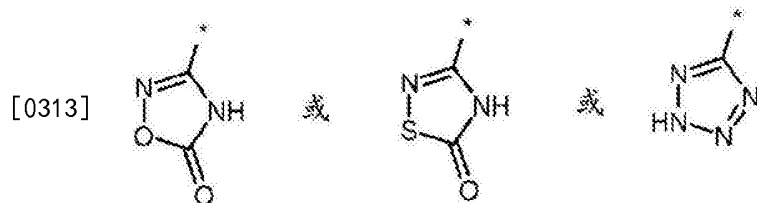
[0308] R^4 代表氢或甲基。

[0309] 在本发明的上下文中，特别优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0310] R^1 代表氰基，

[0311] 或

[0312] R^1 代表下式的基团

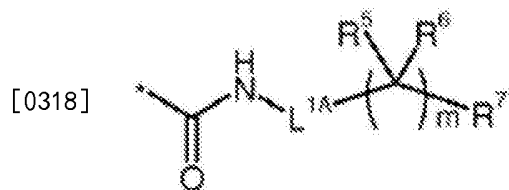


[0314] 其中

[0315] *代表连接至尿嘧啶碳原子的点，

[0316] 或

[0317] R^1 代表下式的基团



[0319] 其中

[0320] *代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0321] m 代表0或1，

[0322] L^{1A} 代表键、甲烷二基(methanediyl)或乙烷二基(ethanediyl)，

[0323] R^5 代表氢，

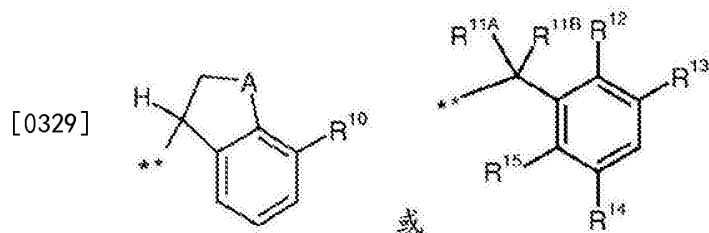
[0324] R^6 代表氢或甲基，

[0325] 其中甲基可被羟基取代，

[0326] 或

[0327] R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至5元碳环，

[0328] R^7 代表氢、氰基、羟基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基， R^2 代表下式的基团



[0330] 其中

[0331] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0332] A代表-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

[0333] R¹⁰代表氯或三氟甲基，

[0334] R^{11A}代表氢，

[0335] R^{11B}代表氢，

[0336] R¹²代表氯或甲基，

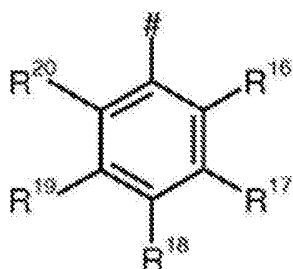
[0337] R¹³代表氯或三氟甲基，

[0338] R¹⁴代表氢，

[0339] R¹⁵代表氢，

[0340] R³代表

[0341]



[0342] 其中

[0343] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0344] R¹⁶代表氢，

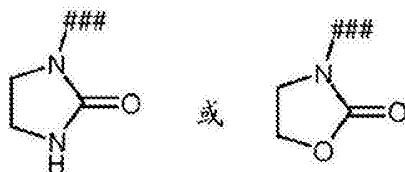
[0345] R¹⁷代表氢或甲氧基，

[0346] R¹⁸代表甲氧基或乙氧基，

[0347] 或

[0348] R¹⁸代表下式的基团，

[0349]



[0350] 其中

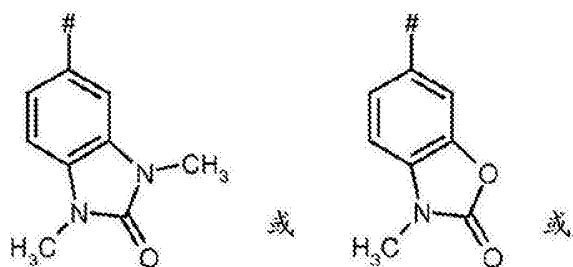
[0351] ###代表连接至苯环的点，

[0352] R¹⁹代表氢，

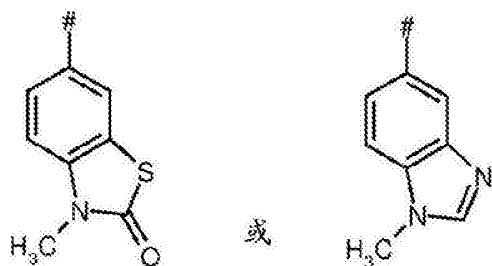
[0353] R²⁰代表氢，

[0354] 或

[0355] R³代表下式的基团



[0356]



[0357] 其中

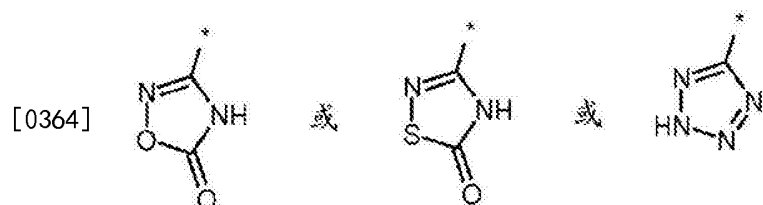
[0358] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0359] R^4 代表氢。

[0360] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0361] R^1 代表氰基。

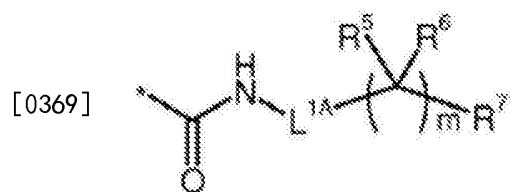
[0362] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0363] R^1 代表下式的基团

[0365] 其中

[0366] *代表连接至尿嘧啶碳原子的点。

[0367] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0368] R^1 代表下式的基团

[0370] 其中

[0371] *代表连接至尿嘧啶基团的点，

[0372] m代表0或1，

[0373] L^{1A} 代表键、甲烷二基或乙烷二基，

[0374] R^5 代表氢，

[0375] R^6 代表氢或甲基，

[0376] 其中甲基可被羟基取代，

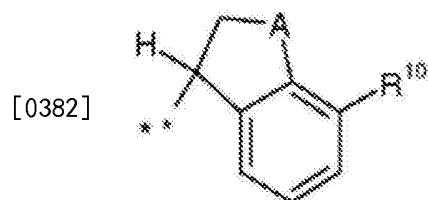
[0377] 或

[0378] R^5 和 R^6 连同与它们所连接的碳原子一起形成3元至5元碳环，

[0379] R^7 代表氢、氰基、羟基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基。

[0380] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0381] R^2 代表下式的基团



[0383] 其中

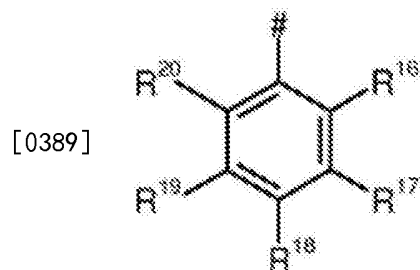
[0384] **代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

[0385] A代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ，

[0386] R^{10} 代表氯或三氟甲基。

[0387] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0388] R^3 代表



[0390] 其中

[0391] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点，

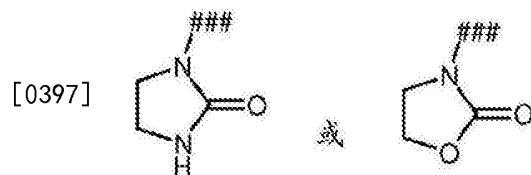
[0392] R^{16} 代表氢，

[0393] R^{17} 代表氢，

[0394] R^{18} 代表甲氧基或乙氧基，

[0395] 或

[0396] R^{18} 代表下式的基团，



[0398] 其中

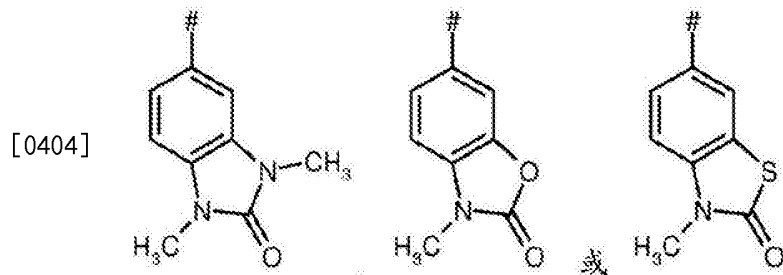
[0399] ###代表连接至苯环的点，

[0400] R^{19} 代表氢，

[0401] R^{20} 代表氢。

[0402] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0403] R^3 代表下式的基团



[0405] 其中

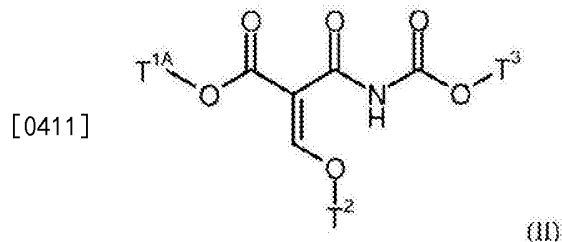
[0406] #代表连接至尿嘧啶氮原子的点。

[0407] 不论具体说明的基团的特定组合为何，在基团的特定组合或优选组合中具体说明的各个基团定义还视需要被其他组合的基团定义替代。

[0408] 非常特别优选上述优选范围的两个或多个的组合。

[0409] 本发明还提供一种制备本发明的式(I)的化合物的方法，其特征在于

[0410] [A]式(II)的化合物



[0412] 其中

[0413] T^{1A} 代表(C₁-C₄)-烷基，

[0414] T^2 代表(C₁-C₄)-烷基，

[0415] T^3 代表(C₁-C₄)-烷基，

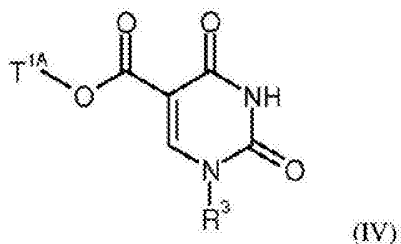
[0416] 在惰性溶剂中，任选地在合适的碱的存在下，与式(III)的化合物反应

[0418] R^3-NH_2 (III)

[0419] 其中 R^3 具有以上给出的含义，

[0420] 得到式(IV)的化合物

[0421]

[0422] 其中 T^{1A} 和 R^3 各自具有以上给出的含义,

[0423] 然后在惰性溶剂中,在合适的碱的存在下,将其与式(V)的化

[0424] 合物反应

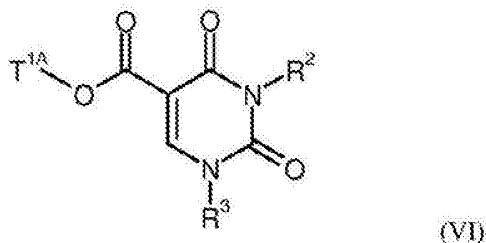
[0425] X^1-R^2 (V)[0426] 其中 R^2 具有以上给出的含义

[0427] 并且

[0428] X^1 代表羟基或合适的离去基团,特别是氯、溴或碘,

[0429] 得到式(VI)的化合物

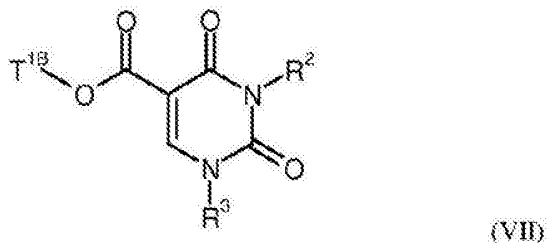
[0430]

[0431] 其中 T^{1A} 、 R^2 和 R^3 各自具有以上给出的含义,

[0432] 然后在惰性溶剂中,在合适的酸或碱的存在下,将式(VI)的化

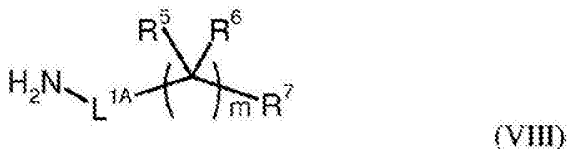
[0433] 合物水解以得到式(VII)的化合物

[0434]

[0435] 其中 T^{1B} 代表氢,并且[0436] 其中 R^2 和 R^3 各自具有以上给出的含义,

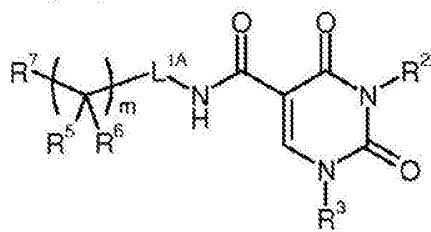
[0437] 并且随后在惰性溶剂中,与式(VIII)的化合物

[0438]



[0439] 转化成式(I-1)的化合物

[0440]



(I-1)

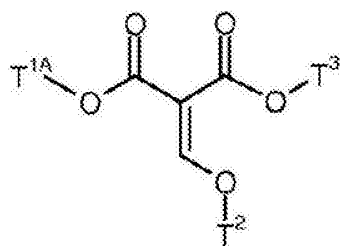
[0441] 其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^{1A} 和 m 各自具有以上给出的含

[0442] 义，

[0443] 或

[0444] [B]式(IX)的化合物

[0445]



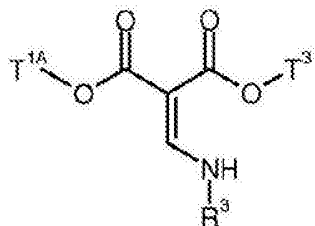
(IX)

[0446] 其中 T^{1A} 、 T^2 和 T^3 各自具有上述含义，

[0447] 在惰性溶剂中或在没有溶剂的情况下与式(III)的化合物转化

[0448] 成式(X)的化合物

[0449]



(X)

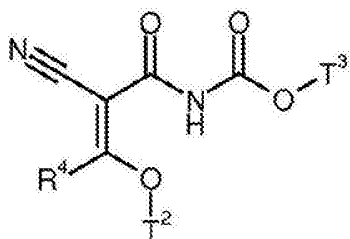
[0450] 其中 R_3 、 T^{1A} 和 T^3 各自具有以上给出的含义，

[0451] 随后在惰性溶剂中，将其与氯磺酰异氰酸酯反应得到式(IV)

[0452] 的化合物，且随后类似于方法[A]将其转化成式(I-1)的化合物，或

[0453] [C]式(XI)的化合物

[0454]



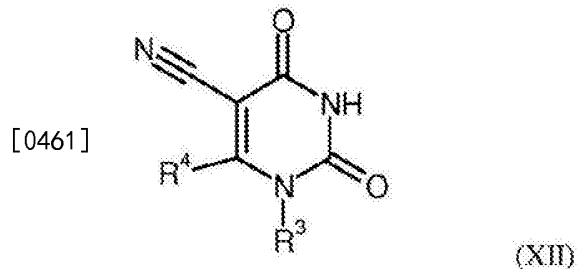
(XI)

[0455] 其中

[0456] T^2 代表 (C_1-C_4) -烷基，[0457] T^3 代表 (C_1-C_4) -烷基，并且[0458] R^4 具有以上给出的含义，

[0459] 在惰性溶剂中，任选地在合适的碱的存在下，与式(III)的化合

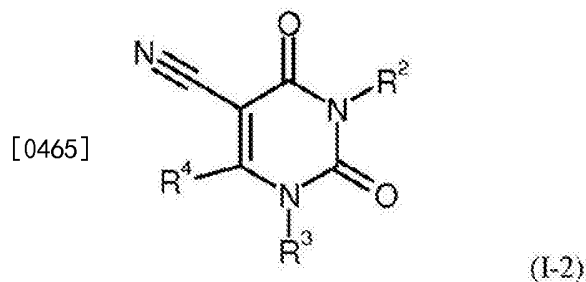
[0460] 物反应,得到式(XII)的化合物



[0462] 其中R³和R⁴各自具有以上给出的含义,

[0463] 然后通过惰性溶剂中,如果合适在合适的碱的存在下,与

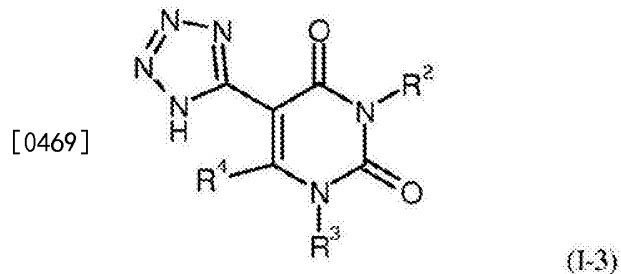
[0464] 式(V)的化合物反应而转化成式(I-2)的化合物



[0466] 其中R²、R³和R⁴各自具有以上给出的含义,

[0467] 或

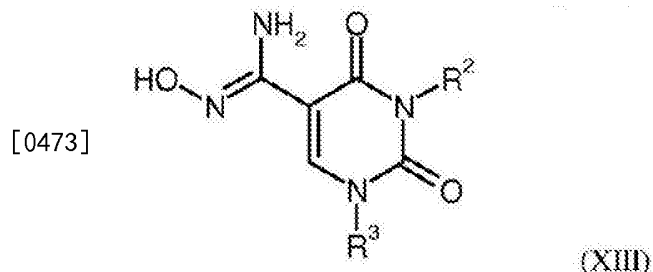
[0468] [D]在惰性溶剂中,在催化剂的存在下,将式(I-2)的化合物与叠氮化物源转化成式(I-3)的化合物



[0470] 其中R²、R³和R⁴各自具有以上给出的含义,

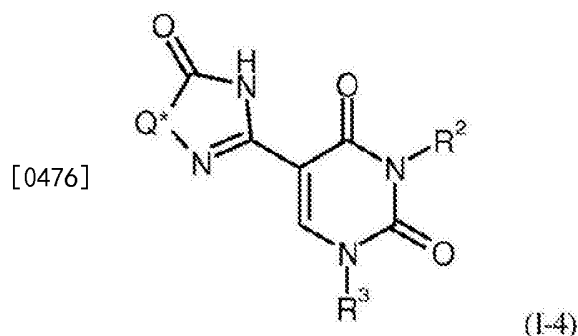
[0471] 或

[0472] [E]将式(I-2)的化合物与羟胺转化成式(XIII)的化合物



[0474] 其中R²和R³各自具有以上给出的含义,

[0475] 然后在惰性溶剂中,如果合适在碱的存在下,与羰基供体或硫代羰基供体转化得到式(I-4)的化合物



[0477] 其中 R^2 和 R^3 各自具有以上给出的含义,并且其中

[0478] Q^* 代表氧或硫,

[0479] 脱去任何保护基团和/或如果合适将式(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)的化合物用合适的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化成其溶剂合物、其盐和/或其盐的溶剂合物。

[0480] 式(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)的化合物形成了本发明的式(I)的化合物的子群。

[0481] 用于方法步骤(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)、(IX)+(III) $\rightarrow$ (X)和(XI)+(III) $\rightarrow$ (XII)的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃,如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;醇类,如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇;或其他溶剂,如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用乙醇或乙腈。

[0482] 用于方法步骤(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)和(XI)+(III) $\rightarrow$ (XII)的合适的碱为碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物,如氢化钠或氢化钾;氨基化物,如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂;或有机碱,如三乙胺、二异丙基乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(**DABCO**[®]),或膦腈碱,例如1-[N-叔丁基-P,P-二(吡咯烷-1-基)磷酰亚胺基(phosphorimidoyl)]吡咯烷或N''-叔丁基-N,N,N',N'-四甲基-N''-[三(二甲基氨基)- λ^5 -亚膦基(phosphanylidene)]磷酰亚胺三酰胺(phosphorimidetriamide)。优选乙醇钠、叔丁醇钾和三乙胺。

[0483] 在本文中碱通常以1至5mol的量、优选以1.2至3mol的量使用,基于1mol式(II)或(XI)的化合物计。不是在所有的情况下都需要碱。

[0484] 转化反应(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)、(IX)+(III) $\rightarrow$ (X)和(XI)+(III) $\rightarrow$ (XII)通常在0℃至+200℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在大气压下进行。

[0485] 如果 $X^1 = OH$,则转化反应(IV)+(V) $\rightarrow$ (VI)和(XII)+(V) $\rightarrow$ (I-2)在光延(Mitsunobu)条件下进行[参见:a)Hughes,D.L.“The Mitsunobu Reaction”Organic Reactions;John Wiley&Sons,Ltd,1992,第42卷,第335页.b)Hughes,D.L.Org.Prep.Proceed.Int.1996,28,127]。光延反应利用以下试剂进行:三苯基膦或三正丁基膦、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、二苯基(2-吡啶基)膦(Ph2P-Py)、(p-二甲基氨基苯基)二苯基膦(DAP-DP)、三(4-二甲基氨基苯基)膦(tris-DAP),以及合适的偶氮二甲酸二

烷基酯,例如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酸二叔丁酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)或4,7-二甲基-3,5,7-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮(DHTD)。优选使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。

[0486] 用于光延反应(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)的惰性溶剂为,例如,醚类,如四氢呋喃、乙醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷;或其他溶剂,如乙腈或二甲基甲酰胺(DMF)。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用THF或THF和DMF的混合物。

[0487] 光延反应(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)通常在-78℃至+180℃、优选0℃至+50℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述转化可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。

[0488] 如果X¹代表合适的离去基团,则转化反应(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)在亲核取代的条件下进行。在该情况下,用于方法步骤(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃类,如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;或其他溶剂,如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用乙腈、DMF或与二甲基甲酰胺混合的乙腈。

[0489] 用于方法步骤(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)的合适的碱为常规无机碱。其特别包括碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯,任选加入碱金属碘化物,例如碘化钾;碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物,如氢化钠或氢化钾;氨基化物如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂。优选使用带有碘化钾或氢化钠的碳酸钾。

[0490] 在本文中碱通常以1至5mol的量、优选以1.2至3mol的量使用,基于1mol式(IV)或(XII)的化合物计。

[0491] 反应(IV)+(V)→(VI)和(XII)+(V)→(I-2)通常在0℃至+100℃、优选+20℃至+80℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在大气压下进行。

[0492] 式(VI)的化合物水解得到式(VII)的化合物的反应通过在惰性溶剂中用酸或碱处理酯而进行,在使用碱的情况下,通过用酸处理将最初形成的盐转化为游离羧酸。通常,酯的水解优选用酸进行。

[0493] 用于这些反应的合适的惰性溶剂为水、乙醚、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚,或其他溶剂如乙腈、乙酸、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。也可以使用所述溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况下,优选使用水与二噁烷、四氢呋喃或乙腈的混合物。对于叔丁酯的水解,在与三氟乙酸进行反应的情况下,所使用的溶剂优选为二氯甲烷,并且在与氯化氢进行反应的情况下,优选为四氢呋喃、乙醚或二噁烷。对于其他酯在酸性条件下的水解,优选乙酸或乙酸和水的混合物。

[0494] 合适的碱为碱金属碳酸氢盐或碱土金属碳酸氢盐,如碳酸氢钠或碳酸氢钾。优选

碳酸氢钠。

[0495] 用于酯裂解的合适的酸通常为硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸或其混合物,任选地加入水。在叔丁酯的情况下,优选氯化氢或三氟乙酸,并且在甲酯和乙酯的情况下,优选与乙酸混合的盐酸,以及与乙酸和水混合的硫酸。

[0496] 酯的水解通常在0℃至180℃、优选+20℃至120℃的温度范围内进行。

[0497] 这些转化可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在每种情况下都在大气压下进行。

[0498] 用于方法步骤(XII)+(VIII)→(I-1)的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃类,如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;或其他溶剂,如丙酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)。同样可以使用所述溶剂的混合物。优选二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物。

[0499] 在方法步骤(XII)+(VIII)→(I-1)中用于形成酰胺的合适的缩合剂为,例如,碳二亚胺类,如N,N'-二乙基碳二亚胺、N,N'-二丙基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)或N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC);光气衍生物,如N,N'-羰基二咪唑(CDI);1,2-噁唑鎓化合物,如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓3-硫酸盐或2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐;酰氨基化合物,如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;或氯甲酸异丁酯、丙烷膦酸酐(T3P)、1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺、氰基膦酸二乙酯、双(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐(PyBOP)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TPTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)或O-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TCTU),任选地与其他助剂(如1-羟基苯并三唑(HOBt)或N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu))组合,以及作为碱的碱金属碳酸盐,如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠或碳酸氢钾;或有机碱,如三烷基胺,例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶或N,N-二异丙基乙胺。优选使用与N-甲基吗啉组合的TBTU,与N,N-二异丙基乙胺或1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺组合的HATU。

[0500] 缩合反应(XII)+(VIII)→(I-1)通常在-20℃至+100℃、优选0℃至+60℃的温度范围内进行。所述转化反应可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常,所述反应在大气压下进行。

[0501] 用于方法步骤(I-2)→(I-3)的叠氮化物源为,例如,三甲基甲硅烷基叠氮化物(trimethylsilyl azide)和叠氮化钠。优选使用三甲基甲硅烷基叠氮化物。通常,特别在三甲基甲硅烷基叠氮化物的情况下,叠氮化物源过量例如以1.3mol至100mol的量使用,基于1mol式(I-2)的化合物计。

[0502] 用于使用三甲基甲硅烷基叠氮化物的方法步骤(I-2)→(I-3)的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二

甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂，如氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砷、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)。也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯。如果使用叠氮化钠，则还可适当地使用水，醇类如乙醇、正丁醇、异丙醇或与所述溶剂之一的混合物。

[0503] 当使用三甲基甲硅烷基叠氮化物时，用于转化反应(I-2)→(I-3)的合适的催化剂为有机锡氧化物，优选二正丁基氧化锡。当使用叠氮化钠时，用于转化反应(I-2)→(I-3)的合适的催化剂还为路易斯酸，如溴化锌、氯化锌、硫酸铜(II)、三氯化铝或三丁基氯化锡。催化剂通常以0.01至0.3mol的量、优选以0.05至0.2mol的量使用，基于1mol式(I-2)的化合物计。

[0504] 转化反应(I-2)→(I-3)通常在20℃至+180℃、优选+80℃至+120℃的温度范围内进行，任选在微波中进行。所述反应可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常，所述反应在大气压下进行。

[0505] 用于方法步骤(I-2)→(XIII)的惰性溶剂为，例如，醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；卤代烃类，如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲亚砷、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或吡啶。也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯、DMF或DMSO。

[0506] 转化反应(I-2)→(XIII)通常在20℃至+180℃、优选+50℃至+110℃的温度范围内进行，任选在微波中进行。所述反应可在大气压、加压或减压(例如0.5至5巴)下进行。通常，所述反应在大气压下进行。

[0507] 用于转化反应(XIII)→(I-4)的羰基供体为，例如，羰基二咪唑、氯甲酸的酯如氯甲酸异丁酯、或光气衍生物如双光气或三光气。优选使用氯甲酸异丁酯。优选用作硫代羰基供体的是硫代羰基二咪唑。

[0508] 用于式(XIII)的化合物与羰基供体或硫代羰基供体的反应的惰性溶剂为，例如，醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；卤代烃类，如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲亚砷、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈或吡啶。也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯、THF或DMF。

[0509] 当使用含有氯的羰基供体如氯甲酸异丁酯时，在合适的碱的存在下进行所述反应是有利的。合适的碱为，例如，吡啶和有机碱，如三乙胺、二异丙基乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。优选吡啶。

[0510] 将式(XIII)的化合物与羰基供体或硫代羰基供体转化成相应的中间体的反应通常在0℃至80℃的温度范围内进行，优选在室温下进行。

[0511] 使来自与羰基供体的反应的中间体环化以得到噁二唑酮(oxadiazolone)的反应在大多数情况下在高温(例如室温至200℃)下进行，任选在微波中进行。在有些情况下，使用碱例如叔丁醇钾或叔丁醇钠是有利的。

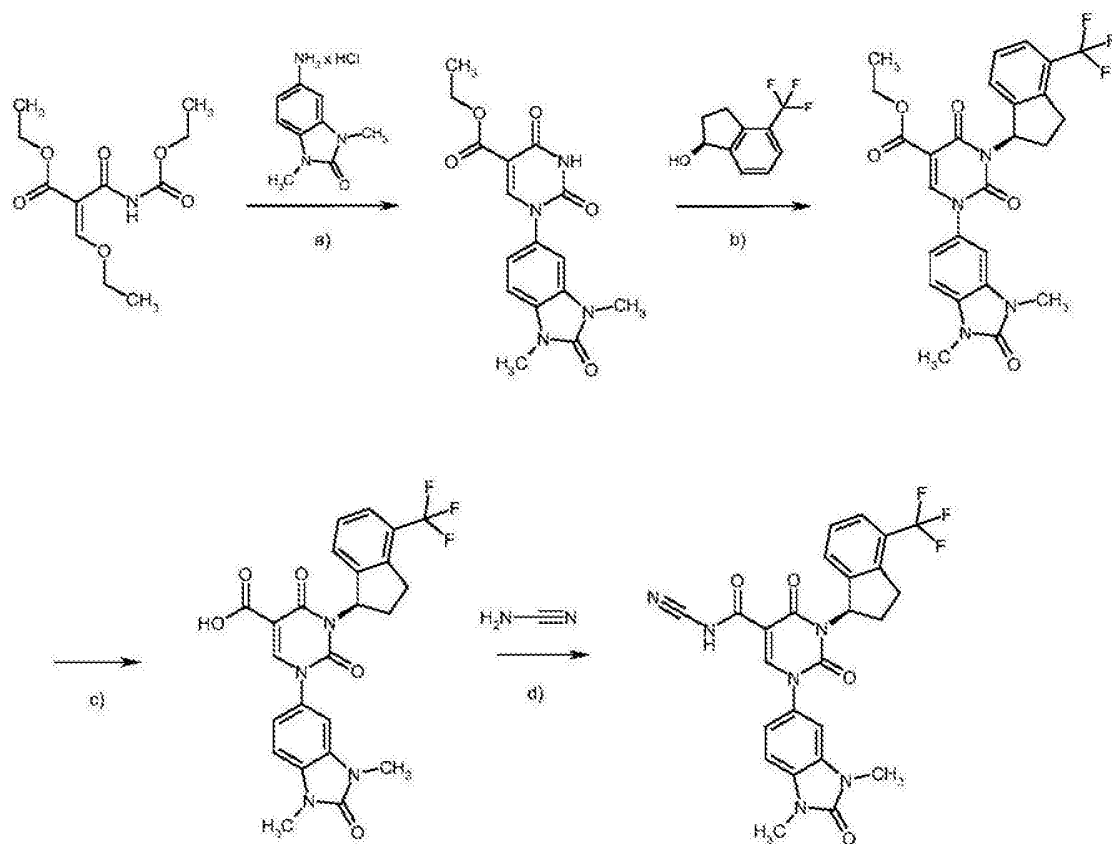
[0512] 使来自与硫代羰基供体的反应的中间体环化以得到噻二唑酮(thiadiazolone)的反应使用三氟化硼/乙醚络合物进行。合适的溶剂为醚，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚。优选THF。所述转化反应在0℃至70℃的温度范围内进行，优选在

室温下进行。

[0513] 本发明化合物的制备可通过以下合成方案举例说明：

[0514] 方案1

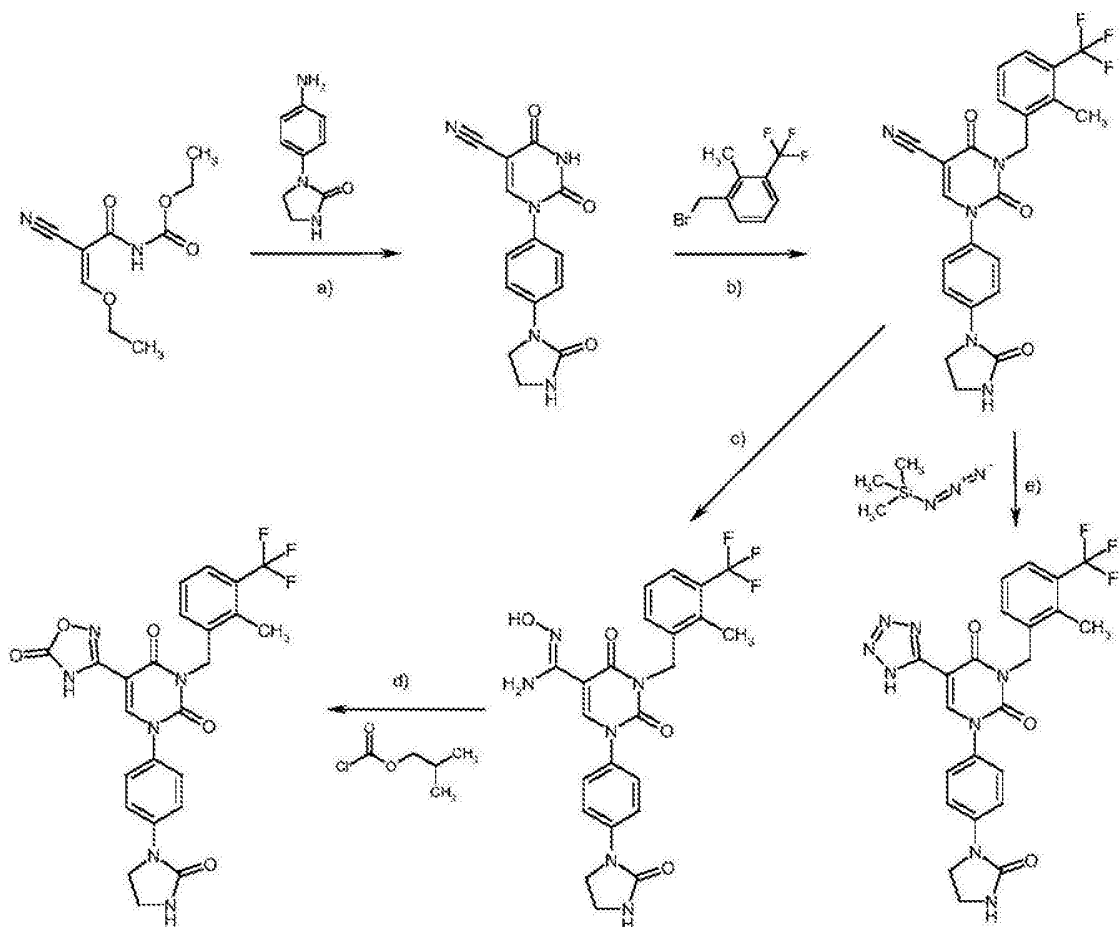
[0515]



[0516] [a]: 1. 三乙胺, 乙醇, 80°C ; 2. 叔丁醇钾, 0°C - 80°C ; b): 三苯基膦, DIAD, THF/DMF 1:1, 0°C -室温; c): 乙酸/盐酸(2:1), 120°C ; d) DCC, DMAP, 二氯甲烷, 室温]。

[0517] 方案2

[0518]



[0519] [a):乙腈180℃,微波;b):K₂CO₃,KI,乙腈,回流;c):盐酸羟胺,三乙胺,DMSO,75℃; d)1.吡啶,DMF,室温,2)乙腈,180℃,微波;e)nBu₂Sn=O,甲苯,回流]。

[0520] 式(II)、(III)、(V)、(VIII)、(IX)和(XI)的化合物是市售可得的或文献已知的,或可按与文献已知的方法类似的方法制备。

[0521] 本发明的其他化合物还可任选地由通过以上方法获得的式(I)的化合物开始通过各个取代基的官能团的转化而制备。这些转化反应如本发明实验部分所述,通过本领域技术人员已知的常规方法进行,并且包括例如以下反应:如亲核取代和亲电取代、氧化、还原、氢化、过渡金属催化的偶联反应、消除、烷基化、氨基化、酯化、酯水解、醚化、醚裂解、甲酰胺的形成和临时保护基团的引入和脱去。

[0522] 本发明的化合物具有有价值的药理学特性并可用于治疗 and/或预防人和动物的疾病。

[0523] 本发明的化合物为类糜蛋白酶抑制剂,并因此适于治疗和/或预防心血管病症、炎症性病症、过敏病症和/或纤维化病症。

[0524] 在本发明的上下文中,心血管系统病症或心血管病症应理解为意指,例如以下病症:急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、休克、动脉粥样硬化、心脏肥大、心脏纤维化、房性和室性心律失常、暂时性和缺血性发作(transitory and ischaemic attack)、中风、先兆子痫、炎症性心血管病症、外周和心血管病症、外周灌注病症、肺动脉高血压、冠状动脉和外周动脉痉挛、血栓、血栓栓塞病症;

水肿的发展,例如肺水肿、脑水肿、肾脏水肿或与心力衰竭有关的水肿;再狭窄如溶栓治疗后的再狭窄、经皮腔内血管成形术(PTA)后的再狭窄、经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)后的再狭窄、心脏移植和搭桥手术后的再狭窄;以及微血管和大血管损害(血管炎)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓、微量清蛋白尿、心肌功能不全、内皮功能紊乱、高水平的纤维蛋白原和低密度LDL、高浓度的纤溶酶原激活物/抑制剂1(PAI-1)。

[0525] 在本发明的上下文中,术语“心力衰竭”还包括更具体或更相关类型的疾病,如急性失代偿性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭(global failure)、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺损、心脏瓣膜缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、复合性心脏瓣膜缺损(combined heart valve defect)、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病型心力衰竭、酒精性心肌病、心脏储积病症(cardiac storage disorder)以及舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭。

[0526] 本发明的化合物还适于预防和/或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌异常综合征(SIADH)。

[0527] 本发明的化合物还适于治疗和/或预防肾病,特别是急性和慢性肾功能不全以及急性和慢性肾衰竭。

[0528] 在本发明的上下文中,术语“急性肾功能不全”包括肾病、肾衰竭和/或需要或不需要透析的肾功能不全的急性表现,以及潜在的或相关的肾脏病症,如肾灌注不足、透析时低血压(intradialytic hypotension)、体液不足(volume deficiency)(即脱水、失血)、休克、急性肾小球性肾炎、溶血性尿毒综合征(HUS)、血管激变(vascular catastrophe)(动脉或静脉血栓或栓塞)、胆固醇栓塞、在浆细胞瘤的情况下的急性Bence-Jones肾病、急性囊上(supravesicular)或囊下(subvesicular)流出障碍、免疫性肾脏病症如肾移植排斥、免疫复合物诱导的肾脏病症、肾小管扩张(tubular dilatation)、高磷血症和/或以需要透析为特征的急性肾脏病症,包括在肾部分切除的情况下的由强迫利尿引起的脱水、伴有恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染及淀粉样变性,以及伴有肾小球因素的系统性疾病,如风湿性-免疫系统病症,例如红斑狼疮、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病变和肾小管酸中毒,和x-射线造影剂诱导的和药物诱导的急性间质性肾脏病症。

[0529] 在本发明的上下文中,术语“慢性肾功能不全”包括肾病、肾衰竭和/或需要或不需要透析的肾功能不全的慢性表现,以及潜在的或相关的肾脏病症,如肾灌注不足、透析时低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球和肾小管蛋白尿、肾水肿、血尿、原发性肾小球性肾炎、继发性肾小球性肾炎、慢性肾小球性肾炎、膜性肾小球性肾炎、膜性增生性肾小球性肾炎、奥尔波特(Alport)综合征、肾小球硬化症、肾小管间质病症,肾病病症如原发性和先天性肾病、肾脏炎症、免疫性肾脏病症如肾移植排斥、免疫复合物诱导的肾脏病症、糖尿病和非糖尿病肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及肾病综合征,所述肾病综合征可具有下述诊断特征,例如肌酐和/或水排泄的异常减少,尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度异常升高,肾脏酶(例如谷酰基合成酶)的活性改变,尿液渗透压或尿量的改变,微量清蛋白尿的增加,大量清蛋白尿,肾小球和小动脉病变,肾小管扩张,高磷血症和/或需要透析,以及在肾细胞癌的情况下,在部分切除肾后,由强迫利尿引起的脱水、伴随恶性高血压的不

受控的血压升高、尿路梗阻和感染和淀粉样变性,以及伴随肾小球因素的系统病症,如风湿性-免疫性系统病症,例如红斑狼疮以及肾动脉狭窄、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病变和肾小管酸中毒。此外,还有x-射线造影剂诱导和药物诱导的间质性肾脏病症、代谢综合征和异常血脂症。本发明还包括本发明的化合物用于治疗和/或预防肾功能不全后遗症——例如肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)以及骨代谢和碳水化合物代谢紊乱——的用途。

[0530] 另外,本发明的化合物还适于治疗和/或预防肺动脉高血压(PAH)及其他形式的肺高血压(PH)、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺失(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如由吸烟引起的肺气肿)、囊性纤维化(CF)、急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌炎症(心肌炎)和其他自身免疫性心脏病症(心包炎、心内膜炎、心脏瓣膜炎(valvulitis)、主动脉炎、心肌病)、心源性休克、动脉瘤、败血症(SIRS)、多器官衰竭(MODS/MOF)、肾的炎症性病症、慢性肠病症(IBD、克罗恩氏病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、风湿病症、炎症性皮肤病病症和炎症性眼病症。

[0531] 本发明的化合物还可用于治疗和/或预防具有间歇或持续特征的严重程度不同的哮喘病症(顽固性哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、药物或粉尘诱导的哮喘),各种形式的支气管炎(慢性支气管炎、传染性支气管炎、嗜酸粒细胞性支气管炎),闭塞性细支气管炎、支气管扩张、肺炎、特发性间质性肺炎、农民肺和相关病症,咳嗽和感冒(慢性炎症性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻黏膜的炎症(包括药物相关的鼻炎、血管运动性鼻炎和季节变应性鼻炎,例如枯草热)和鼻息肉。

[0532] 本发明的化合物还适于治疗和/或预防内部器官——例如肺、心脏、肾、骨髓以及特别是肝——的纤维化病症,以及皮肤纤维化和纤维化眼病症。在本发明的上下文中,术语“纤维化病症”特别包括以下术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌病、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病引起的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕瘤、肥厚性瘢痕(包括手术后的肥厚性瘢痕)、痣、糖尿病性视网膜病变和增生性玻璃体视网膜病变。

[0533] 本发明的化合物还适于防治术后瘢痕,例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0534] 此外,本发明的化合物还可在美容上用于衰老和角质化的皮肤。

[0535] 另外,本发明的化合物还可用于治疗和/或预防血脂异常(高胆固醇血症、高甘油三酯血症、餐后血浆甘油三酯浓度增高、低 α 脂蛋白血症、混合型高脂血症)、肾病和神经病、癌症(皮肤癌、脑肿瘤、乳腺癌、骨髓肿瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、泌尿道癌、前列腺癌和生殖道癌,以及淋巴增殖系统中的恶性肿瘤,例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤),胃肠道和腹部病症(舌炎、牙龈炎、牙周炎、食管炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒症、腹泻、乳糖不耐受、肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、胰腺炎和胆囊炎)、皮肤病病症(过敏性皮肤病病症、牛皮癣、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎,以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝组织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红疹、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、疤痕、疣、冻伤),骨骼骨头和关节及骨骼肌肉病症(各种形式的关节炎、各种形式的关节病、硬皮病和伴随炎症或免疫成分的其他病症,例如副肿瘤综合征),本发明的化合物还可用于器官移植后的排斥反应的情况下,用于伤口愈合和血管生成,尤其用于慢性伤口的情况中。

[0536] 本发明的式(I)的化合物还适于治疗和/或预防眼科病症,例如青光眼、血压正常的青光眼、高眼压及其组合,年龄相关性黄斑变性(AMD),干燥或非渗出性AMD、潮湿或渗出性或新生血管性AMD、脉络膜的新血管形成(CNV)、视网膜脱离、糖尿病视网膜病变、视网膜色素上皮细胞(RPE)的萎缩性病变、视网膜色素上皮细胞(RPE)的肥厚性损伤、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜脉络膜的静脉阻塞、黄斑水肿、由视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿、眼睛前的血管生成,例如角膜血管生成,例如下述的角膜炎、角膜移植或角膜成形术,由缺氧(过度佩戴隐形眼镜)导致的角膜血管形成、翼状胬肉结膜、视网膜下水肿和视网膜内的水肿。

[0537] 另外,本发明的式(I)的化合物适于治疗和/或预防由于外伤性前房出血、眶周水肿、术后粘弹性保留、眼内炎症、使用皮质类固醇、瞳孔阻塞或先天性的原因导致的高眼压和小梁切除术后的眼压升高和由手术前准备引起的眼压升高。

[0538] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗 and/或预防病症、尤其是上述病症的用途。

[0539] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗 and/或预防病症、尤其是上述病症的药物的用途。

[0540] 本发明还提供本发明的化合物,其用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化病症和皮肤纤维化的方法中。

[0541] 本发明的化合物可以单独使用或——如果需要——可与其他活性成分结合使用。因此,本发明还提供药物,其包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性化合物,尤其是用于治疗 and/或预防上述病症的活性化合物。适于组合物的活性化合物的优选实例包括:

[0542] 抑制信号转导级联的化合物,例如并优选选自激酶抑制剂,尤其选自酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;

[0543] 抑制细胞外基质降解和异变(alteration)的化合物,例如并优选基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,尤其是溶基质素(stromelysin)抑制剂、胶原酶抑制剂、明胶酶抑制剂和蛋白聚糖酶抑制剂(在本文的上下文中,特别为MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)以及金属弹性蛋白酶抑制剂(MMP-12);

[0544] 阻断血清素和其受体结合的化合物,例如并优选5-HT_{2b}受体的拮抗剂;

[0545] 有机硝酸盐和NO供体,例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1、以及吸入性NO;

[0546] 不依赖NO但依赖血红素的可溶性鸟苷酸环化酶刺激物(stimulator),如尤其在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301和WO 03/095451中记载的化合物;

[0547] 不依赖NO和血红素的可溶性鸟苷酸环化酶激活物(activator),如尤其在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中记载的化合物;

[0548] 环前列腺素类似物,例如并优选伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)、曲前列环素(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol);

[0549] 抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如N,N'-二环己脒、12-(3-金刚烷-1-基脒基)十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脒;

[0550] 影响心脏能量代谢的化合物,例如并优选乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺

嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine);

[0551] 抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂,如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil);

[0552] 抗血栓药,例如并优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质;

[0553] 降血压的活性成分,例如并优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂,以及 ρ -激酶抑制剂和利尿剂;

[0554] 血管加压素受体拮抗剂,例如并优选考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050;

[0555] 支气管扩张剂,例如并优选选自 β -肾上腺素受体激动剂,如尤其是沙丁胺醇(albuterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、奥西那林(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特罗(formoterol)或沙美特罗(salmeterol),或选自抗胆碱能药物,如尤其是溴化异丙托品(ipratropium bromide);

[0556] 抗炎剂,例如并优选选自糖皮质激素(glucocorticoid),如尤其是强的松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone);和/或

[0557] 改变脂类代谢的活性化合物,例如并优选选自甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂(例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂),ACAT抑制剂,CETP抑制剂,MTP抑制剂,PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂,聚合胆汁酸吸附剂,胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0558] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与激酶抑制剂结合使用,所述激酶抑制剂例如并优选硼替佐米(bortezomib)、卡奈替尼(canertinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、洛那法尼(lonafarnib)、哌加他尼(pegaptinib)、培利替尼(pelitinib)、司马沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦度替尼(tandutinib)、替吡法尼(tipifarnib)、瓦他拉尼(vatalanib)、法舒地尔(fasudil)、氯尼达明(lonidamine)、来氟米特(leflunomide)、BMS-3354825或Y-27632。

[0559] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与血清素受体拮抗剂结合使用,所述血清素受体拮抗剂例如并优选PRX-08066。

[0560] 抗血栓形成剂优选应理解为意指选自以下的化合物:血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质。

[0561] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与血小板聚集抑制剂结合给药,所述血小板聚集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0562] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与凝血酶抑制剂结合给药,所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0563] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂结合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0564] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与Xa因子抑制剂结合给药,所述Xa因子抑制剂例如并优选利伐沙班(rivaroxaban)、DU-176b、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、mLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0565] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物结合给药。

[0566] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂(例如并优选香豆素)结合给药。

[0567] 降血压剂优选应理解为意指选自以下的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、 ρ -激酶抑制剂和利尿剂。

[0568] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂结合给药,所述钙拮抗剂例如并优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0569] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与 α -1-受体阻断剂(例如并优选哌唑嗪(prazosin))结合给药。

[0570] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与 β -受体阻断剂结合给药,所述 β -受体阻断剂例如并优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布洛洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(ceiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carateolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0571] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂结合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如并优选氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

[0572] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂结合给药,所述ACE抑制剂例如并优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或川多普利(trandopril)。

[0573] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂结合给药,所述内

皮素拮抗剂例如并优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0574] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂结合给药,所述肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[0575] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂结合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如并优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0576] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与 ρ 激酶抑制剂结合给药,所述 ρ 激酶抑制剂例如并优选法舒地尔(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A或BA-1049。

[0577] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与利尿剂(例如并优选速尿灵(furosemide))结合给药。

[0578] 脂类代谢调节剂优选应理解为意指选自以下的化合物:CETP抑制剂;甲状腺受体激动剂;胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂;ACAT抑制剂;MTP抑制剂;PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂;胆固醇吸收抑制剂;聚合胆汁酸吸附剂;胆汁酸再吸收抑制剂;脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0579] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂结合给药,所述CETP抑制剂例如并优选托塞曲匹(torcetrapib)(CP-529414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0580] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂结合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0581] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与来自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂结合给药,所述来自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选咯伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0582] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂结合给药,所述鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475。

[0583] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂结合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0584] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂结合给药,所述MTP抑制剂例如并优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0585] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂结合给药,所述PPAR- γ 激动剂例如并优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0586] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂结合给药,所述PPAR- δ 激动剂例如并优选GW 501516或BAY 68-5042。

[0587] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂结合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔

(pamaqueside)。

[0588] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂结合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他(orlistat)。

[0589] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂结合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0590] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂结合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如并优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0591] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂结合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如并优选gemcabene calcium(CI-1027)或烟酸。

[0592] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物、通常连同一种或多种惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂的药物,及其用于上述目的的用途。

[0593] 本发明的化合物可系统地和/或局部地作用。为此,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、经皮、结膜或耳途径给药,或作为植入物或支架给药。

[0594] 本发明的化合物可以适合于这些给药途径的给药形式给药。

[0595] 用于口服给药的合适的给药形式为根据现有技术起作用并且快速和/或以缓和的方式释放本发明的化合物并且含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明化合物的给药形式,所述给药形式为例如片剂(未包衣或包衣片剂,所述包衣片剂例如具有抗胃液的包衣或延迟溶解的包衣或不溶的包衣,其控制本发明化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或薄膜/糯米纸、薄膜/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶胶囊剂或软明胶胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末剂、乳剂、悬浮剂、气雾剂或溶液剂。

[0596] 肠胃外给药可避免吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、椎内或腰内途径)或包括吸收步骤(例如通过吸入、肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适于肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末剂形式的注射和输液用制剂。

[0597] 对于其他的给药途径,合适的实例为可吸入药物(包括粉雾剂、喷雾剂、气雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、薄膜/糯米纸或胶囊剂、栓剂、耳用或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性悬浮剂(洗液、振荡合剂(shaking mixture)、亲脂性悬浮剂、软膏剂、乳膏(cream)、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉剂(dusting powder)、植入物或支架。

[0598] 优选口服和肠胃外给药,尤其是口服、静脉内和吸入给药。

[0599] 本发明的化合物可转化成所提及的给药形式。这可用本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上合适的赋形剂混合来完成。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨糖醇油酸酯)、粘结剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如,无机颜料,例如氧化铁)以及矫味剂(flavour)和/或气味矫正剂(odour correctant)。

[0600] 通常,已发现有利的是,在肠胃外给药的情况下,为达到有效结果,给药量为约

0.001至1mg/kg体重,优选约0.01至0.5mg/kg体重。在口服给药的情况下,剂量为约0.01至100mg/kg体重,优选约0.01至20mg/kg体重,且最优选0.1至10mg/kg体重。

[0601] 然而,在有些情况下,可能需要偏离所述量,具体由体重、给药途径、对活性成分的个体响应、制剂的性质以及给药时间或给药间隔决定。因此,在有些情况下,小于上述最小量可能是足够的,而在其他情况下,必须超过所提及的上限。在较大量给药的情况下,可取的是将这些剂量分成一天内的几个单独的剂量。

[0602] 下文的工作实施例阐明本发明。本发明不限于所述实施例。

[0603] 除非另有说明,下文的测试和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。除非另外指出,液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据各自基于体积计。

[0604] A. 实施例

[0605] 缩写:

[0606]	Ac	乙酰基
[0607]	aq.	水性,水溶液
[0608]	br.d	宽双重峰(NMR)
[0609]	br.m	宽多重峰(NMR)
[0610]	br.s	宽单峰(NMR)
[0611]	br.t	宽三重峰(NMR)
[0612]	Ex.	实施例
[0613]	c	浓度
[0614]	cat.	催化的
[0615]	TLC	薄层色谱
[0616]	DCI	直接化学电离(在MS中)
[0617]	DCC	二环己基碳二亚胺
[0618]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0619]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0620]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0621]	DMF	二甲基甲酰胺
[0622]	DMSO	二甲亚砜
[0623]	EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0624]	ee	对映异构体过量
[0625]	eq.	当量
[0626]	ESI	电喷雾电离(在MS中)
[0627]	Et	乙基
[0628]	GC-MS	气相色谱-质谱联用
[0629]	h	小时
[0630]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0631]	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑水合物
[0632]	HPLC	高压高效液相色谱
[0633]	conc.	浓的

- [0634] LC-MS 液相色谱-质谱联用
- [0635] Me 甲基
- [0636] min 分钟
- [0637] MS 质谱
- [0638] MTBE 甲基叔丁基醚
- [0639] NMR 核磁共振光谱
- [0640] Pd/C 活性碳上的钯
- [0641] Ph 苯基
- [0642] PyBOP 苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐
- [0643] quant. 定量的(在产量中)
- [0644] quin 五重峰(NMR)
- [0645] rac 外消旋的,外消旋体
- [0646] RT 室温
- [0647] R_t 保留时间(在HPLC中)
- [0648] tBu 叔丁基
- [0649] TBTU (苯并三唑-1-基氧基)双二甲基氨基甲基鎢氟硼酸盐((benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylum fluoroborate)
- [0650] tert 叔
- [0651] TFA 三氟乙酸
- [0652] TFAA 三氟乙酸酐
- [0653] THF 四氢呋喃
- [0654] TPPO 三苯基氧化膦
- [0655] UV 紫外光谱
- [0656] v/v (溶液的)体积与体积比
- [0657] HPLC、GC-MS和LC-MS方法:
- [0658] 方法1(LC-MS):仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 $\times$ 1mm;流动相A:11水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:11乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 1.2min 5%A $\rightarrow$ 2.0min 5%A;柱温箱(oven):50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/min;UV检测:210-400nm。
- [0659] 方法2(LC-MS)仪器:具有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 $\times$ 1mm;流动相A:11水+0.5ml 50%浓度的甲酸,流动相B:11乙腈+0.5ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 0.1min 90%A $\rightarrow$ 1.5min 10%A $\rightarrow$ 2.2min 10%A;柱温箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.33ml/min;UV检测:210nm。
- [0660] 方法3(LC-MS):仪器:具有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 $\times$ 1mm;流动相A:11水+0.5ml 50%浓度的甲酸,流动相B:11乙腈+0.5ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 97%A $\rightarrow$ 0.5min 97%A $\rightarrow$ 3.2min 5%A $\rightarrow$ 4.0min 5%A;柱温箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.3ml/min;UV检测:210nm。
- [0661] 方法4(LC-MS):MS仪器类型:Waters(Micromass)Quattro Micro;HPLC仪器类型:Agilent 1100系列;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 $\times$ 4mm;流动相A:11水+0.5ml 50%浓

度的甲酸,流动相B:11乙腈+0.5ml50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 100%A→3.0min 10%A→4.0min 10%A;柱温箱:50℃;流速:2ml/min;UV检测:210nm。

[0662] 方法5(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm×30mm。流动相A:含0.1%甲酸的水,流动相B:乙腈;流速:50ml/min;梯度:0至6min:90%A/10%B;6min至27min:梯度至95%B;27min至38min 95%B;38min至39min梯度至10%B;39min至43min(结束):60%A/40%B。所述梯度可略微变化。

[0663] 方法6(制备型HPLC):如方法4,但使用Chromatorex C185 μ m,250×20mm柱。

[0664] 方法7(制备型HPLC):柱:Reposil C18 10 μ m,250×30,流速:50ml/min,在210nm处检测,流动相乙腈(A),水(B);梯度:3min10%A,27min 95%A,34min 95%A,34-38min 10%A。

[0665] 方法8(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm×30mm。流动相A:含0.1%甲酸的水,流动相B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0至4.25min:60%A/40%B;4.25至4.50min:梯度至60%B;4.50min至17min梯度至100%B;17min至19.50min 100%B;19.50min至19.75min梯度至40%B;19.75min至22min(结束):60%A/40%B。所述梯度可略微变化。

[0666] 方法9(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm×30mm。流动相A:水,流动相B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0至4.25min:50%A/50%B;4.25至4.50min:梯度至70%B;4.50min至11.5min梯度至90%B;12.00min至14.50min 100%B;14.50min至18.00min梯度至50%B(结束)。所述梯度可略微变化。

[0667] 方法10(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm×30mm。流动相A:水,流动相B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0至4.25min:70%A/30%B;4.25至4.50min:梯度至50%B;4.50min至11.5min梯度至70%B;12.00min至14.50min 100%B;14.50min至18.00min梯度至30%B(结束)。所述梯度可略微变化。

[0668] 方法11(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm×30mm。流动相A:水,流动相B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0至4.25min:60%A/40%B;4.25至4.50min:梯度至60%B;4.50min至17min梯度至100%B;17min至19.50min 100%B;19.50min至19.75min梯度至40%B;19.75min至22min(结束)60%A/40%B。

[0669] 方法12(MS;DCI NH₃):仪器:Thermo Fisher-Scientific DSQ;化学电离;反应气体NH₃;源温度:200℃;电离能70eV。

[0670] 方法13:仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m30×2mm;流动相A:11水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:11乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90%A→1.2min 5%A→2.0min 5%A;柱温箱:50℃;流速:0.60ml/min;UV检测:208-400nm。

[0671] 方法14(手性制备型HPLC):柱:Daicel Chiralpak OD-H 5 μ m,250mm×20mm;流动相:含0.2%冰醋酸的乙腈/含0.2%冰醋酸的乙醇70:30(v/v)。流速20ml/min。UV检测:210nm,室温。

[0672] 方法15(手性分析型HPLC):柱:Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m,250mm×4.6mm;流动相:含0.2%冰醋酸的乙腈/含0.2%冰醋酸的乙醇30:70(v/v)。流速1ml/min。UV检测:230nm,室温。

[0673] 方法16(手性制备型HPLC):柱:Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m,250mm×20mm;流动

相:异己烷/乙醇/三氟乙酸/水49.4:49.4:0.2:1(v/v/v/v)。流速20ml/min。UV检测:220nm, 25℃。

[0674] 方法17(手性分析型HPLC):柱:Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm $\times$ 4.6mm;流动相:异己烷/乙醇/三氟乙酸/水49.4:49.4:0.2:1(v/v/v/v)。流速20ml/min。UV检测:220nm, 30℃。

[0675] 方法18(手性制备型HPLC):柱:Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, 250mm $\times$ 20mm;流动相:异己烷/乙醇/三氟乙酸/水29.6:69.2:0.2:1(v/v/v/v)。流速20ml/min。UV检测:210nm, 25℃。

[0676] 方法19(LC-MS):MS仪器:Waters(Micromass)QM;HPLC仪器:Agilent 1100系列;柱:Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 $\times$ 50mm 3.5微米;流动相A:11水+0.01mol碳酸铵,流动相B:11乙腈;梯度:0.0min 98%A $\rightarrow$ 0.2min 98%A $\rightarrow$ 3.0min 5%A $\rightarrow$ 4.5min 5%A;柱温箱:40℃;流速:1.75ml/min;UV检测:210nm。

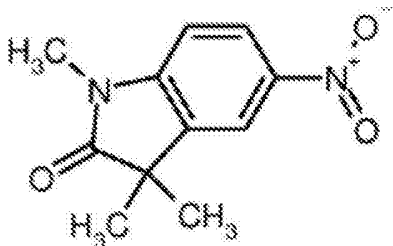
[0677] 方法20(制备型HPLC):柱:Chromatorex C18, 10 μ m, 250mm $\times$ 30mm。流动相A:水,流动相B:甲醇;流速:75ml/min;程序:0至4.25min:60%A/40%B;4.25至4.50min:梯度至60%B;4.50min至9.99min:梯度至80%B;9.99至12.40min:梯度至100%B;12.40至17.21min:100%B;17.21至17.46min:梯度至40%B;17.46至18.22min(结束):60%A/40%B。

[0678] 原料和中间体

[0679] 实施例1A

[0680] 1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0681]



[0682] 首先将2.44g(13.96mmol)1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮[制备见:Journal of Organic Chemistry, 2000, 第65卷, 24, 第8317-8325页]加入到12ml乙酸中,然后在室温下逐滴加入0.96ml(13.96mmol)硝酸(65%),并将反应混合物在室温下搅拌2周。将反应混合物加入到冰水中,并将所形成的固体抽滤出,用水洗涤并在50℃下减压干燥。得到2.32g(理论的72%)标题化合物。

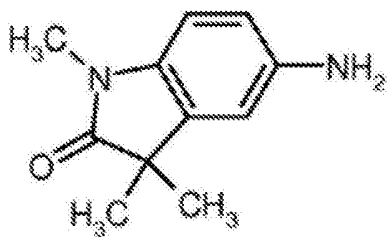
[0683] LC-MS(方法1): R_t =0.89min;MS(ESIpos): m/z =221($M+H$) $^+$ 。

[0684] 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.35(s, 6H), 3.22(s, 3H), 7.25(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.33(d, 1H)。

[0685] 实施例2A

[0686] 5-氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0687]



[0688] 首先将2.32g(10.56mmol)实施例1A的1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮加入到71.5ml乙醇中,加入330mg(0.32mmol)钯(10%于活性炭上)并将混合物在氢标准压力下氢化2天。随后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用乙醇洗涤并浓缩滤液。将残留物与少量乙醇搅拌,滤出,用少量乙醇洗涤,抽滤出并干燥。得到1.95g(理论的93%)标题化合物。

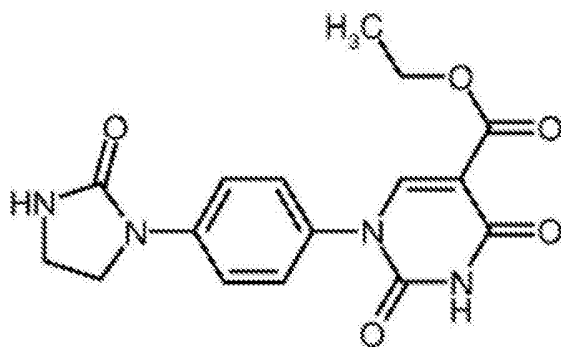
[0689] LC-MS(方法4): $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=191(M+H)^+$ 。

[0690] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.20(\text{s}, 6\text{H}), 3.04(\text{s}, 3\text{H}), 4.70-4.80(\text{m}, 2\text{H}), 6.46(\text{dd}, 1\text{H}), 6.58(\text{d}, 1\text{H}), 6.67(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0691] 实施例3A

[0692] 2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0693]



[0694] 将15.96g(61.6mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin (1972),20(7),1380-8)和12.0g(67.7mmol)1-(4-氨基苯基)咪唑烷-2-酮(制备见:P.Stabile等人,Tetrahedron Letters 2010,51(24),3232-3235)在724ml乙醇中在搅拌下加热回流两个小时。将混合物冷却至20℃,加入6.91g(61.6mmol)叔丁醇钾并将混合物在20℃下再搅拌18小时。加入1000ml水并将混合物用1N盐酸水溶液酸化至pH 3。将所形成的固体滤出,用水(200ml)、乙酸乙酯(100ml)和乙醚(100ml)洗涤,并在高真空下干燥。得到13.54g(理论的54%)标题化合物。

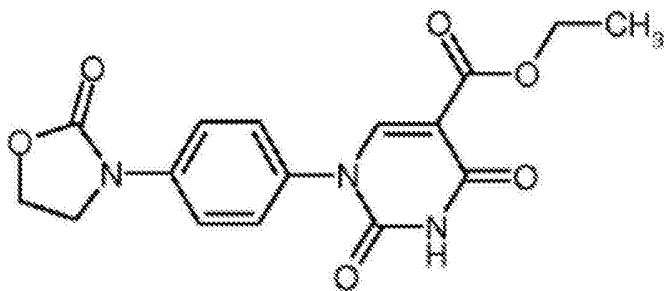
[0695] LC-MS(方法1): $R_t=0.62\text{min}$; $m/z=345(M+H)^+$ 。

[0696] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 3.44(\text{m}, 2\text{H}), 3.88(\text{m}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}), 7.65(\text{d}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 11.65(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[0697] 实施例4A

[0698] 2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0699]



[0700] 将3.02g(17mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(制备见W02010/019903,第222页,方法38;或Farmaco Sci.Ed.(1969),179)和4.0g(15.4mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin(1972),20(7),1380-8)在170ml乙醇中加热回流2h。冷却至室温后,加入1.73g(15.4mmol)叔丁醇钾,并将混合物首先在室温下搅拌过夜,然后在50℃下搅拌5h。将反应混合物倒入到1.41 L1N盐酸水溶液中并将所形成的固体通过过滤分离。将固体与乙醚搅拌,然后在高真空下干燥。得到4.2g(理论的66%,纯度92%)标题化合物。

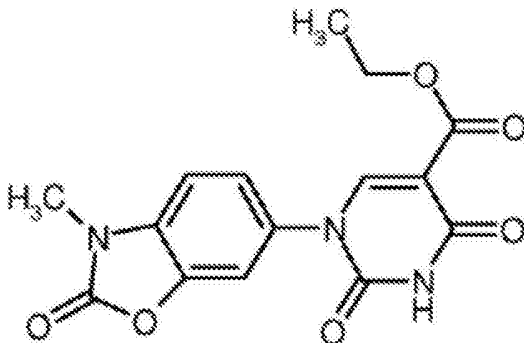
[0701] LC-MS(方法1): $R_t=0.59\text{min}$; $m/z=346(M+H)^+$ 。

[0702] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.06-4.14(\text{m}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.43-4.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H}), 11.69(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0703] 实施例5A

[0704] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0705]



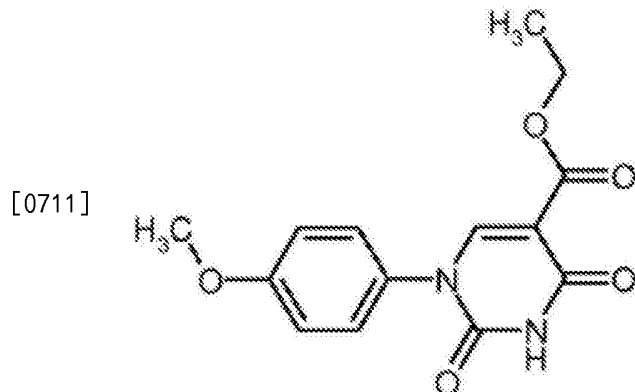
[0706] 首先将40.0g(243.7mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮加入到2.51L乙醇中,并加入63.2g(243.7mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin(1972),20(7),1380-8)。几分钟后,形成浓悬浮液。将该混合物在回流温度下加热1.5h。冷却至约60℃后,加入27.3g(243.7mmol)叔丁醇钾,并将反应混合物在回流温度下继续搅拌4.5h。将混合物冷却至约60℃,然后搅拌加入到101冷却的1N盐酸水溶液中。将固体抽滤出,用水洗涤,并在70℃的真空干燥箱中干燥过夜。得到64.0g(理论的79%)标题化合物。

[0707] ..-MS(方法1): $R_t=0.59\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=332(M+H)^+$ 。

[0708] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.38(\text{s}, 2\text{H}), 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H}), 11.69(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0709] 实施例6A

[0710] 1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



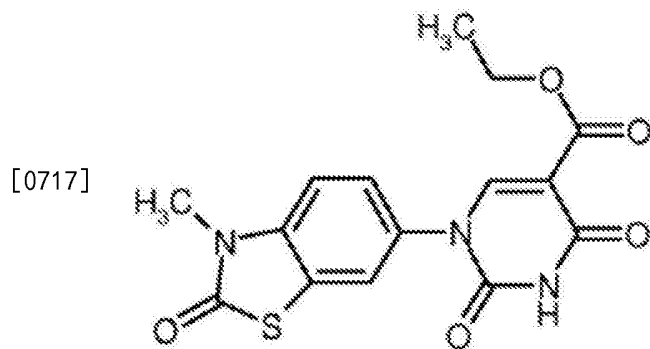
[0712] 将5.00g(17.0mmol){[(4-甲氧基苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯(根据Bioorg.Med.Chem.Lett.,16(4)1010-1013;2006制备)和2.65g(18.8mmol)氯磺酰异氰酸酯在30ml甲苯中在微波装置(CEM Discover,初始辐照功率200W,目标温度120℃)中搅拌45min。浓缩后,将粗混合物通过硅胶色谱法使用二氯甲烷/甲醇混合物(其中甲醇含量渐增(50:1-30:1-10:1))分离。在减压下浓缩并干燥适当的级分后,得到1.14g(理论的23%)目标化合物。

[0713] LC-MS(方法2): $R_t=0.86\text{min}$; $m/z=291(M+H)^+$ 。

[0714] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.01-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.38-7.44(\text{m}, 2\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H}), 11.63(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0715] 实施例7A

[0716] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



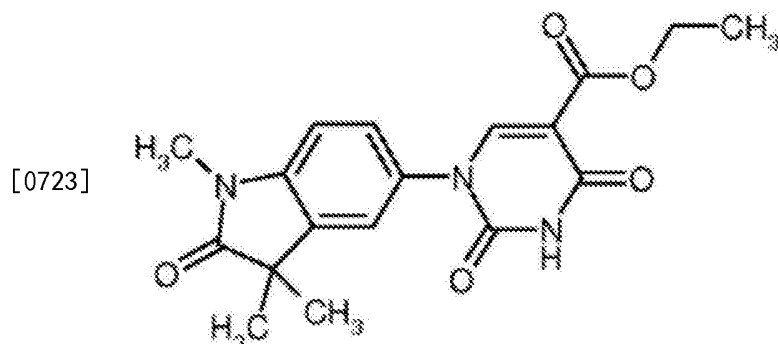
[0718] 首先将450mg(2.50mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮(J.Het.Chem.1992,29(5),1069-1076,实施例8b)和647mg(2.50mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加入到19ml乙醇中,并将混合物加热至回流2h。冷却至室温后,加入280mg(2.50mmol)叔丁醇钾,并将反应混合物在室温下继续搅拌过夜。对于后处理,将反应混合物用水稀释,并用1N盐酸水溶液酸化,将所形成的固体滤出。将固体用水和乙酸乙酯洗涤,在50℃下减压干燥过夜。得到736mg(理论的85%)目标化合物。

[0719] LC-MS(方法1): $R_t=0.70\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=348(M+H)^+$ 。

[0720] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.42-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.51-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.83-7.86(\text{m}, 1\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H}), 11.71(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0721] 实施例8A

[0722] 2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



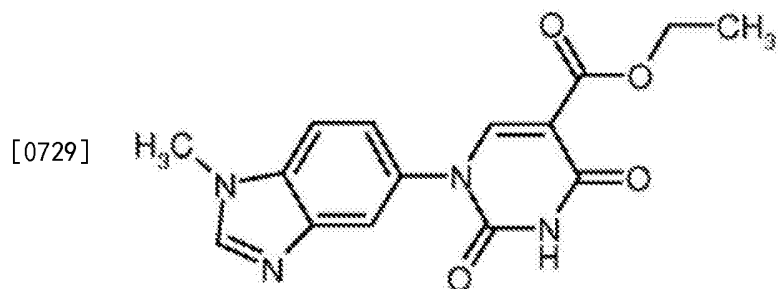
[0724] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例7A。从1.95g(10.26mmol)实施例2A的5-氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮和2.66g(10.26mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到2.84g(理论的77%)标题化合物。

[0725] LC-MS(方法4): $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=358(M+H)^+$ 。

[0726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.22(t,3H),1.29(s,6H),3.17(s,3H),4.17(q,2H),7.13(d,1H),7.40(dd,1H),7.51(d,1H),8.25(s,1H),11.65-11.71(m,1H)。

[0727] 实施例9A

[0728] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0730] 将1.76g(6.79mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和1.00g(6.79mmol)1-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺[制备见:US 2008/0090856,实施例B23]在51ml乙醇中加热至回流2h。然后,在室温下,加入0.76g(6.79mmol)叔丁醇钾并将反应混合物继续加热至回流3h。加入水,并将反应混合物用1N盐酸水溶液酸化。将水相浓缩,加入二氯甲烷/甲醇(1:1)并将所形成的固体滤出。将滤液浓缩,加入MTBE/乙酸乙酯(1:1),将所形成的固体滤出,用乙酸乙酯洗涤,然后在50℃下减压干燥。得到1.55g(理论的73%)标题化合物。

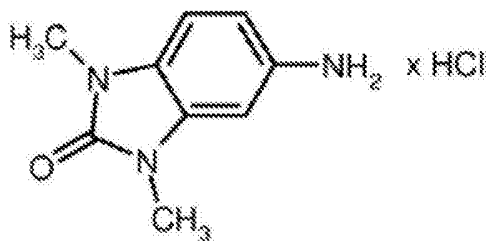
[0731] LC-MS(方法4): $R_t=1.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=315(M+H)^+$ 。

[0732] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.22(t,3H),4.03(s,3H),4.18(q,2H),7.62-7.68(m,1H),7.94-8.00(m,1H),8.00-8.03(m,1H),8.35(s,1H),9.24(br.s,1H),11.73(s,1H)。

[0733] 实施例10A

[0734] 5-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

[0735]



[0736] 在室温和氢标准压力下,将33.2g(160mmol)1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(制备:见W0 2007/120339,实施例2,第33页)在1790ml乙醇中(仅部分溶解)在8.8g钯催化剂(10%于活性碳上,用50%水润湿)的存在下氢化。转化完成后(6h),通过硅藻土过滤除去催化剂。将45ml氯化氢溶液(在二噁烷中浓度为4N)加入到滤液中,并将混合物在旋转蒸发仪上浓缩至干燥。将残留物在高真空下干燥。得到31.8g(理论的91%)标题化合物。

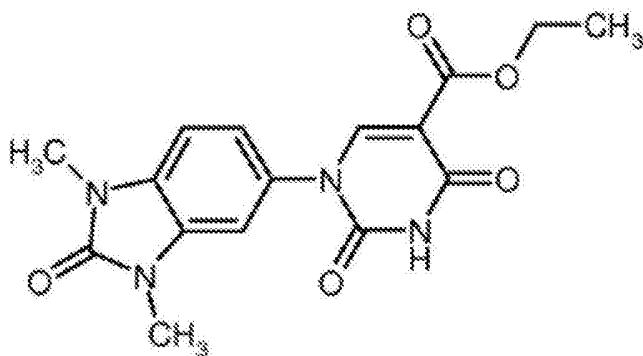
[0737] LC-MS(方法1): $R_t=0.18\text{min}$; $m/z=178(M+H)^+$ 。

[0738] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=3.33(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 7.06-7.15(\text{m}, 2\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 10.29(\text{br. s}, 3\text{H})$ 。

[0739] 实施例11A

[0740] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0741]



[0742] 首先将52.80g(247.1mmol)实施例10A的化合物和64.07g(247.1mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备见: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)加入到2l乙醇中,并加入51.7ml(370.7mmol)三乙胺。将所形成的浓悬浮液加热至回流温度1.5h,形成澄清溶液。冷却至约60℃后,加入27.73g(247.1mmol)叔丁醇钾。再次将反应混合物加热至回流温度并在此温度下继续搅拌7h。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去约一半溶剂。然后将反应混合物倒入7.5l 1N盐酸中。将所形成的固体滤出,用800ml水洗涤并在高真空下干燥。得到71.7g(理论的85%)标题化合物。

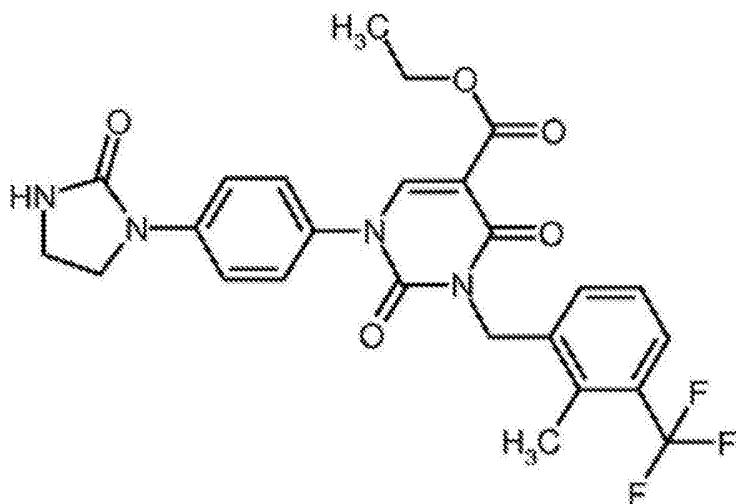
[0743] LC-MS(方法1): $R_t=0.63\text{min}$; $m/z=345(M+H)^+$ 。

[0744] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.30(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.19(\text{dd}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0745] 实施例12A

[0746] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0747]



[0748] 将400mg(1.16mmol)实施例3A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、353mg(1.39mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)溴化苄、321mg(2.32mmol)碳酸钾和193mg(1.16mmol)碘化钾在16ml乙腈中的混合物在60℃下搅拌18小时。然后将混合物冷却至20℃,并加入50ml水。将所形成的产物抽滤出,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到537mg(理论的89%)目标化合物。

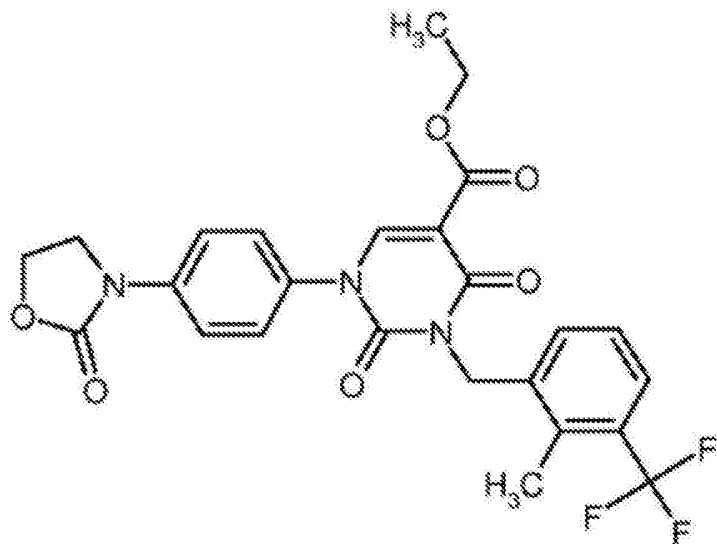
[0749] LC-MS(方法2): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=517(M+H)^+$ 。

[0750] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.30\text{--}7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0751] 实施例13A

[0752] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0753]



[0754] 由200mg(0.58mmol)实施例4A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和146.6mg(0.58mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)溴化苄类类似于实施例12A进行制备。产量:37mg(理论的12%)。

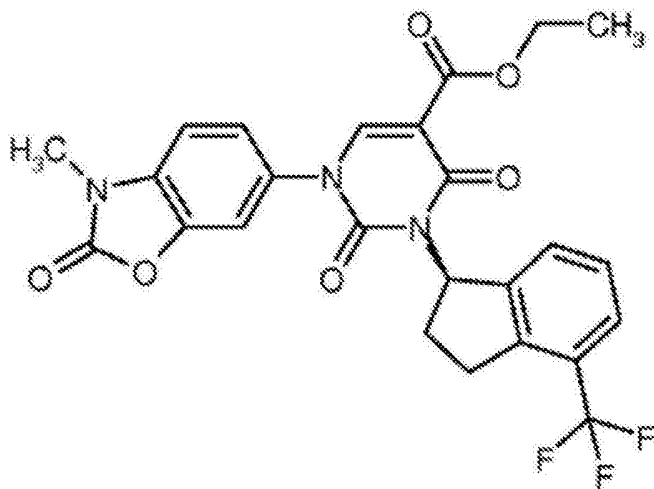
[0755] LC-MS(方法4): $R_t=2.36\text{min}$; $m/z=518(M+H)^+$ 。

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.23(t, 3H), 2.45(s, 3H), 4.10(m, 2H), 4.20(q, 2H), 4.45(m, 2H), 5.05(s, 2H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.52-7.62(m, 3H), 7.70(d, 2H), 8.41(s, 1H)。

[0757] 实施例14A

[0758] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[0759]



[0760] 在氩气下,首先将5.0g(15.1mmol)实施例5A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、6.73g(25.7mmol)三苯基膦和3.66g(18.1mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇的溶液加入到240ml DMF/THF 2:1(v/v)中并冷却至-15℃。以一定的速率缓慢地逐滴加入4.76ml(24.15mmol)偶氮二甲酸二异丙酯,使得反应混合物的温度不升至-10℃以上。在添加结束后,将混合物在-10℃下继续搅拌1h,然后升至室温并倒入1.3l水中。将混合物每次用300ml乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残留物(18g)用色谱法分两步纯化:首先使用200g硅胶柱、其中二氯甲烷/丙酮97.5:2.5作为流动相。将所得到的含有产物的级分浓缩并将残留物再次加样到200g硅胶柱。用2.5l环己烷/乙酸乙酯1:1作为流动相来洗脱其他杂质,然后将所需产物用二氯甲烷/甲醇95:5从柱上洗脱。得到3.40g(理论的44%)标题化合物,纯度为95%(NMR显示约5%乙酸乙酯)。通过将混合级分重新纯化可得到另外920mg产物。总产量:4.32g(理论的56%)。

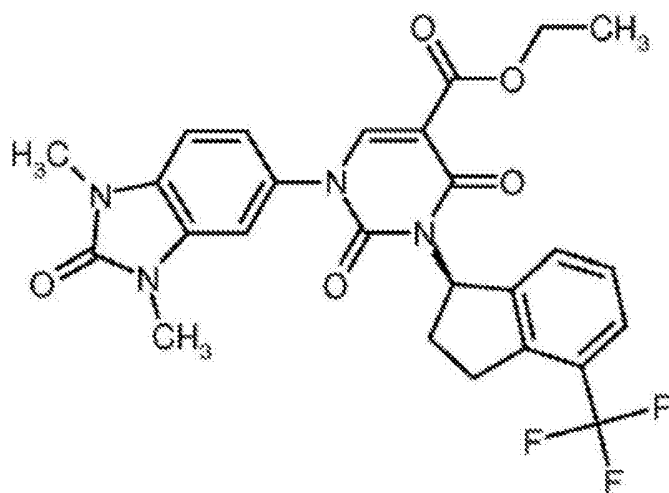
[0761] LC-MS(方法1): R_t =1.15min; m/z =516(M+H) $^+$ 。

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm]=1.31(t, 3H), 2.37-2.49(m, 1H), 2.59(dtd, 1H), 3.14(dt, 1H), 3.40(s, 3H), 3.42-3.53(m, 1H), 4.29(q, 2H), 6.54-6.68(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.49(d, 1H), 8.28(s, 1H)。

[0763] 实施例15A

[0764] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[0765]



[0766] 在氩气下,首先将3.05g(8.86mmol)实施例11A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、2.15g(10.63mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和6.97g(26.6mmol)三苯基膦加入至THF/DMF 1:1(1.71)中并冷却至-15℃。逐渐加入3.48ml(17.71mmol)偶氮二甲酸二异丙酯。随后,将反应混合物在室温下继续搅拌30min。在用冰冷却的同时,再逐滴加入0.8当量(1.39ml,6.86mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却至-40℃,加入1M盐酸,并将混合物用乙酸乙酯稀释并剧烈搅拌几分钟。将有机相分离,用1M碳酸钠溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将MTBE加到残留物中,并将混合物在室温下搅拌过夜,然后在冰浴冷却下搅拌20min。将所形成的固体抽滤出并用冷MTBE洗涤。将全部滤液浓缩并通过制备型HPLC(方法5)纯化。得到2.90g(理论的62%)标题化合物。

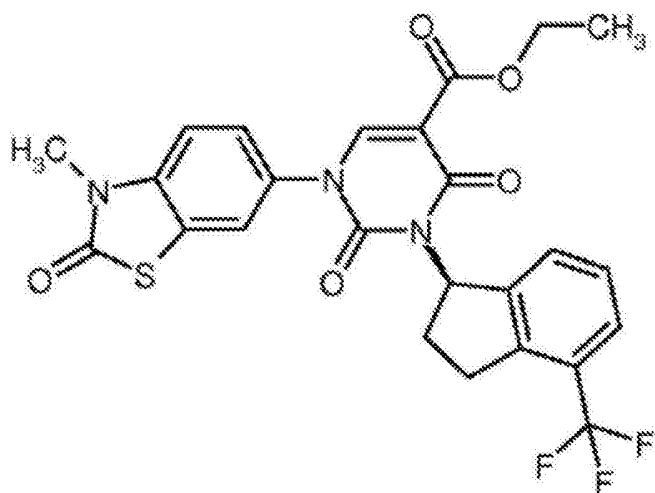
[0767] LC-MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=529(M+H)^+$ 。

[0768] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta=1.36(\text{t}, 3\text{H}), 2.42-2.55(\text{m}, 1\text{H}), 2.57-2.71(\text{m}, 1\text{H}), 3.12-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.43-3.58(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.33(\text{q}, 2\text{H}), 6.60-6.73(\text{m}, 1\text{H}), 6.99(\text{s}, 1\text{H}), 7.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.54(\text{d}, 2\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0769] 实施例16A

[0770] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[0771]



[0772] 首先将8.00g(23.03mmol)实施例7A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、5.12g(25.33mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和10.27g(39.15mmol)三苯基膦加入到317ml THF和317ml DMF中并冷却至5℃。分批加入7.25ml(36.85mmol)偶氮二甲酸二异丙酯。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1h。对于后处理,加入200ml 1N盐酸并将混合物剧烈搅拌5min。加入400ml乙酸乙酯。剧烈搅拌10分钟后,除去有机相。将水相用400ml乙酸乙酯再萃取一次。将合并的有机相用饱和碳酸钠溶液洗涤两次(每次100ml),然后用100ml饱和氯化钠溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将400ml MTBE加到残留物中,并将混合物在用冰浴冷却的同时搅拌30min。将所形成的固体抽滤出并用冷MTBE洗涤两次。浓缩合并的滤液,并将残留物通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯1:2→1:4)纯化。将如此得到的产物用乙腈重结晶并在高真空下干燥。得到6.3g(理论的50%)标题化合物。

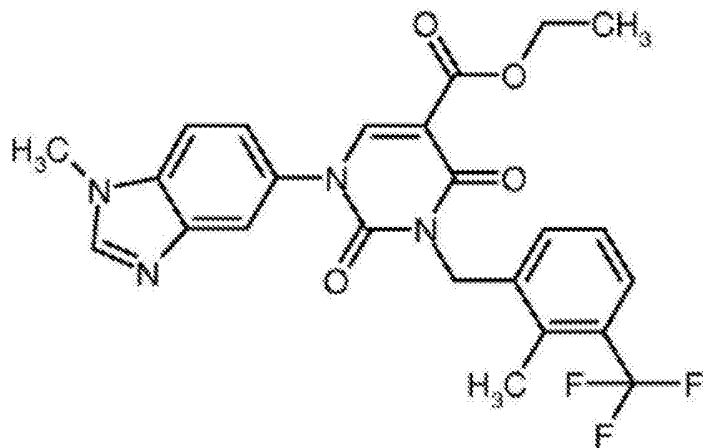
[0773] LC-MS(方法1): $R_t=1.18\text{min}$; $m/z=532(M+H)^+$ 。

[0774] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=1.31(\text{t}, 3\text{H}), 2.37\text{--}2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.53\text{--}2.65(\text{m}, 1\text{H}), 3.08\text{--}3.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.40\text{--}3.52(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.29(\text{q}, 2\text{H}), 6.56\text{--}6.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.09\text{--}7.18(\text{m}, 1\text{H}), 7.25\text{--}7.36(\text{m}, 3\text{H}), 7.44(\text{s}, 1\text{H}), 7.47\text{--}7.54(\text{m}, 1\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0775] 实施例17A

[0776] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0777]



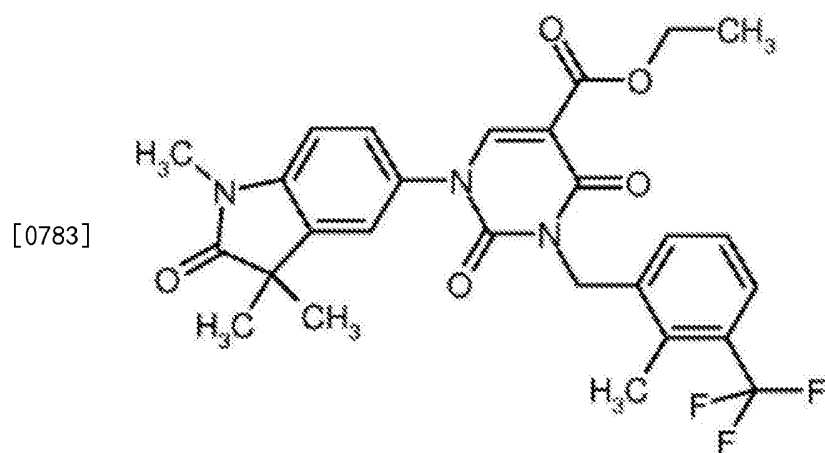
[0778] 首先将1.00g(3.18mmol)实施例9A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入到DMF(8ml)中,并加入886mg(3.50mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、879mg(6.36mmol)碳酸钾和53mg(0.32mmol)碘化钾。随后,将反应混合物在60℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温,加入水,并将沉淀物抽滤出,用水和乙醇/MTBE洗涤,并在50℃下减压干燥。得到1.06g(理论的68%)标题化合物。

[0779] LC-MS(方法1): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=487(M+H)^+$ 。

[0780] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.89(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.32-7.46(\text{m}, 3\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 7.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.33(\text{s}, 1\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0781] 实施例18A

[0782] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0784] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例17A。从500mg(1.39mmol)实施例8A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和389mg(1.53mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到571mg(理论的77%)标题化合物。

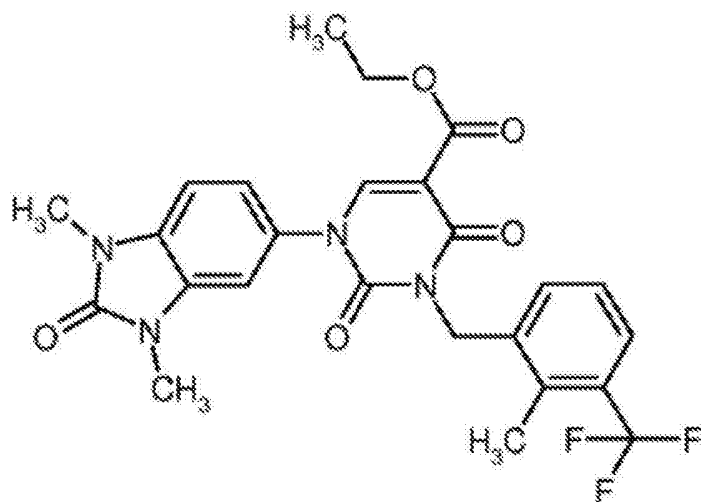
[0785] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=530(M+H)^+$ 。

[0786] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.29(\text{s}, 6\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.18(\text{s}, 3\text{H}), 3.30(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.15(\text{d}, 1\text{H}), 7.34-7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.44-7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.53-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.58-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0787] 实施例19A

[0788] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0789]



[0790] 向14.95g(43.42mmol)实施例3A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于DMF(200ml)的溶液中加入12.00g(86.84mmol)碳酸钾、12.09g(47.76mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)溴化苄和0.721g(4.34mmol)碘化钾,并将反应混合物在80℃下搅拌3h。随后,将混合物冷却至室温,加入水并滤出所形成的沉淀物。将固体依次用水和MTBE洗涤,并在50℃下减压干燥。得到21.04g(理论的94%)标题化合物。

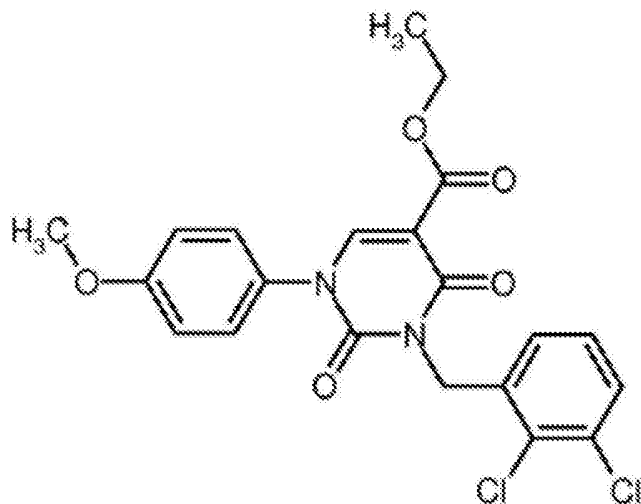
[0791] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=517(M+H)^+$ 。

[0792] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.32-7.43(\text{m}, 3\text{H}), 7.58-7.62(\text{m}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0793] 实施例20A

[0794] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0795]



[0796] 将95mg(0.69mmol)碳酸钾和91mg(0.38mmol)2,3-二氯溴化苄加入到100mg(0.34mmol)于乙腈中的实施例6A的1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯中,并将反应混合物在60℃下搅拌过夜。浓缩混合物并将残留物通过500mg硅胶、使用比例为2:1的环己烷/乙酸乙酯过滤纯化。浓缩洗脱物并减压干燥后,得到137mg(理论

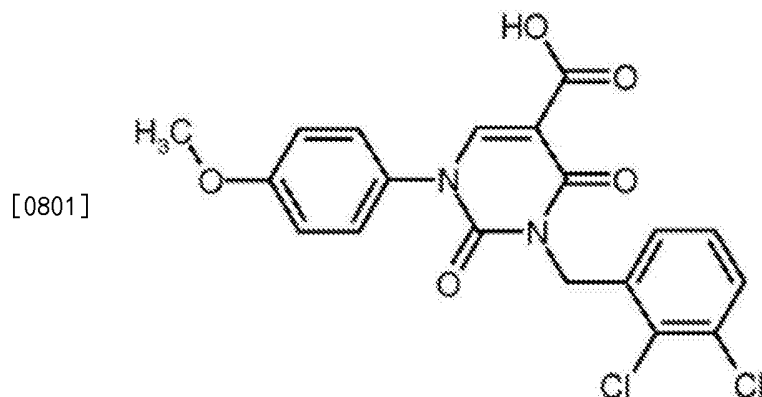
的88%)目标化合物。

[0797] LC-MS(方法1): $R_t=1.19\text{min}$; $m/z=449(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0798] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.04-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0799] 实施例21A

[0800] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



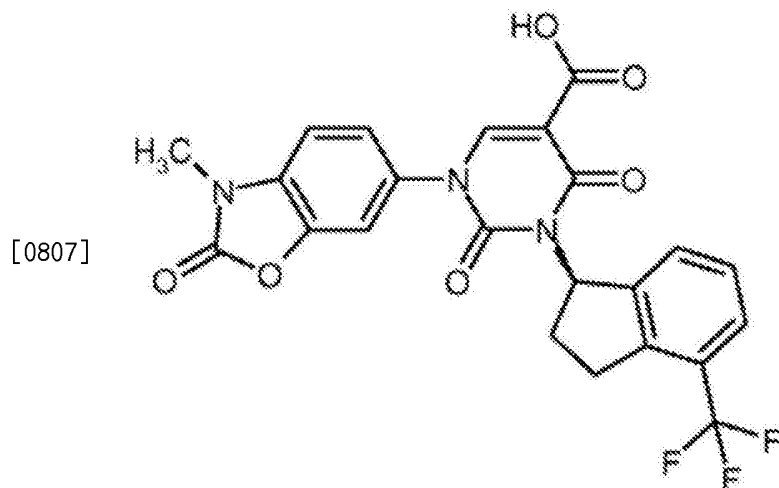
[0802] 将135mg(0.30mmol)实施例20A的3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在2.0ml乙酸和1.0ml浓盐酸的混合物中在110℃下搅拌过夜。在减压下,将反应混合物浓缩至约三分之一,加入水后,将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。得到61mg(理论的48%)目标化合物。

[0803] LC-MS(方法2): $R_t=1.28\text{min}$; $m/z=421(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0804] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.03-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.24(\text{dd}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[0805] 实施例22A

[0806] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)



[0808] 将3.40g(6.60mmol)实施例14A的化合物在44ml冰醋酸和22ml浓盐酸中在回流温度下搅拌1h。稍微冷却后(约60℃),将混合物在减压条件下充分浓缩。将50ml异丙醇加入到无定型残留物中并将混合物加热至回流15min,在此过程中有固体形成。然后将悬浮液冷却

至10℃并随后抽滤出固体。将固体用异丙醇洗涤两次(每次15ml),抽滤出并在HV下干燥。得到2.53g(理论的79%)标题化合物。

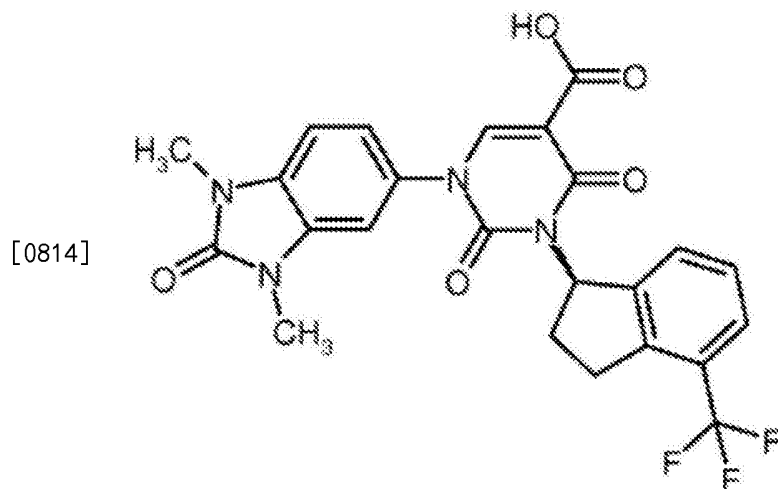
[0809] LC-MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$; $m/z=488(M+H)^+$ 。

[0810] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.40\text{--}2.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.59\text{--}2.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.12\text{--}3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.44\text{--}3.56(\text{m}, 1\text{H}), 6.58\text{--}6.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.04\text{--}7.11(\text{m}, 1\text{H}), 7.15\text{--}7.21(\text{m}, 1\text{H}), 7.24(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.29\text{--}7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.53(\text{s}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 12.39(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0811] 比旋光度 $\alpha_D^{20}=+135.3^\circ$ (甲醇, $c=0.43$)。

[0812] 实施例23A

[0813] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)



[0815] 将4.20g(7.79mmol)实施例15A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯与40ml冰醋酸和20ml浓盐酸在回流温度下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,然后用300ml水稀释。将所形成的固体抽滤出,用少量的水洗涤并在HV下干燥。将如此得到的固体与45ml甲苯搅拌。开始固体完全溶解,但几分钟后形成结晶固体。将混合物冷却至0℃并在此温度下搅拌30min。随后,将固体滤出,用5ml甲苯洗涤并在HV下干燥。得到3.17g(理论的81%)标题化合物。

[0816] LC-MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=501(M+H)^+$ 。

[0817] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.38\text{--}2.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.46\text{--}2.60(\text{m}, 1\text{H} \text{ 部分被 DMSO 信号覆盖}), 3.10(\text{dt}, 1\text{H}), 3.23\text{--}3.35(\text{m}, 1\text{H} \text{ 部分被 DMSO 信号覆盖}), 3.31(\text{s}, 4\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 6.36\text{--}6.60(\text{m}, 1\text{H}), 7.12\text{--}7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.31\text{--}7.43(\text{m}, 2\text{H}), 7.48\text{--}7.58(\text{m}, 2\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

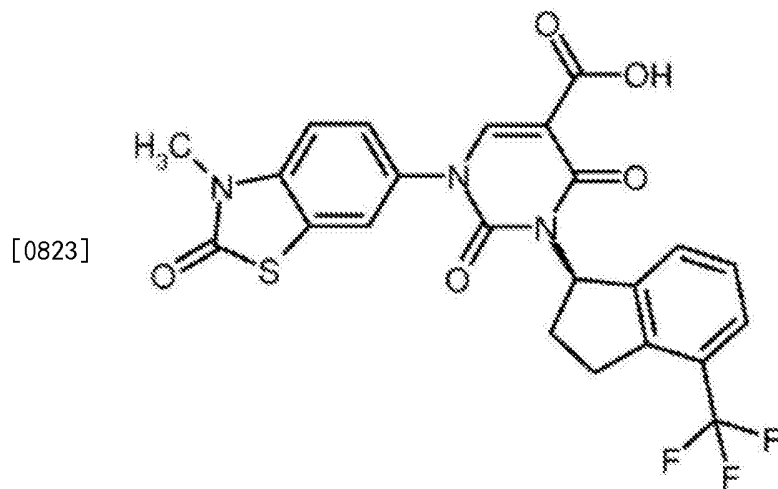
[0818] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.42\text{--}2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.60\text{--}2.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.11\text{--}3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{s}, 3\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.45\text{--}3.55(\text{m}, 1\text{H}), 6.59\text{--}6.71(\text{m}, 1\text{H}), 6.94(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.04(\text{s}, 2\text{H}), 7.28\text{--}7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.54(\text{d}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 12.45(\text{br. S}, 1\text{H})$ 。

[0819] 在一个类似的实验中,可以分离出纯度为99%的级分。对于这个批次,测量的比旋光度为:

[0820] 比旋光度: $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$, (甲醇, $c = 0.405\text{g}/100\text{ml}$)。

[0821] 实施例24A

[0822] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)



[0824] 将6.20g(11.3mmol)实施例16A的化合物在150ml冰醋酸/浓盐酸2:1中加热至120℃(浴温度),持续1h。冷却至室温后,将反应混合物倒入1l冰水中。将所形成的产物抽滤出。将固体与乙醚搅拌,再次抽滤出并在HV下干燥。得到5.04g(理论的88%)标题化合物。

[0825] LC-MS(方法1): $R_t = 1.14\text{min}$; $m/z = 504(M+H)^+$ 。

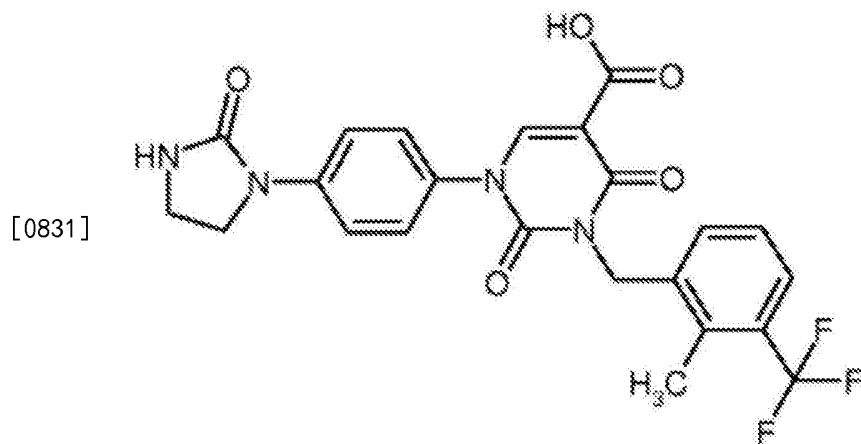
[0826] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): $\delta[\text{ppm}] = 2.39\text{--}2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.60\text{--}2.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.12\text{--}3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.42\text{--}3.56(\text{m}, 4\text{H}), 6.58\text{--}6.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.15(\text{d}, 1\text{H}), 7.26\text{--}7.38(\text{m}, 3\text{H}), 7.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.50\text{--}7.58(\text{m}, 1\text{H}), 8.55(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0827] 对于其他批次的标题化合物(其通过类似方法制备),收集了以下的其他分析数据:

[0828] $\alpha_D^{20}[\text{氯仿}, c = 0.365] = +148.6^\circ$ 。

[0829] 实施例25A

[0830] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[0832] 将532mg(1.03mmol)实施例12A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯溶解于14ml冰醋酸和7ml

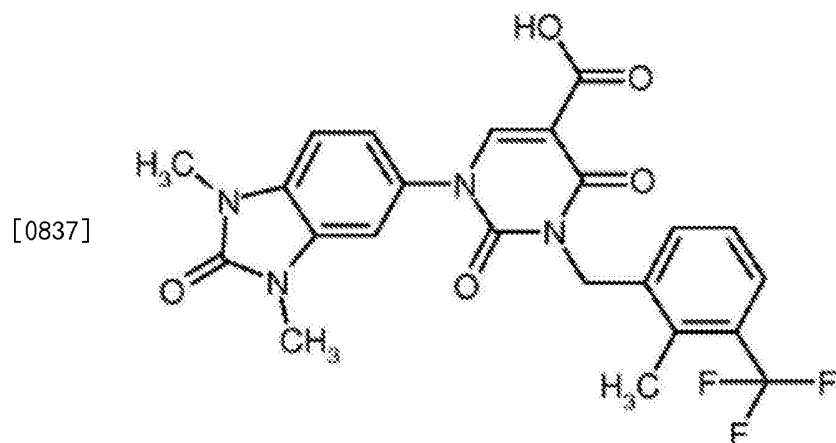
浓盐酸中,并将混合物在60℃下搅拌。在HPLC确定反应完全转化(反应时间5.5小时)后,将混合物用30ml水稀释,并将所形成的沉淀物抽滤出。然后将混合物用制备型HPLC(方法11)纯化。在减压条件下浓缩含有产物的级分后,得到338mg(理论的66%)产物。

[0833] LC-MS(方法4): $R_t=2.19\text{min}$; $m/z=489(M+H)^+$ 。

[0834] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.44(\text{m}, 2\text{H}), 3.9(\text{m}, 2\text{H}), 5.1(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.65(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0835] 实施例26A

[0836] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[0838] 首先将5.60g(10.84mmol)实施例19A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入到78ml冰醋酸和39ml浓盐酸中并在120℃下搅拌1h。随后,将水加入到已冷却至室温的混合物中,并将沉淀物抽滤出。将固体依次用水和MTBE洗涤,然后在50℃下减压干燥。得到5.11g(理论的96%)标题化合物。

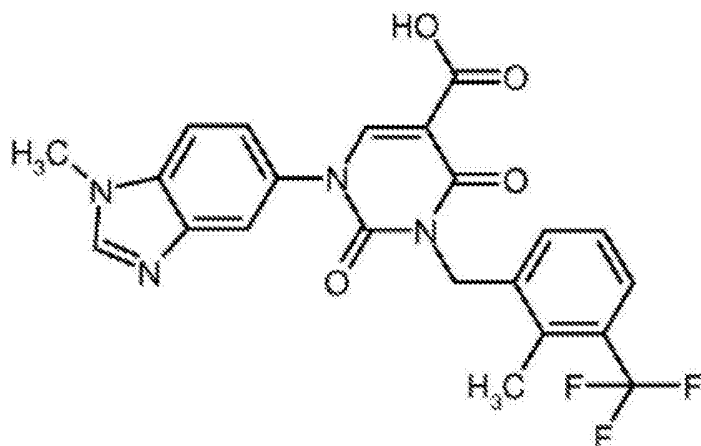
[0839] LC-MS(方法1): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=489(M+H)^+$ 。

[0840] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.22-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.33-7.43(\text{m}, 3\text{H}), 7.59-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0841] 实施例27A

[0842] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[0843]



[0844] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例26A。从170mg(0.35mmol)实施例77的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到124mg(理论的77%)标题化合物。

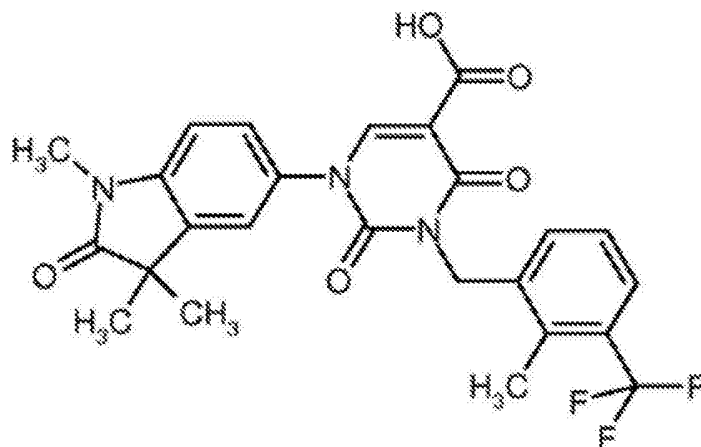
[0845] LC-MS(方法1): $R_t=0.90\text{min}$; $m/z=459(M+H)^+$ 。

[0846] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.89(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.33-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.41-7.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.59-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 7.86-7.89(\text{m}, 1\text{H}), 8.33(\text{s}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0847] 实施例28A

[0848] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[0849]



[0850] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例26A。从200mg(0.38mmol)实施例53的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到153mg(理论的80%)标题化合物。

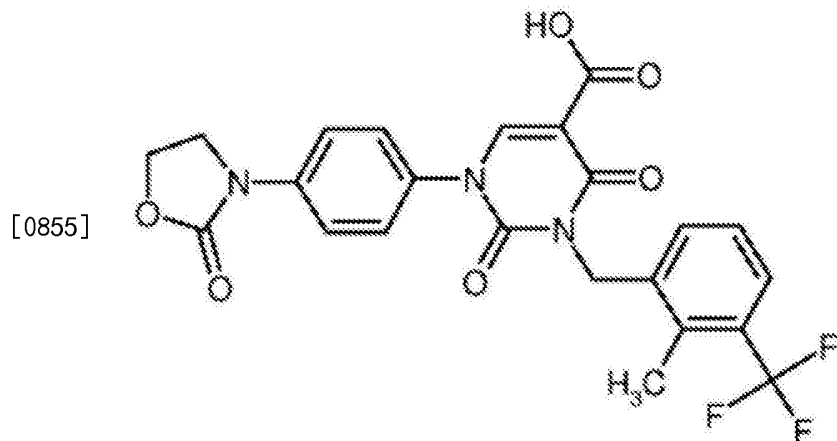
[0851] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=502(M+H)^+$ 。

[0852] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.29(\text{s}, 6\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.17(\text{s}, 3\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.15(\text{d}, 1\text{H}), 7.32-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{dd}, 1\text{H}), 7.54(\text{d}, 1\text{H}), 7.58-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0853] 实施例29A

[0854] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)

苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



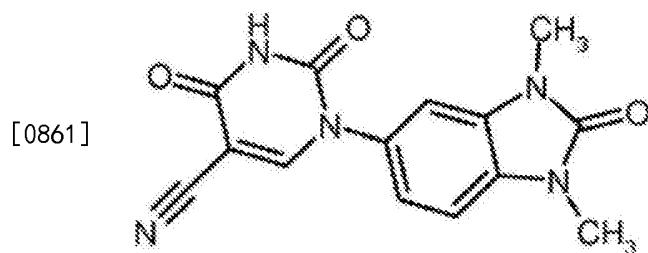
[0856] 由37mg(0.07mmol)实施例13A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯类似于实施例25A进行制备和纯化。产量:15mg(理论的42%)。

[0857] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=490(M+H)^+$ 。

[0858] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.49(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.47(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 1\text{H}), 7.51-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 12.7(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0859] 实施例30A

[0860] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈



[0862] 将1.00g(4.71mmol)(2-氰基-3-乙氧基丙-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯(制备见: Senda, Shigeo, Hirota, Kosaku, Notani, Jiyoji; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8)和835mg(4.71mmol)5-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮的混合物在5ml乙腈和10ml DMF中在回流温度下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用150ml乙醚稀释并将沉淀物滤出。将滤渣与10ml甲醇搅拌,并将固体滤出,用少量甲醇和醚洗涤并在高真空下干燥。得到703mg(理论的45%)标题化合物。

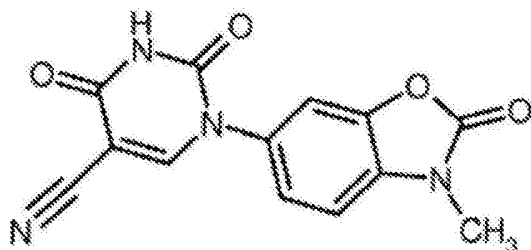
[0863] LC-MS(方法1): $R_t=0.53\text{min}$; $m/z=298(M+H)^+$ 。

[0864] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=3.30(\text{br. s}, 3\text{H}), 3.36(\text{br. s}, 3\text{H}), 7.17(\text{dd}, 1\text{H}), 7.23-7.28(\text{m}, 1\text{H}), 7.34(\text{d}, 1\text{H}), 8.77(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0865] 实施例31A

[0866] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0867]



[0868] 将1.00g(4.71mmol)(2-氰基-3-乙氧基丙-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯和774mg(4.71mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮的混合物在10ml乙腈和10ml DMF中在回流温度下搅拌过夜。冷却至室温后,将固体滤出,用乙腈洗涤并在HV下干燥。将该固体溶于20ml DMF中,加入985 μ l(7.07mmol)三乙胺并将溶液在80℃下搅拌4h。冷却至室温后,将混合物用200ml水稀释。将固体滤出并用水洗涤。使全部的滤液在20℃下静置过夜,再一次产生固体沉淀。将固体滤出并在高真空下干燥。得到276mg(理论的19%)标题化合物。

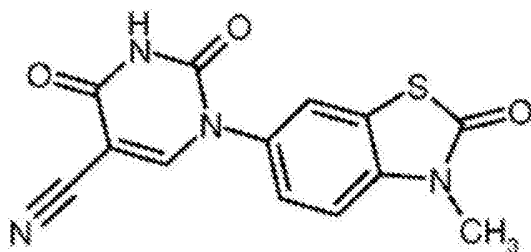
[0869] LC-MS(方法19): $R_t=1.21\text{min}$; $m/z=285(M+H)^+$ 。

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=3.38(\text{s}, 3\text{H}), 7.34-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.56(\text{d}, 1\text{H}), 8.78(\text{s}, 1\text{H}), 12.14(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0871] 实施例32A

[0872] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0873]



[0874] 将1.00g(4.71mmol)(2-氰基-3-乙氧基丙-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯和849mg(4.71mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮(制备:见J. Het. Chem. 1992, 29(5), 1069-1076, 实施例8b)的混合物在28ml乙腈中在180℃下在微波中加热2h。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残留物与10ml甲醇搅拌30min。随后,将固体滤出,用少量甲醇和醚洗涤,然后在HV下干燥。得到859mg(理论的49%,纯度81%)标题化合物。

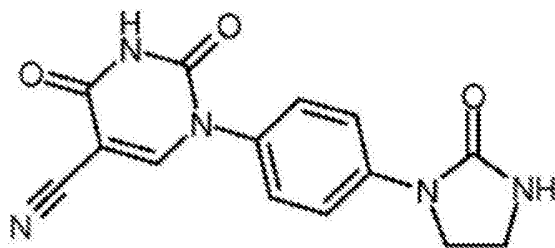
[0875] LC-MS(方法1): $R_t=0.62\text{min}$; ES neg: $m/z=299(M-H)^-$ 。

[0876] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=3.45(\text{s}, 3\text{H}), 7.46(\text{s}, 1\text{H}), 7.50(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 8.81(\text{s}, 1\text{H}), 12.16(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0877] 实施例33A

[0878] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0879]



[0880] 将600mg(2.83mmol)(2-氰基-3-乙氧基丙-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯和501mg(2.83mmol)1-(4-氨基苯基)咪唑烷-2-酮(制备见:P.Stabile等人,Tetrahedron Letters 2010,51(24),3232-3235)于15ml乙腈中的悬浮液在180℃下在微波中加热1h。冷却至室温后,将固体抽滤出,用乙腈洗涤并在高真空下干燥。使用因此得到的粗产物(540mg,理论的55%,纯度约55%)而无需任何另外的纯化。

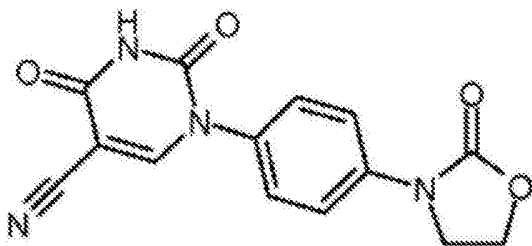
[0881] LC-MS(方法1): $R_t=0.46\text{min}$; $m/z=298(M+H)^+$ 。

[0882] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=3.40-3.48(\text{m}, 2\text{H}), 3.84-3.93(\text{m}, 2\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 7.39(\text{d}, 2\text{H}), 7.66(\text{d}, 2\text{H}), 8.76(\text{s}, 1\text{H}), 12.09(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[0883] 实施例34A

[0884] 2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0885]



[0886] 将500mg(2.36mmol)(2-氰基-3-乙氧基丙-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯和420mg(2.36mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(制备:见W02010/019903,第222页,方法38;或Farmaco Sci.Ed.(1969),179)于15ml乙腈中的悬浮液在180℃下在微波中加热1h。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去约2/3的溶剂。将所形成的固体抽滤出,用乙腈和醚洗涤并在高真空下干燥。使用因此得到的粗产物(470mg,理论的51%,纯度约77%)而无需任何另外的纯化。

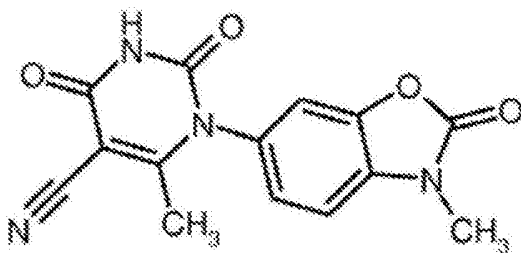
[0887] LC-MS(方法1): $R_t=0.50\text{min}$; $m/z=299(M+H)^+$ 。

[0888] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=4.07-4.15(\text{m}, 2\text{H}), 4.44-4.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.49(\text{d}, 2\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.78(\text{s}, 1\text{H}), 12.12(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[0889] 实施例35A

[0890] 6-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0891]



[0892] 首先将145mg(0.88mmol)6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮加入到13ml乙醇中,加入200mg(0.88mmol)(2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯酰基)氨基甲酸乙酯(制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin (1972),20(7),1380-8)并将混合物在回流温度下加热2h。冷却至约60℃后,加入99mg(0.88mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在回流温度下继续搅拌1h。然后将混合物冷却至约60℃并搅拌加入到50ml冷的0.5N盐酸水溶液中。将固体抽滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。

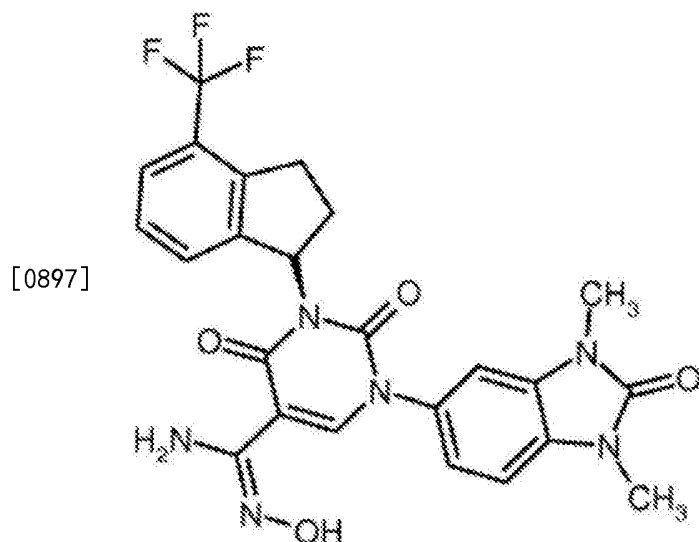
得到186g(理论的65%)标题化合物。

[0893] LC-MS(方法1): $R_t=0.59\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=299(M+H)^+$ 。

[0894] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=2.08(\text{s}, 3\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 7.31-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.37-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 12.11(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0895] 实施例36A

[0896] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-N'-羟基-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺(carboximidamide)(R对映异构体)



[0898] 在氩气下,将58 μl (415 μmol)三乙胺加入到29mg(415 μmol)盐酸羟胺于1.1ml DMSO的溶液中。将混合物在室温下搅拌10min,然后过滤。将40mg(83 μmol)1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例1)加入到滤液中,并将该混合物在75 $^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物通过制备型HPLC分离(方法6)。得到15mg(理论的35%)标题化合物。

[0899] LC-MS(方法1): $R_t=0.90\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=515(M+H)^+$ 。

[0900] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=2.39-2.51(\text{m}, 1\text{H}), 2.61(\text{ddd}, 1\text{H}), 3.10-3.22(\text{m}, 1\text{H}), 3.35(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 3.42-3.54(\text{m}, 1\text{H}), 6.56-6.67(\text{m}, 1\text{H}), 6.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.11(\text{br. d}, 1\text{H}), 7.19(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.28-7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.52(\text{d}, 1\text{H}), 7.57(\text{br. s}, 2\text{H}), 8.97(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

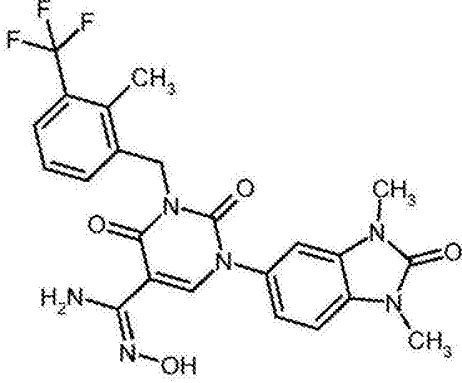
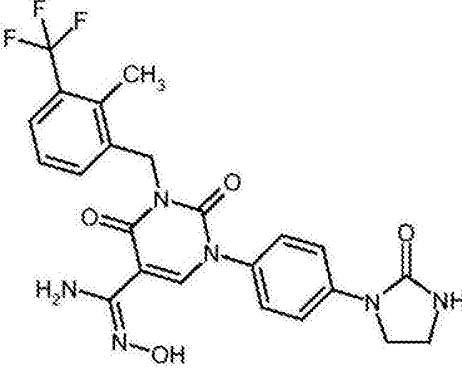
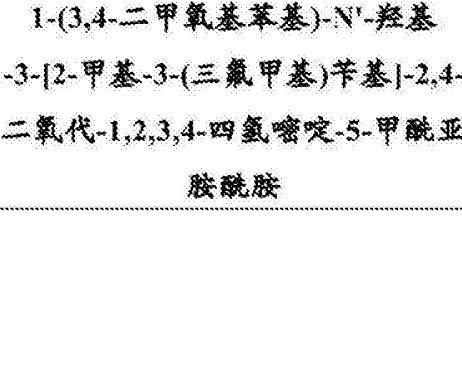
[0901] 类似于实施例36A,以下实施例37A至41A由相应的腈类和5当量的盐酸羟胺制备(表1)。

[0902] 表1

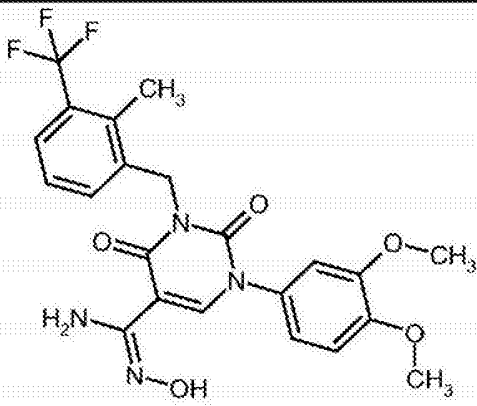
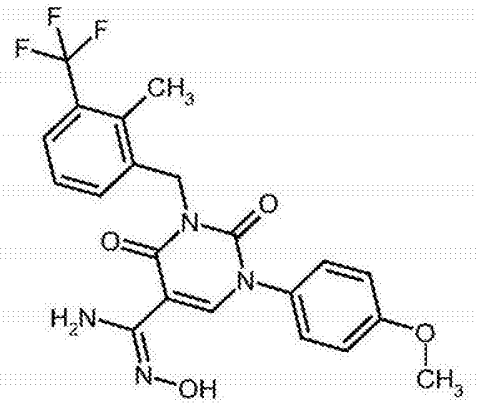
[0903]

实施例	IUPAC 命名/结构 (产量)	前体	分析数据
37A	1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-	实施例 6	LC/MS (方法 1): $R_t=$

[0904]

实施例	IUPAC 命名/结构 (产量)	前体	分析数据
	苯并咪唑-5-基)-N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺  产量: 285 mg (理论的 71%)		0.88 min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺
38A	N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺  产量: 298 mg (理论的 65%)	实施例 4	LC/MS (方法): $R_t =$ 0.86 min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺
39A	1-(3,4-二甲氧基苄基)-N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺 	实施例 9	LC/MS (方法 1): $R_t =$ 0.89 min; $m/z = 479$ (M+H) ⁺

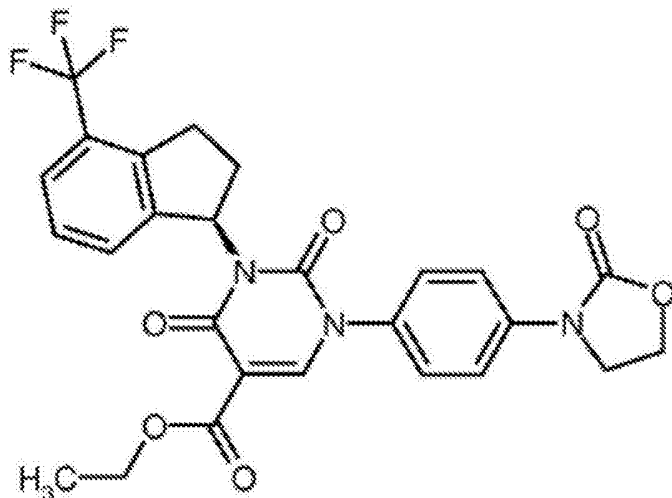
[0905]

实施例	IUPAC 命名/结构 (产量)	前体	分析数据
	 产量: 360 mg (理论的 74%)		
40A	N'-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺  产量: 92 mg (理论的 72%)	实施例 11	LC/MS (方法 2): $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 449$ ($M+H$) ⁺
41A	N'-羟基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺	实施例 2	LC/MS (方法): $R_t = 0.93 \text{ min}$; $m/z = 502$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): δ [ppm] = 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.55 - 2.69 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 - 3.53

[0913] 实施例43A

[0914] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[0915]



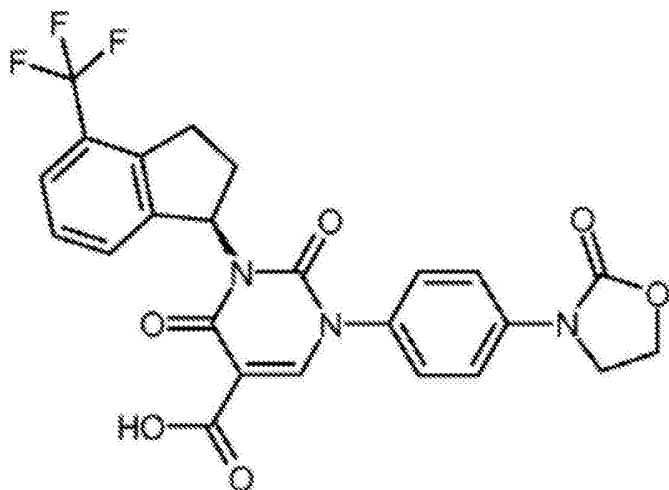
[0916] 在氩气下,首先将9.00g(26.1mmol)实施例4A的化合物、6.85g(33.9mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和12.31g(46.9mmol)三苯基膦加入到359ml无水THF和359ml无水DMF的混合物中并冷却至0℃。逐滴加入8.43g(41.7mmol)偶氮二甲酸二异丙酯。然后将反应混合物升至室温,并在室温下搅拌1h。加入100ml 1N盐酸水溶液。将混合物继续搅拌15min并用11乙酸乙酯稀释。将有机相分离出,用1N盐酸水溶液洗涤三次(每次800ml),然后用1N碳酸钠水溶液洗涤两次(每次300ml)并用400ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留的固体在300ml MTBE和200ml 2-丙醇的混合物中搅拌,通过过滤分离,用100ml MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到8.2g(理论的54%,纯度91%,其中6%三苯基氧化膦(triphenylphosphine oxide)为主要杂质)。

[0917] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=530(M+H)^+$ 。

[0918] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.29-2.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.50(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.00-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.33-3.45(\text{m}, 1\text{H}), 3.93-4.02(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.35-4.45(\text{m}, 2\text{H}), 6.53(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.15-7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 2\text{H}), 8.21(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0919] 实施例44A

[0920] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)



[0922] 将7.6g(13.1mmol)实施例43A的化合物、82.7ml冰醋酸和41.4ml浓盐酸在回流温度下加热1h。冷却至室温后,将反应混合物搅拌加入到1500ml水中。将所形成的固体滤出,用少量水洗涤并在高真空下干燥。然后将残留物溶解于少量DMSO中并用制备型HPLC纯化(方法5)。得到4.75g(理论的72%)标题化合物。

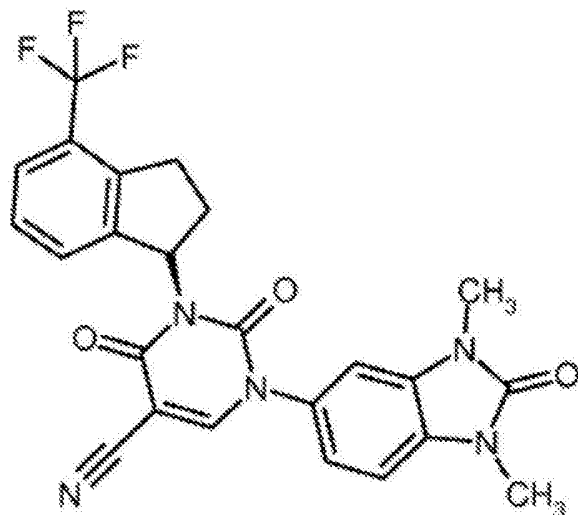
[0923] LC-MS(方法1):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=502(M+H)⁺。

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2.31–2.45 (m, 1H), 2.57 (dtd, 1H), 3.02–3.18 (m, 1H), 3.31–3.50 (m, 1H), 3.88–4.06 (m, 2H), 4.33–4.49 (m, 2H), 6.56 (br. s., 1H), 7.16–7.36 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (s, 1H).

[0925] 工作实施例:

[0926] 实施例1

[0927] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)



[0929] 在室温下, 首先将49mg(0.17mmol)实施例30A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、36.7mg(0.18mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和73.5mg(0.28mmol)三苯基膦加入到1ml THF和2ml DMF中。加入53.3mg(0.26mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌1小时。随后, 加入0.15ml 1N盐酸水溶液并将混合物继续搅拌15min。将混合物用制备型HPLC分离(方法6)。得

到34mg(理论的43%)标题化合物。

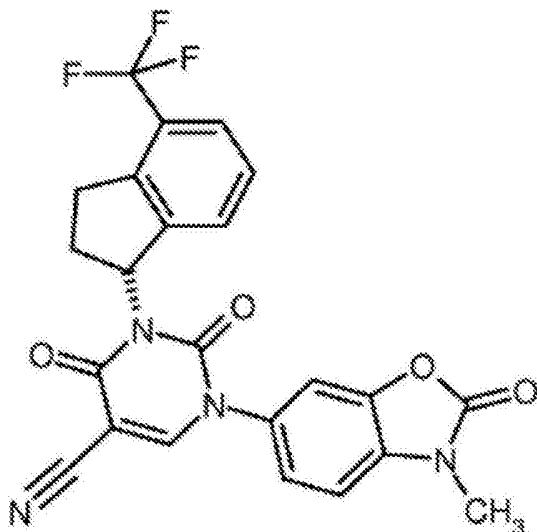
[0930] LC/MS(方法1): $R_t=1.06\text{min.}$, $m/z=482(M+H)^+$

[0931] $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.24-2.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.49-2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.98-3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.30(\text{s}, 3\text{H}), 3.32(\text{s}, 3\text{H}), 3.36-3.47(\text{m}, 1\text{H}), 6.39-6.59(\text{m}, 1\text{H}), 6.82(\text{s}, 1\text{H}), 6.88-7.03(\text{m}, 2\text{H}), 7.18-7.33(\text{m}, 2\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0932] 实施例2

[0933] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)

[0934]



[0935] 在室温下,首先将49mg(0.17mmol)实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、38.3mg(0.19mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和76.9mg(0.29mmol)三苯基膦加入到1ml THF和2ml DMF中,加入55.8mg(0.28mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将混合物在室温下搅拌1h。加入0.15ml 1N盐酸水溶液,并将混合物搅拌15分钟。将混合物用制备型HPLC分离(方法6)。得到38mg(理论的47%)标题化合物。

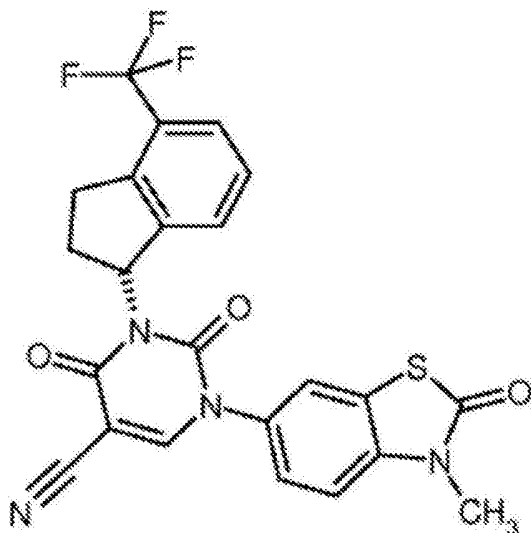
[0936] LC/MS(方法1): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=469(M+H)^+$

[0937] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.31-2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.56-2.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.03-3.21(\text{m}, 1\text{H}), 3.35-3.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.44-3.53(\text{m}, 1\text{H}), 6.49-6.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.11-7.16(\text{m}, 1\text{H}), 7.17-7.22(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 2\text{H}), 7.45-7.60(\text{m}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0938] 实施例3

[0939] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)

[0940]



[0941] 在室温下,首先将49mg(0.16mmol)实施例32A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、36.3mg(0.18mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和72.8mg(0.28mmol)三苯基膦加入到1ml THF和2ml DMF中,加入52.8mg(0.26mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将混合物在室温下搅拌1h。加入0.15ml 1N盐酸水溶液。将混合物搅拌15分钟,然后用制备型HPLC分离(方法6)。得到29mg(理论的37%)标题化合物。

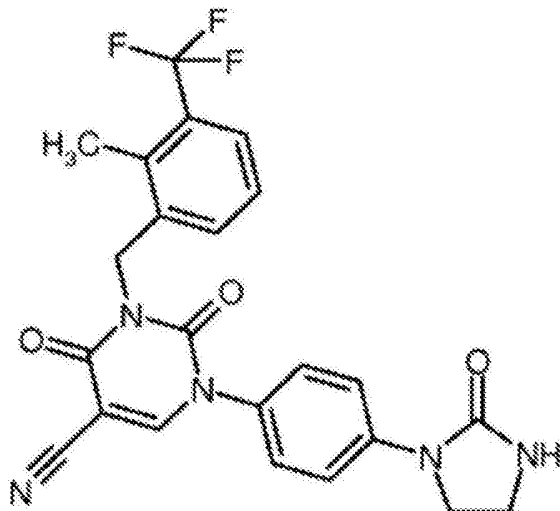
[0942] LC/MS(方法1): $R_t=1.17\text{min.}$, $m/z=485(M+H)^+$

[0943] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.32\text{--}2.48(\text{m}, 1\text{H}), 2.53\text{--}2.74(\text{m}, 1\text{H}), 3.02\text{--}3.23(\text{m}, 1\text{H}), 3.41\text{--}3.54(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 6.57(\text{d}, 1\text{H}), 7.14(\text{d}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.30\text{--}7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.41(\text{s}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 1\text{H}), 7.96(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0944] 实施例4

[0945] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0946]



[0947] 在室温下,首先将58mg(0.2mmol)实施例33A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到2ml乙腈中,加入54.3mg(0.22mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苄、53.9mg(0.39mmol)碳酸钾和16.2mg(0.1mmol)碘化钾,并将

混合物在回流温度下搅拌3h。在室温下,加入DMSO,并将反应溶液用制备型HPLC分离(方法6)。得到36mg(理论的39%)标题化合物。

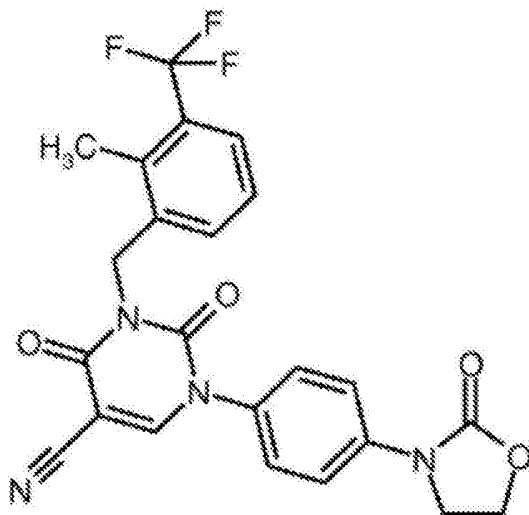
[0948] LC/MS(方法2): $R_t=1.21\text{min.}$, $m/z=470(M+H)^+$

[0949] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=2.46-2.55(\text{m}, 2\text{H}), 2.88-3.02(\text{m}, 2\text{H}), 4.14(\text{s}, 2\text{H}), 6.19(\text{s}, 1\text{H}), 6.35-6.55(\text{m}, 4\text{H}), 6.62-6.82(\text{m}, 3\text{H}), 8.02(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0950] 实施例5

[0951] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0952]



[0953] 在室温下,首先将150mg(0.38mmol)实施例34A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到5ml乙腈中,加入145mg(0.57mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、158.5mg(1.15mmol)碳酸钾和31.7mg(0.19mmol)碘化钾,并将混合物在回流温度下搅拌3h。在室温下,将反应溶液用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液萃取。将有机相首先用饱和碳酸钠水溶液洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物与4ml甲醇搅拌,并将固体抽滤出,用甲醇和乙醚洗涤并干燥。得到126mg(理论的69%)标题化合物。

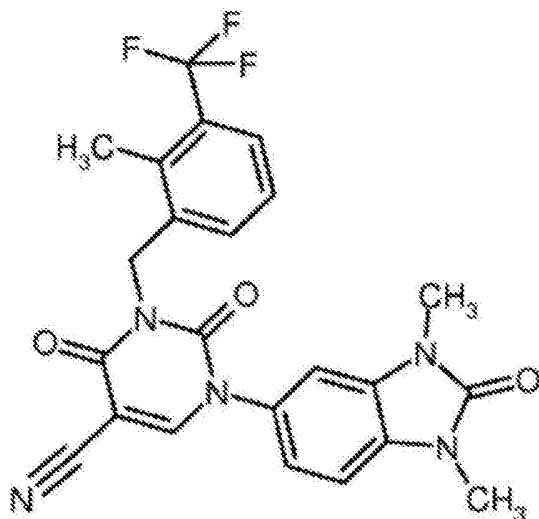
[0954] LC-MS(方法2): $R_t=1.26\text{min.}$, $m/z=471(M+H)^+$

[0955] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 4.97-5.24(\text{m}, 2\text{H}), 7.31-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.42-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 8.98(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0956] 实施例6

[0957] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0958]



[0959] 在室温下,首先将150mg(0.45mmol)实施例30A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到5ml乙腈中,加入171mg(0.67mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、186mg(1.35mmol)碳酸钾和37.3mg(0.23mmol)碘化钾,并将混合物在回流温度下搅拌3h。在室温下,将反应溶液用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液萃取。将有机相用饱和碳酸钠水溶液洗涤并用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物与3ml甲醇搅拌,并将固体抽滤出,用甲醇和乙醚洗涤并干燥。得到160mg(理论的76%)标题化合物。

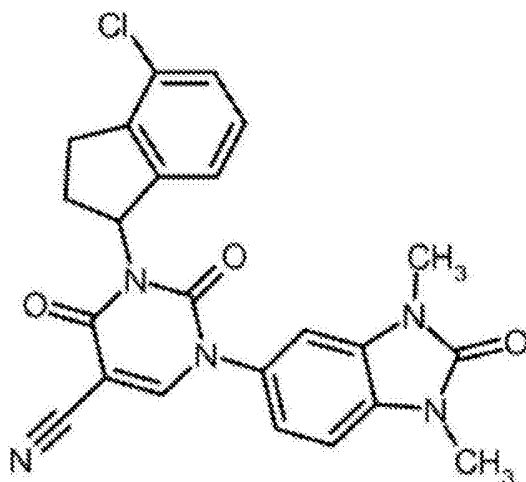
[0960] LC/MS(方法1): $R_t=1.26\text{min.}$, $m/z=470(M+H)^+$

[0961] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 5.04-5.15(\text{m}, 2\text{H}), 7.17-7.24(\text{m}, 1\text{H}), 7.25-7.30(\text{m}, 1\text{H}), 7.31-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.41-7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.96(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0962] 实施例7

[0963] 3-[4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(外消旋体)

[0964]



[0965] 在室温下,首先将60mg(0.19mmol)实施例30A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、34.8mg(0.21mmol)4-氯茚满-1-醇(外消旋体)和83.7mg(0.32mmol)三苯基膦加入到1.1ml THF和2.2ml DMF中,加入

60.7mg(0.30mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌1h。随后,加入0.15ml 1N盐酸水溶液并将混合物继续搅拌15min。将混合物用制备型HPLC分离(方法6)。得到26mg(理论的31%)标题化合物。

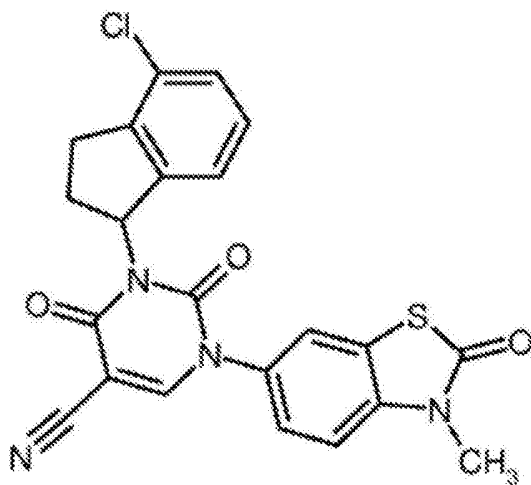
[0966] LC/MS(方法1): $R_t=1.05\text{min.}$, $m/z=448(M+H)^+$

[0967] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.34-2.45(\text{m}, 1\text{H}), 2.52-2.66(\text{m}, 1\text{H}), 2.95-3.07(\text{m}, 1\text{H}), 3.26-3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 6.52-6.66(\text{m}, 1\text{H}), 6.90(\text{s}, 1\text{H}), 6.94-7.09(\text{m}, 3\text{H}), 7.15(\text{t}, 1\text{H}), 7.21-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.97(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0968] 实施例8

[0969] 3-[4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(外消旋体)

[0970]



[0971] 在室温下,首先将60mg(0.20mmol)实施例32A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、37.1mg(0.22mmol)4-氯茚满-1-醇(外消旋体)和89.1mg(0.34mmol)三苯基膦加入到1.2ml THF和2.3ml DMF中,加入64.6mg(0.32mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌1h。随后,加入0.15ml 1N盐酸水溶液并将混合物搅拌15min。将混合物用制备型HPLC分离(方法6)。得到26mg(理论的28%)标题化合物。

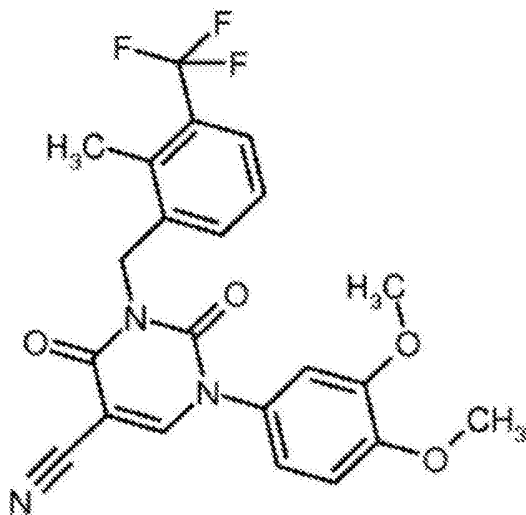
[0972] LC/MS(方法3): $R_t=2.54\text{min.}$, $m/z=451(M+H)^+$

[0973] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.29-2.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.91-3.11(\text{m}, 1\text{H}), 3.23-3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 6.59(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.04(\text{d}, 1\text{H}), 7.11-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 7.20-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.41(\text{s}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0974] 实施例9

[0975] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0976]



[0977] 在室温下,首先将150mg(0.45mmol)1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(制备:见US 4266056,实施例13,第11列)加入到5ml乙腈中,加入168.8mg(0.67mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、184.4mg(1.33mmol)碳酸钾和36.9mg(0.22mmol)碘化钾,并将混合物在回流温度下搅拌3h。在室温下,将反应溶液用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液萃取。将有机相用饱和碳酸钠水溶液洗涤并用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物与2ml甲醇搅拌,并将固体抽滤出,用少量甲醇洗涤,然后用乙醚洗涤并干燥。得到126mg(理论的59%)标题化合物。

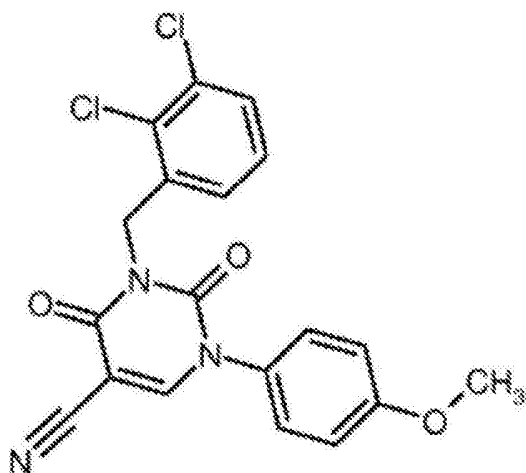
[0978] LC/MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$, $m/z=446(M+H)^+$

[0979] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.45(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.99-7.09(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.30-7.46(m, 2H), 7.61(d, 1H), 8.93(s, 1H)。

[0980] 实施例10

[0981] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0982]



[0983] 在室温下,首先将300mg(1.23mmol)1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到12ml乙腈中,加入325.5mg(1.36mmol)1-(溴甲基)-2,3-二氯苯、340.9mg(2.47mmol)碳酸钾和102.4mg(0.62mmol)碘化钾,并将混合物在回流温度下搅拌5h。将反应混合物冷却至室温,过滤并减压浓缩。将残留物与2ml沸腾的甲醇搅拌。冷却至室温后,将沉淀物抽滤出,用少量异丙醇洗涤并干燥。得到423mg(理论的81%)标题化合物。

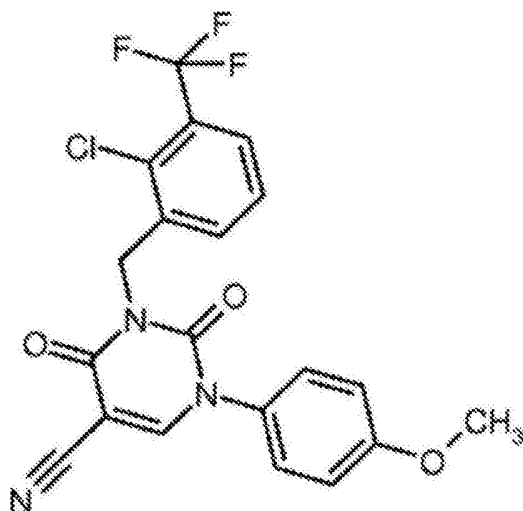
[0984] LC/MS(方法1): $R_t=1.15\text{min.}$, $m/z=402(\text{M}+\text{H})^+$

[0985] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 6.97-7.13(\text{m}, 2\text{H}), 7.23-7.35(\text{m}, 2\text{H}), 7.38-7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.54-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.87-9.09(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0986] 实施例11

[0987] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈

[0988]



[0989] 在室温下,首先将300mg(1.23mmol)1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到12ml乙腈中,加入371.1mg(1.36mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、340.9mg(2.47mmol)碳酸钾和102.4mg(0.62mmol)碘化钾,并将混合物在回流温度下搅拌5h。加入水,并将反应溶液用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物与2ml异丙醇搅拌,并将固体抽滤出,用少量异丙醇洗涤并干燥。得到295.4mg(理论的54%)标题化合物。

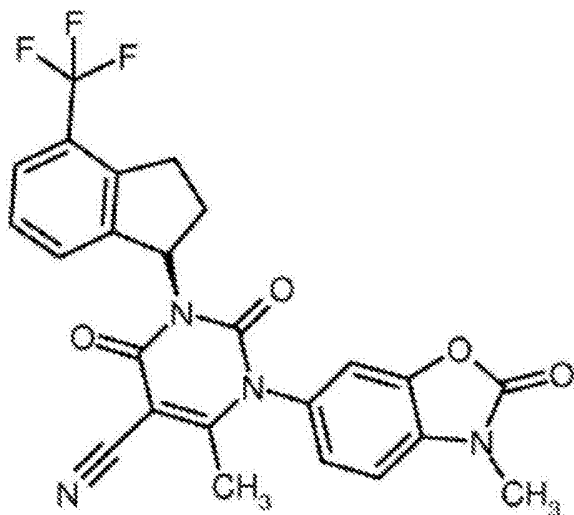
[0990] LC/MS(方法1): $R_t=1.16\text{min}$; $m/z=436(\text{M}+\text{H})^+$

[0991] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=3.75-3.88(\text{m}, 3\text{H}), 5.06-5.24(\text{m}, 2\text{H}), 7.00-7.15(\text{m}, 2\text{H}), 7.39-7.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.47-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 8.74-9.13(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0992] 实施例12

[0993] 6-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)

[0994]



[0995] 在室温下,首先将186mg(0.62mmol)实施例35A的6-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈、151.3mg(0.75mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇和278.1mg(1.06mmol)三苯基膦加入到3.3ml THF和6.6ml DMF中,加入201.8mg(1.0mmol)偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,加入5ml 1N盐酸水溶液,将混合物在室温下搅拌15min并用乙酸乙酯稀释,进行相分离。将有机相依次用水、0.5M碳酸钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物用制备型HPLC纯化(方法6)。得到50mg(理论的15%)标题化合物。

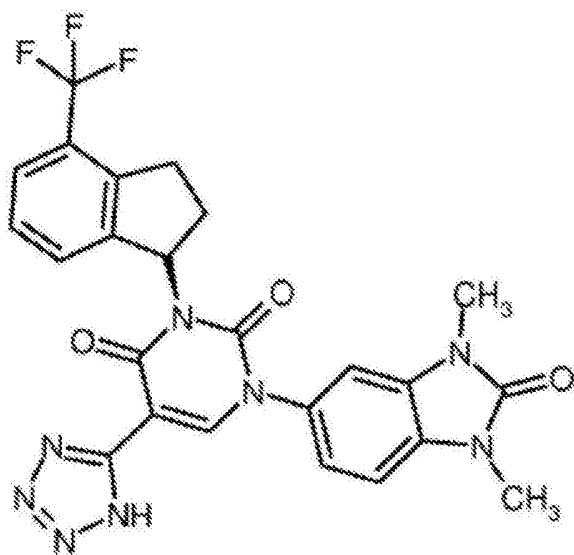
[0996] LC/MS(方法1): $R_t=1.10\text{min.}$, $m/z=483(M+H)^+$

[0997] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.21(\text{s}, 3\text{H}), 2.31-2.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.52-2.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.05-3.18(\text{m}, 1\text{H}), 3.37-3.50(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 6.54(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.94-7.16(\text{m}, 3\text{H}), 7.26-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.46-7.58(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0998] 实施例13

[0999] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1H-四唑-5-基)-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(R对映异构体)

[1000]



[1001] 在室温下,首先将15mg(0.03mmol)1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧

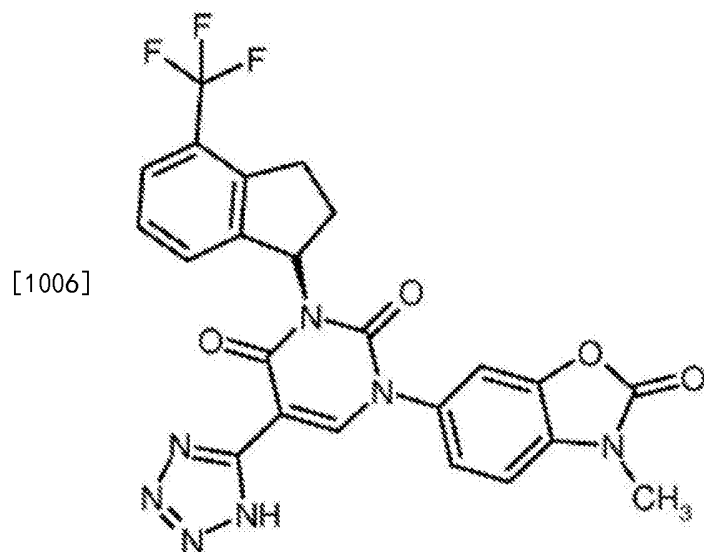
啉-5-腈(R对映异构体)(实施例1)加入到2ml甲苯中。加入0.78mg(0.003mmol)二正丁基氧化锡和28.7mg(0.25mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后,加入2ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶解于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到10mg(理论的61%)标题化合物。

[1002] LC/MS(方法1): $R_t=1.0\text{min.}$, $m/z=525(M+H)^+$

[1003] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.45-2.58(\text{m}, 1\text{H}), 2.60-2.74(\text{m}, 2\text{H}), 3.09-3.29(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.46-3.58(\text{m}, 1\text{H}), 6.61-6.76(\text{m}, 1\text{H}), 7.00(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.07(\text{br. s.}, 2\text{H}), 7.26-7.42(\text{m}, 3\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 8.77(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1004] 实施例14

[1005] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(R对映异构体)



[1007] 在室温下,首先将18mg(0.04mmol)1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)(实施例2)加入到2ml甲苯中。加入1mg(0.004mmol)二正丁基氧化锡和35.4mg(0.31mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后,加入2ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到11mg(理论的56%)标题化合物。

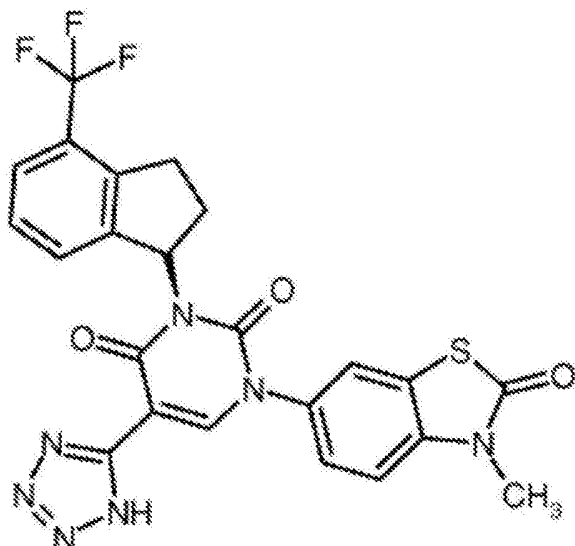
[1008] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min.}$, $m/z=512(M+H)^+$

[1009] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.42-2.55(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{d}, 1\text{H}), 3.11-3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.45-3.60(\text{m}, 1\text{H}), 6.59-6.81(\text{m}, 1\text{H}), 7.10(\text{d}, 1\text{H}), 7.19-7.41(\text{m}, 4\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 8.74(\text{s}, 1\text{H}), 13.17-13.67(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1010] 实施例15

[1011] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(R对映异构体)

[1012]



[1013] 在室温下, 首先将14mg(0.03mmol)1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(R对映异构体)(实施例3)加入到1.5ml甲苯中。加入0.72mg(0.003mmol)二正丁基氧化锡和26.6mg(0.23mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物, 并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后, 加入1.5ml乙醇, 将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到10mg(理论的62%)标题化合物。

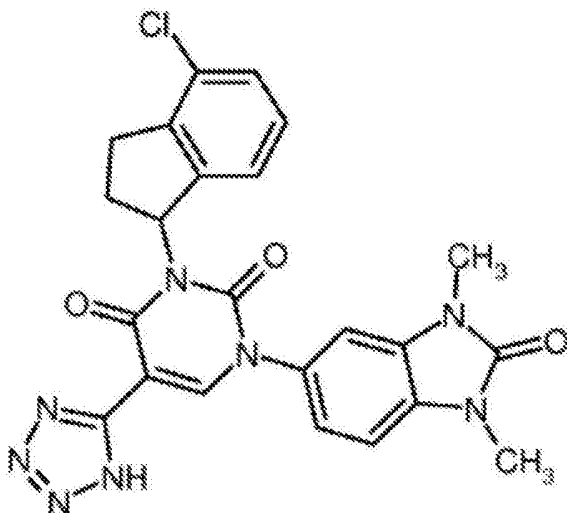
[1014] LC/MS(方法1): $R_t = 1.08 \text{ min.}$, $m/z = 528 (M+H)^+$

[1015] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): $\delta[\text{ppm}] = 2.42\text{--}2.57(\text{m}, 1\text{H}), 2.59\text{--}2.77(\text{m}, 1\text{H}), 3.10\text{--}3.28(\text{m}, 1\text{H}), 3.47(\text{s}, 3\text{H}), 6.69(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.27\text{--}7.41(\text{m}, 3\text{H}), 7.45\text{--}7.61(\text{m}, 2\text{H}), 8.74(\text{s}, 1\text{H}), 13.42(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1016] 实施例16

[1017] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(外消旋体)

[1018]



[1019] 在室温下, 首先将26mg(0.06mmol)实施例7的3-[4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈加入到3ml甲苯中。加入1.45mg(0.006mmol)二正丁基氧化锡和53.5mg(0.46mmol)三甲基

甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后,加入3ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到20mg(理论的70%)标题化合物。

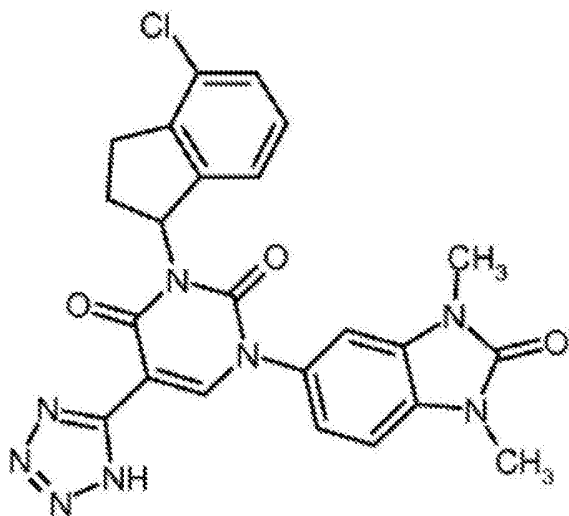
[1020] LC/MS(方法1): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=491(M+H)^+$

[1021] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.37-2.56(\text{m}, 1\text{H}), 2.64(\text{m}, 1\text{H}), 2.95-3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.32-3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 6.64-6.80(\text{m}, 1\text{H}), 6.95-7.19(\text{m}, 5\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 8.76(\text{s}, 1\text{H}), 13.19-13.66(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1022] 实施例17

[1023] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体1)

[1024]



[1025] 从13mg实施例16的化合物在手性相上的色谱分离(方法14)中最先洗脱的对映异构体。得到2.6mg对映异构体1。

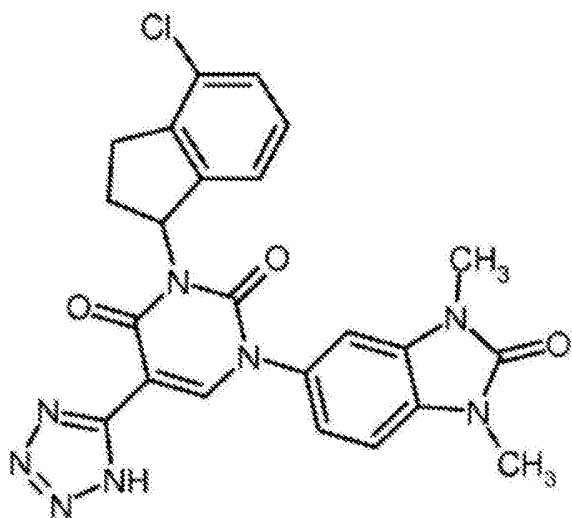
[1026] 手性分析型HPLC(方法15) $R_t=5.84\text{min}$. 100% ee

[1027] LC/MS(方法1): $R_t=0.96\text{min}$. , $m/z=491(M+H)^+$

[1028] 实施例18

[1029] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体2)

[1030]



[1031] 从13mg实施例16的化合物在手性相上的色谱分离(方法14)中最后洗脱的对映异构体。得到1.9mg对映异构体2。

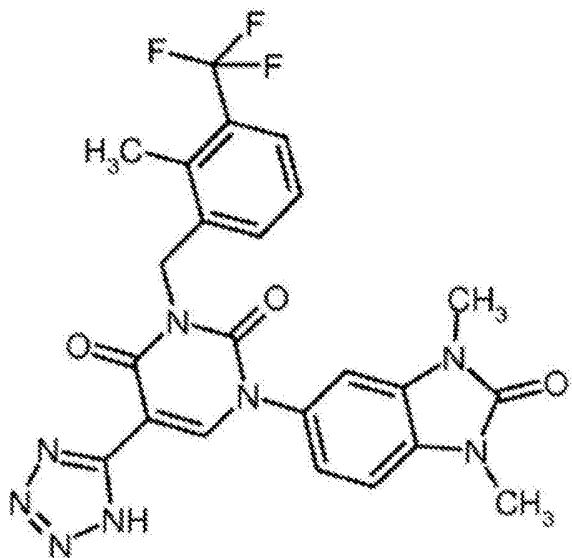
[1032] 手性分析型HPLC(方法15) $R_t=6.42\text{min}$, 100% ee

[1033] LC/MS(方法1): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=491(M+H)^+$ 。

[1034] 实施例19

[1035] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)二酮

[1036]



[1037] 在室温下,首先将50mg(0.11mmol)1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例6)加入到1.5ml甲苯中。加入2.65mg(0.011mmol)二正丁基氧化锡和36.8mg(0.32mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌4h。分两批加入73.6mg(0.64mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌总共24h。冷却至室温后,加入0.9ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到26mg(理论的48%)标题化合物。

[1038] LC/MS(方法1): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=513(M+H)^+$

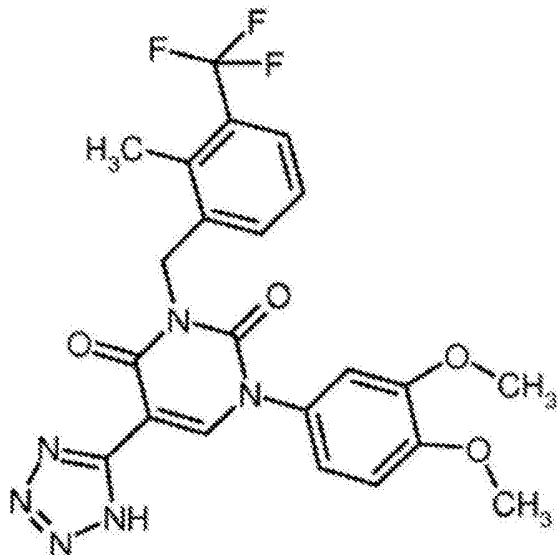
[1039] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=3.35(\text{s}, 3\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 4.95-5.45(\text{m}, 2\text{H}),$

7.30(d, 2H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.42-7.52(m, 2H), 7.61(d, 1H), 8.64(s, 1H), 15.97-16.58(m, 1H)。

[1040] 实施例20

[1041] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1042]



[1043] 在室温下,首先将47.2mg(0.11mmol)1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例9)加入到1.5ml甲苯中。加入2.64mg(0.011mmol)二正丁基氧化锡和36.6mg(0.32mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌4h。另外,分两批加入73.2mg(0.64mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌总共24h。冷却至室温后,加入0.9ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到41mg(理论的78%)标题化合物。

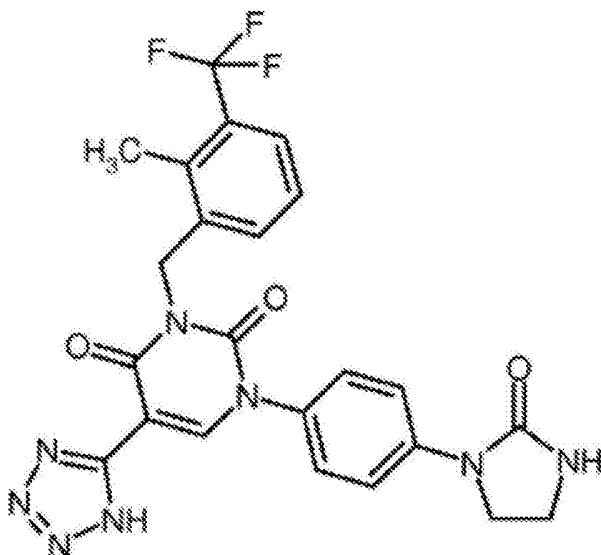
[1044] LC/MS(方法1): $R_t=1.0\text{min.}$, $m/z=489(M+H)^+$

[1045] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=3.78(\text{s}, 3\text{H}), 3.82(\text{s}, 3\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.07-7.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.32-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 16.12-16.49(\text{m}, 1\text{H})。$

[1046] 实施例21

[1047] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1048]



[1049] 在室温下,首先将32mg(0.07mmol)3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例4)加入到1ml甲苯中。加入1.7mg(0.007mmol)二正丁基氧化锡和23.6mg(0.21mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌过夜。分两批加入47.2mg(0.42mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌总共48h。冷却至室温后,加入0.6ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到23mg(理论的65%)标题化合物。

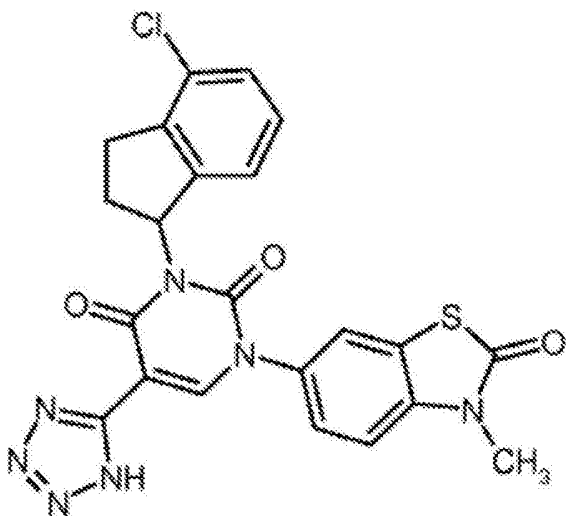
[1050] LC/MS(方法2): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=513(M+H)^+$

[1051] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=3.44(t, 2H), 3.81-4.02(m, 2H), 5.20(s, 2H), 7.11(s, 1H), 7.31-7.40(m, 1H), 7.45-7.55(m, 3H), 7.61(d, 1H), 7.67-7.76(m, 2H), 8.37-8.80(m, 1H), 16.04-16.39(m, 1H)。

[1052] 实施例22

[1053] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(外消旋体)

[1054]



[1055] 在室温下,首先将26mg(0.06mmol)3-[4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(外消旋体)

(实施例8)加入到3ml甲苯中。加入1.39mg(0.006mmol)二正丁基氧化锡和51.6mg(0.45mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后,加入3ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到22mg(理论的80%)标题化合物。

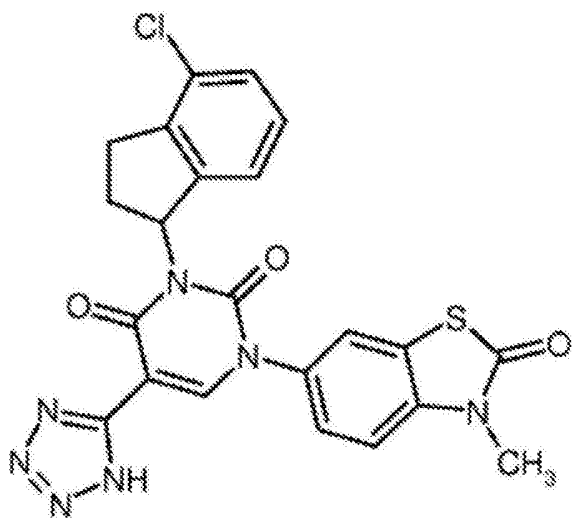
[1056] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min.}$, $m/z=494(M+H)^+$

[1057] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.39-2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.57-2.72(\text{m}, 1\text{H}), 2.98-3.11(\text{m}, 1\text{H}), 3.24-3.41(\text{m}, 1\text{H}), 3.47(\text{s}, 3\text{H}), 6.71(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.03-7.10(\text{m}, 1\text{H}), 7.11-7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{br. s.}, 1\text{H}), 8.69-8.80(\text{m}, 1\text{H}), 13.27-13.63(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1058] 实施例23

[1059] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体1)

[1060]



[1061] 从17mg实施例22的化合物在手性相上的色谱分离(方法16)中最先洗脱的对映异构体。得到7.2mg对映异构体1。

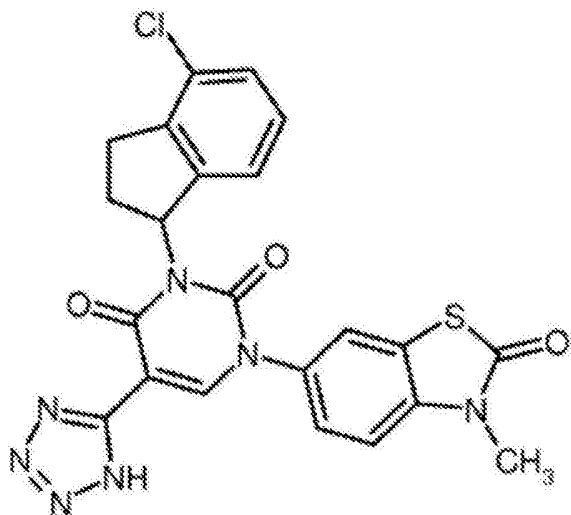
[1062] 手性分析型HPLC(方法17) $R_t=9.25\text{min}$;100%ee

[1063] LC/MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=494(M+H)^+$ 。

[1064] 实施例24

[1065] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体2)

[1066]



[1067] 从17mg实施例22的化合物在手性相上的色谱分离(方法16)中最后洗脱的对映异构体。得到8.7mg对映异构体2。

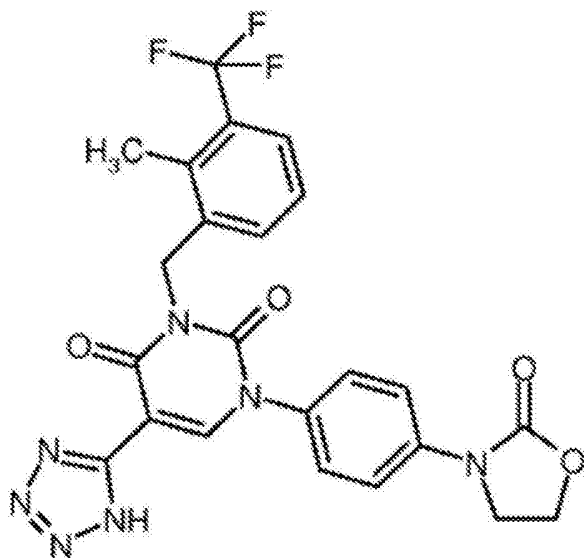
[1068] 手性分析型HPLC(方法17) $R_t=10.38\text{min}$;94%ee

[1069] LC/MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=494(M+H)^+$ 。

[1070] 实施例25

[1071] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1072]



[1073] 在室温下,首先将50mg(0.11mmol)3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例5)加入到1.5ml甲苯中。加入2.65mg(0.011mmol)二正丁基氧化锡和36.7mg(0.32mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌过夜。分两批加入73.4mg(0.64mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌总共30h。冷却至室温后,加入0.9ml乙醇,将混合物在室温下搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到31mg(理论的57%)标题化合物。

[1074] LC/MS(方法1): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=514(M+H)^+$

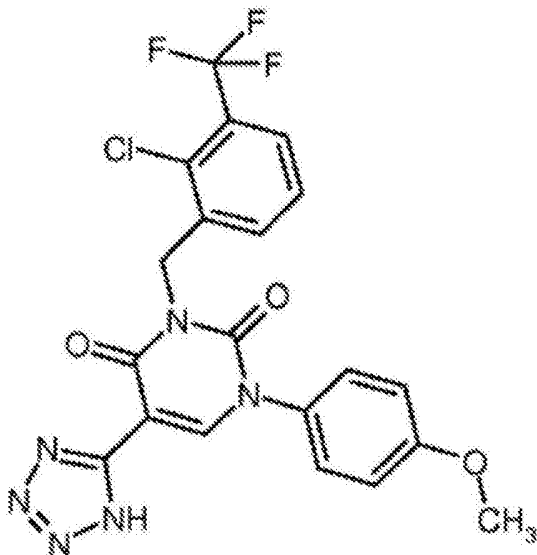
[1075] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=4.12(\text{t}, 2\text{H}), 4.40-4.61(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}),$

7.31-7.39(m,1H),7.49(d,1H),7.58-7.65(m,3H),7.73(d,2H),8.64(s,1H),16.04-16.53(m,1H)。

[1076] 实施例26

[1077] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-甲氧基苯基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1078]



[1079] 在室温下,首先将100mg(0.23mmol)3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例11)加入到2ml甲苯中。加入5.7mg(0.023mmol)二正丁基氧化锡和79.31mg(0.69mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌过夜。冷却至室温后,在室温下加入2ml乙醇,将混合物搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到69mg(理论的59%)标题化合物。

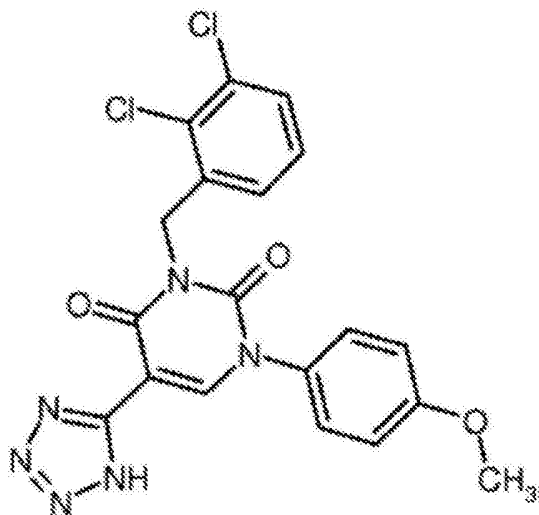
[1080] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=479(M+H)^+$

[1081] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=3.32(\text{s}, 3\text{H}), 5.26(\text{s}, 2\text{H}), 6.93-7.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.41-7.58(\text{m}, 3\text{H}), 7.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 8.62(\text{s}, 1\text{H}), 16.12-16.54(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1082] 实施例27

[1083] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1084]



[1085] 在室温下,首先将100mg(0.25mmol)3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例10)加入到2ml甲苯中。加入6.19mg(0.025mmol)二正丁基氧化锡和85.93mg(0.75mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌过夜。冷却至室温后,加入2ml乙醇,将混合物搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到75mg(理论的68%)标题化合物。

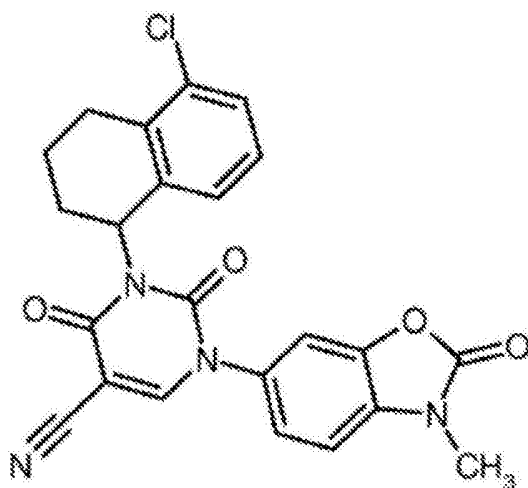
[1086] LC/MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=445(M+H)^+$

[1087] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=3.32(\text{br. s}, 3\text{H}), 5.22(\text{s}, 2\text{H}), 6.96-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 7.29-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.48-7.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.56-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H}), 16.21-16.43(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1088] 实施例28

[1089] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(外消旋体)

[1090]



[1091] 由230.0mg(0.81mmol)实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈和162.6(0.89mmol)5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-醇类似于实施例2制备标题化合物。得到180mg(理论的32%,纯度约64%)标题化合物,标题化合物无需另外纯化直接用于制备实施例29。

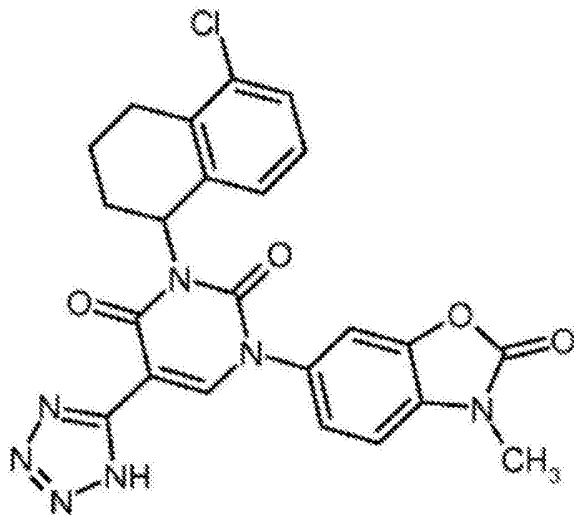
[1092] MS(DCI- NH_3 , 方法12): $m/z=466[M+\text{NH}_3+H]^+$

[1093] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.71-1.88(m, 1H), 2.04-2.20(m, 2H), 2.29-2.45(m, 1H), 2.62-2.78(m, 1H), 3.02(d, 1H), 3.40(s, 3H), 6.20(br. s, 1H), 6.90(d, 2H), 7.07(m, 1H), 7.24(d, 2H), 7.98(s, 1H)。

[1094] 实施例29

[1095] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(外消旋体)

[1096]



[1097] 在室温下,首先将90mg(0.13mmol)3-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-腈(实施例28)加入到6.7ml甲苯中。加入3.19mg(0.013mmol)二正丁基氧化锡和118.27mg(1.03mmol)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在回流温度下搅拌5h。冷却至室温后,加入6.7ml乙醇,将混合物搅拌1h并浓缩。将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到42mg(理论的67%)标题化合物。

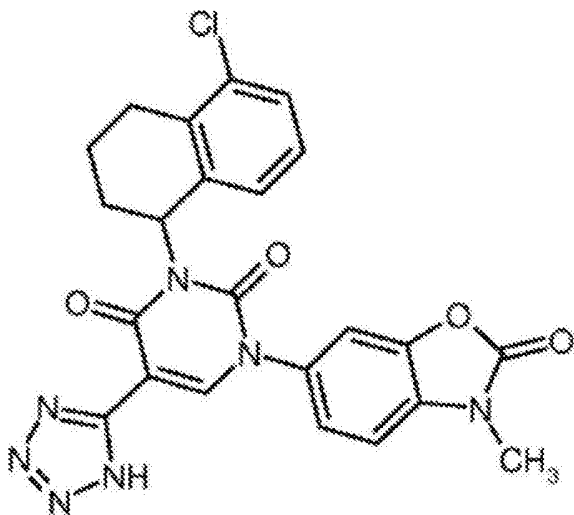
[1098] LC/MS(方法1): R_t = 1.03min; m/z = 492($M+H$) $^+$

[1099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1.81-1.96(m, 1H), 2.12-2.31(m, 2H), 2.42-2.60(m, 1H), 2.80(d, 1H), 3.11(d, 1H), 3.48(s, 3H), 6.17-6.52(m, 1H), 6.98(d, 1H), 7.06-7.21(m, 2H), 7.29(d, 3H), 8.81(s, 1H), 13.26-13.64(m, 1H)。

[1100] 实施例30

[1101] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体1)

[1102]



[1103] 从31mg实施例29的化合物在手性相上的色谱分离(方法18)中最先洗脱的对映异构体。由于溶剂杂质,所得到的产物用制备型HPLC纯化(方法5)。得到7.0mg对映异构体1。

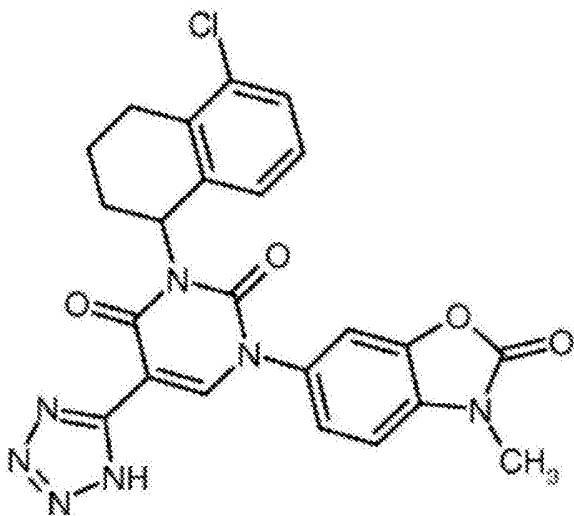
[1104] 手性分析型HPLC(方法17) $R_t=7.31\text{min}$;100%ee

[1105] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$ 。

[1106] 实施例31

[1107] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-5-(1H-四唑-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(对映异构体2)

[1108]



[1109] 从31mg实施例29的化合物在手性相上的色谱分离(方法18)中最后洗脱的对映异构体。由于溶剂杂质,所得到的产物用制备型HPLC纯化(方法5)。得到7.0mg对映异构体2。

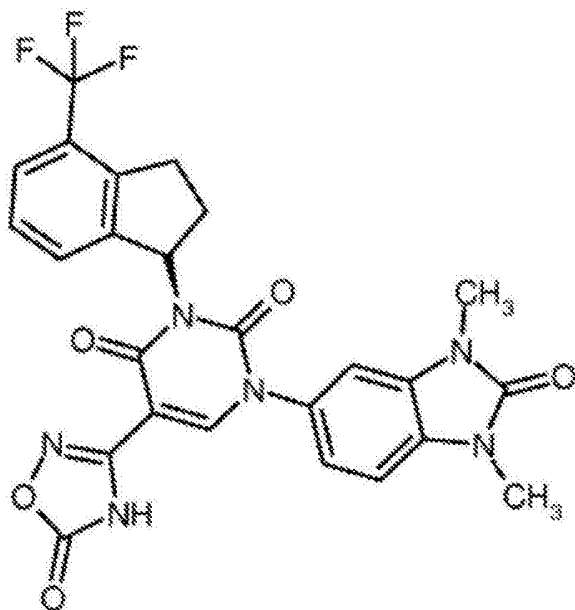
[1110] 手性分析型HPLC(方法17) $R_t=11.8\text{min}$;99%ee

[1111] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$ 。

[1112] 实施例32

[1113] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(R对映异构体)

[1114]



[1115] 在室温下,首先将10mg(0.025mmol)实施例36A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-N'-羟基-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到0.5ml DMF中。加入2.2mg(0.028mmol)吡啶,逐滴加入3.5mg(0.025mmol)氯甲酸异丁酯并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将乙酸乙酯和1N盐酸水溶液加入到混合物中。将有机相分离出,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物在高真空下干燥。将所得到的中间体溶于2ml二甲苯中,加入1.3mg(0.005mmol)1-乙基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓六氟磷酸盐,并将混合物在200℃下在微波中反应1h。将反应混合物浓缩并将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中,并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到7mg(理论的51%)标题化合物。

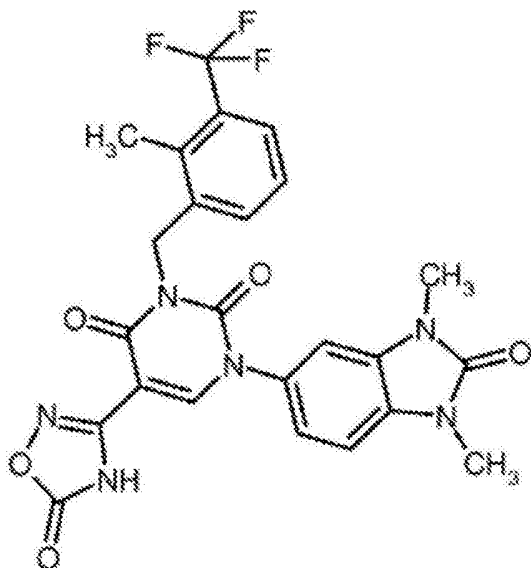
[1116] LC/MS(方法1): $R_t=1.02\text{min.}$, $m/z=539$ (MS/ES-)

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): $\delta[\text{ppm}]=2.41\text{--}2.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.58\text{--}2.71(\text{m}, 1\text{H}), 3.10\text{--}3.23(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{s}, 3\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.47(\text{d}, 1\text{H}), 6.63(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.91\text{--}6.99(\text{m}, 1\text{H}), 7.04(\text{s}, 2\text{H}), 7.28\text{--}7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H}), 9.43\text{--}9.74(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1118] 实施例33

[1119] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1120]



[1121] 在室温下,首先将285mg(0.576mmol)实施例37A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到10ml DMF中。加入49.4mg(0.624mmol)吡啶,逐滴加入77.5mg(0.576mmol)氯甲酸异丁酯并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将混合物用100ml水稀释,并将所形成的固体抽滤出,用水洗涤并在60℃的真空箱中干燥。将中间体于18ml乙腈中在190℃下在微波中搅拌20min,随后将反应混合物浓缩。将残留物与20ml乙酸乙酯搅拌,将所形成的固体抽滤出并干燥。得到205mg(理论的66%)标题化合物。

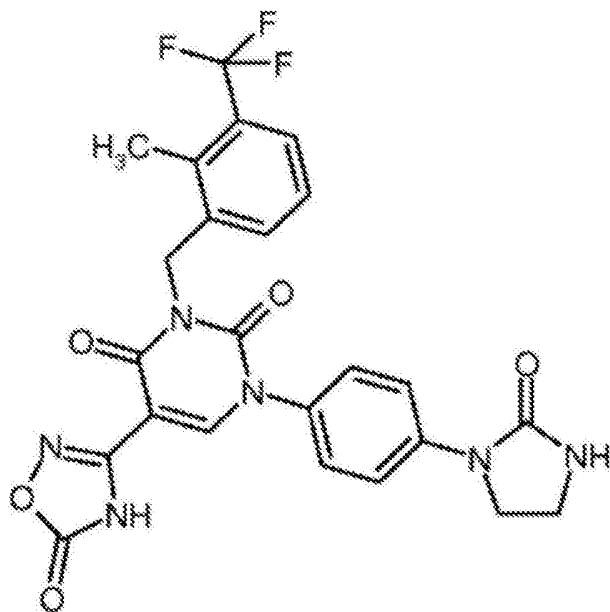
[1122] LC/MS(方法1): $R_t=0.94\text{min}$, $m/z=527(\text{MS/ES}^-)$

[1123] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=4.95-5.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.23-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.34-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.41-7.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.36-12.70(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1124] 实施例34

[1125] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1126]



[1127] 在室温下,将51.6mg(0.652mmol)吡啶加入至于10ml DMF中的298mg(0.593mmol)实施例38A的N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺,逐滴加入81.0mg(0.593mmol)氯甲酸异丁酯,并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将混合物用100ml水稀释,并将所形成的固体抽滤出,用水洗涤并在60℃的真空箱中干燥。将中间体于18ml乙腈中在180℃下在微波中搅拌20min。将反应混合物浓缩,将残留物与20ml乙酸乙酯搅拌,将所形成的固体抽滤出并干燥。得到285mg(理论的84%)标题化合物。

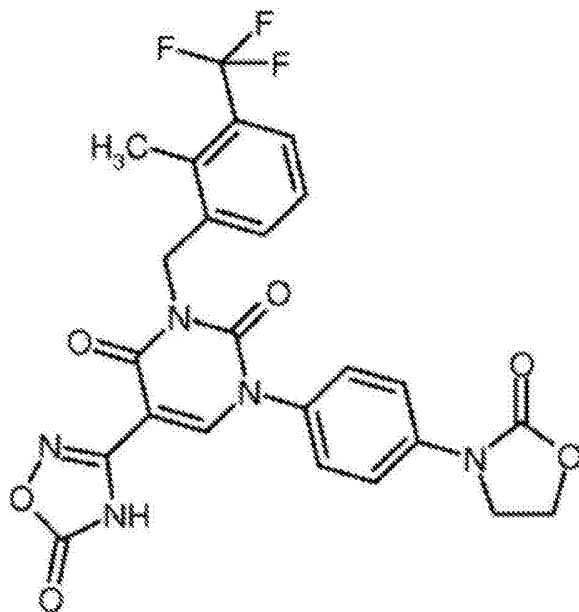
[1128] LC/MS(方法1): $R_t=0.92\text{min}$, $m/z=527$ (MS/ES⁻)

[1129] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=3.43(t, 2H), 3.89(t, 2H), 5.12(s, 2H), 7.11(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.40-7.52(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.69(d, 2H), 8.29-8.51(m, 1H), 12.50(br.s., 1H)。

[1130] 实施例35

[1131] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1132]



[1133] 在室温下,首先将36mg(0.072mmol)实施例42A的N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到1.4ml DMF中,加入6.2mg(0.08mmol)吡啶,逐滴加入9.8mg(0.072mmol)氯甲酸异丁酯,并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将混合物用20ml水稀释,并将所形成的固体抽滤出,用水洗涤并在60℃的真空箱中干燥。将所得到的中间体与2ml二甲苯在200℃下在微波中搅拌1小时。将反应混合物浓缩,将残留物溶于少量DMSO中并用制备型HPLC纯化(方法5)。得到11mg(理论的29%)标题化合物。

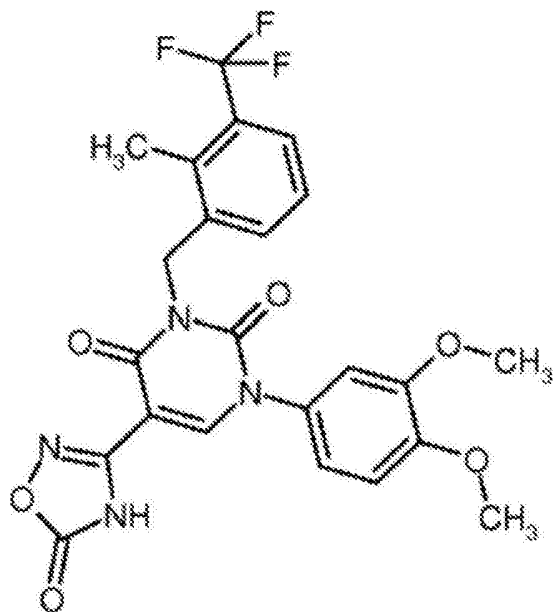
[1134] LC/MS(方法1): $R_t=1.0\text{min}$, $m/z=528$ (MS/ES-)

[1135] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=4.11(t, 2H), 4.39-4.57(m, 2H), 5.13(s, 2H), 7.30-7.39(m, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.55-7.65(m, 3H), 7.72(d, 2H), 8.41(s, 1H), 12.38-12.66(m, 1H)。

[1136] 实施例36

[1137] 1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1138]



[1139] 在室温下,首先将36mg(0.075mmol)实施例39A的1-(3,4-二甲氧基苯基)-N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到1.45ml DMF中,加入6.6mg(0.08mmol)吡啶,逐滴加入10.3mg(0.075mmol)氯甲酸异丁酯并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将混合物用20ml水稀释。将所形成的固体抽滤出,用水洗涤并在60℃的真空箱中干燥。将所得到的中间体与2ml二甲苯和100μl 1-正丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐在200℃下在微波中搅拌1h。将反应混合物浓缩,并将残留物溶于少量DMSO中并用制备型HPLC纯化(方法5)。得到20mg(理论的53%)标题化合物。

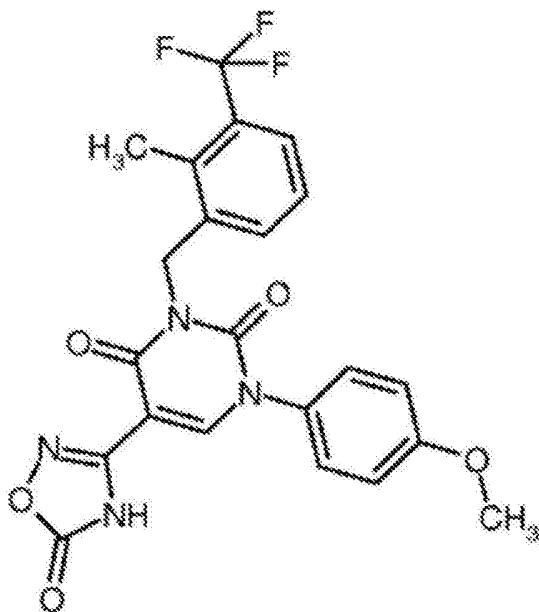
[1140] LC/MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$, $m/z=505(M+H)^+$

[1141] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.03-7.13(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.40-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H}), 12.50(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1142] 实施例37

[1143] 1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1144]



[1145] 在室温下,首先将92mg(0.168mmol)实施例40A的N'-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到2.8ml DMF中。加入14.6mg(0.185mmol)吡啶,然后在0℃下逐滴加入23.0mg(0.168mmol)氯甲酸异丁酯并将混合物在室温下搅拌40min。HPLC控制器显示完全转化成中间体。然后加入56.6mg(0.59mmol)叔丁醇钠,并将混合物在室温下搅拌30min。加入15ml 1N盐酸水溶液。将所形成的固体抽滤出,用水洗涤,与10ml乙醚搅拌,再一次抽滤出,用乙醚洗涤并干燥。得到20mg(理论的23%)标题化合物。

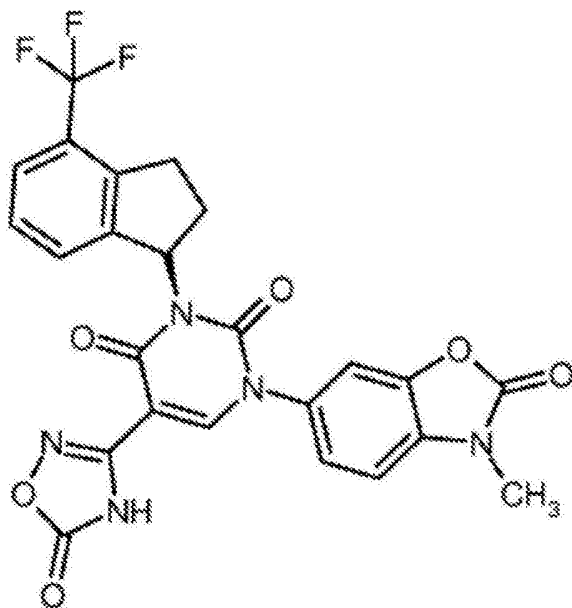
[1146] LC/MS(方法2): $R_t=1.28\text{min}$; $m/z=475(M+H)^+$

[1147] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=3.81(\text{br.s}, 3\text{H}), 5.12(\text{br.s}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 2\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.41-7.52(\text{m}, 3\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.27-8.54(\text{m}, 1\text{H}), 12.35-12.62(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1148] 实施例38

[1149] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(R对映异构体)

[1150]



[1151] 在室温下,首先将17mg(0.03mmol)实施例41A的N'-羟基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺加入到0.7ml DMF中。加入2.95mg(0.04mmol)吡啶,逐滴加入4.4mg(0.03mmol)氯甲酸异丁酯并将混合物在室温下搅拌1h。HPLC控制器显示完全转化成中间体。将乙酸乙酯和1N盐酸水溶液加入到混合物中。将有机相分离出,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物在高真空下干燥。将所形成的中间体溶于2ml二甲苯中,加入1.74mg(0.01mmol)1-乙基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓六氟磷酸盐并将混合物在200℃下在微波中反应1h。将反应混合物浓缩,将残留物溶于少量DMSO/乙腈1:1(v/v)中并用制备型HPLC纯化(方法6)。得到10mg(理论的56%)标题化合物。

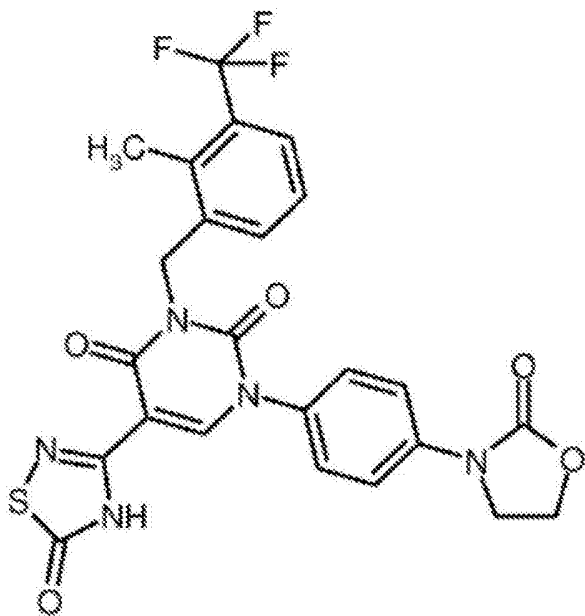
[1152] LC/MS(方法1): $R_t=1.06\text{min.}$, $m/z=526(\text{MS/ES}^-)$

[1153] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.30\text{--}2.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.54\text{--}2.74(\text{m}, 1\text{H}), 3.17(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.46(\text{d}, 1\text{H}), 6.62(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 7.23\text{--}7.28(\text{m}, 1\text{H}), 7.28\text{--}7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H}), 9.36\text{--}9.66(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1154] 实施例39

[1155] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)-1-[4-(2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基)苯基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1156]



[1157] 将531mg(2.98mmol)硫代羰基二咪唑加入到1.00g(1.99mmol)实施例42A的N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺于40ml无水THF中的溶液中,并将所得到的混合物在室温下搅拌30min。将所得到的悬浮液用100ml水稀释。将固体抽滤出,用水洗涤,然后溶于二氯甲烷/甲醇10:1中。将溶液用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物在高真空下干燥(810mg)。将730mg该固体溶于29ml无水THF中,并加入905 μ l(7.1mmol)三氟化硼/乙醚络合物。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入至200ml0.1N盐酸水溶液中。将所形成的固体滤出,溶于少量DMSO中并用制备型HPLC纯化(方法5)。得到96mg(理论的15%)标题化合物。

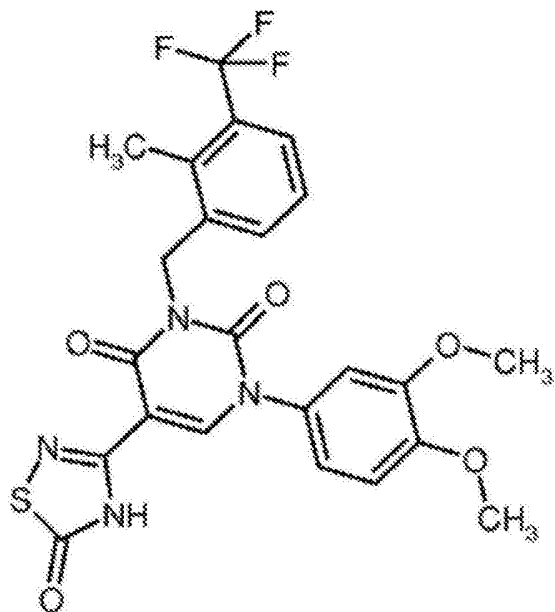
[1158] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min}$, $m/z=546(M+H)^+$

[1159] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=2.48(\text{s}, 3\text{H}), 4.11(\text{dd}, 2\text{H}), 4.47(\text{dd}, 2\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 7.55-7.64(\text{m}, 3\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1160] 实施例40

[1161] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1162]



[1163] 在氩气下,将60mg(0.125mmol)实施例39A的1-(3,4-二甲氧基苯基)-N'-羟基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰亚胺酰胺溶于2.3ml THF中。加入33.5mg(0.188mmol)硫代羰基二咪唑并将混合物在室温下搅拌30min。加入53.4mg(0.378mmol)三氟化硼/乙醚络合物。将混合物在室温下搅拌1h并在回流温度下搅拌2h,冷却至室温,用DMSO稀释并用制备型HPLC完全分离(方法5)。得到6mg(理论的9%)标题化合物。

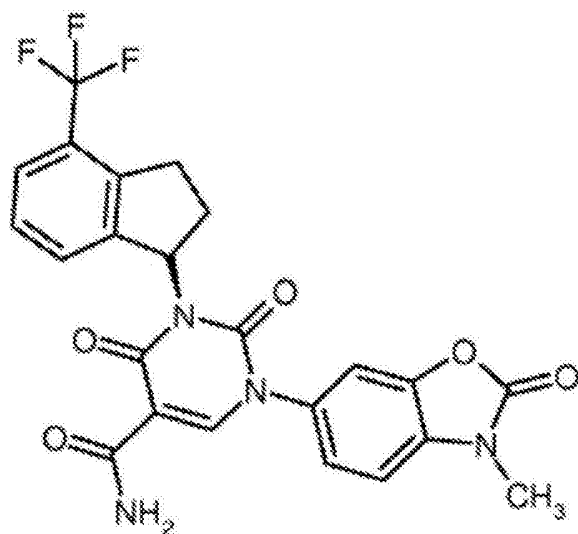
[1164] LC/MS(方法2): $R_t=1.34\text{min.}$, $m/z=521(M+H)^+$

[1165] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.96-5.28(\text{m}, 2\text{H}), 7.04-7.11(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.32-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.40-7.45(\text{m}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1166] 实施例41

[1167] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)

[1168]



[1169] 首先将200mg(0.41mmol)实施例22A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁

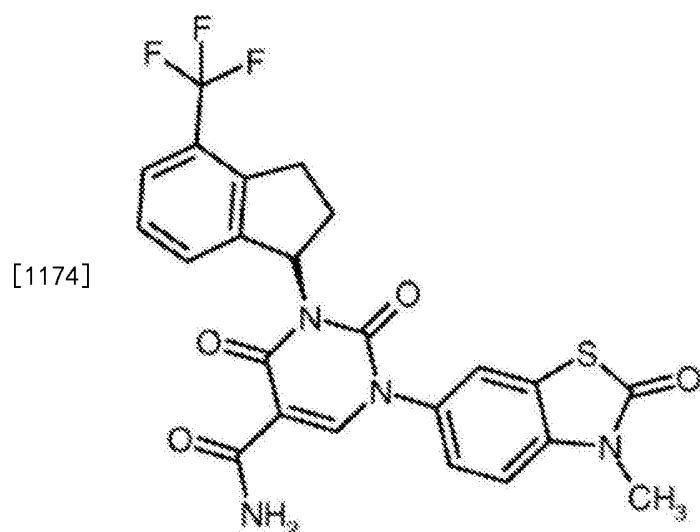
唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸和99.8mg(0.74mmol)HOBt加入到10ml DMF中。加入142mg(0.74mmol)EDC并将混合物在室温下搅拌20min。然后加入2.1ml氨(在水中的浓度为35%)并将混合物在室温下搅拌两个小时。在剧烈搅拌下,加入50ml水,将所得到的沉淀物抽滤出并在高真空下干燥。得到196mg(理论的94%)标题化合物。

[1170] LC/MS(方法1): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=487(M+H)^+$

[1171] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.39-2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.61(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.07-3.22(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.41-3.53(\text{m}, 1\text{H}), 5.70(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.51-6.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.24(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.27-7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{s}, 1\text{H}), 8.46(\text{br. s}, 1\text{H})。$

[1172] 实施例42

[1173] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)



[1175] 由220mg(0.41mmol;纯度94%)实施例24A的化合物和氨水类似于实施例41制备标题化合物。产量:190mg(理论的89%)。

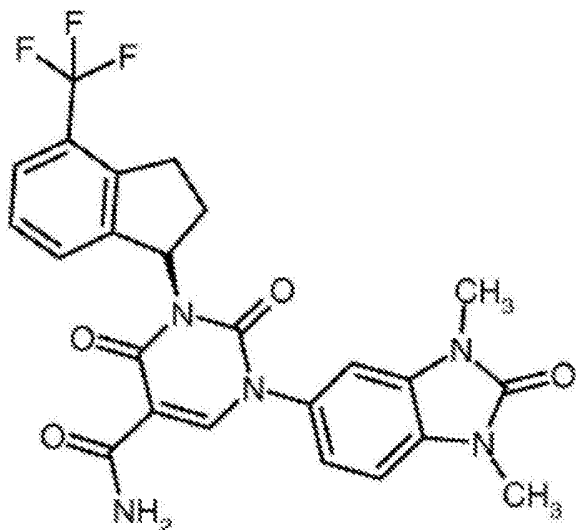
[1176] LC/MS(方法1): $R_t:1.07\text{min}$; $m/z=503(M+H)^+$

[1177] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.40-2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.56-2.68(\text{m}, 1\text{H}), 3.10-3.22(\text{m}, 1\text{H}), 3.42-3.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 5.70(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.64(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.13(\text{d}, 1\text{H}), 7.26-7.37(\text{m}, 3\text{H}), 7.45(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.48(\text{br. s}, 1\text{H}), 8.52(\text{s}, 1\text{H})。$

[1178] 实施例43

[1179] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)

[1180]



[1181] 首先将100mg(0.2mmol)实施例23A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸和37.8mg(0.28mmol)HOBt加入到5ml DMF中。加入53.6mg(0.28mmol)EDC并将混合物在室温下搅拌20min。然后加入1ml氨(在水中的浓度为35%)。将反应混合物在室温下搅拌4h,然后浓缩。将残留物溶于少量DMSO中并用制备型HPLC分离(方法6)。得到40mg(理论的40%)标题化合物。

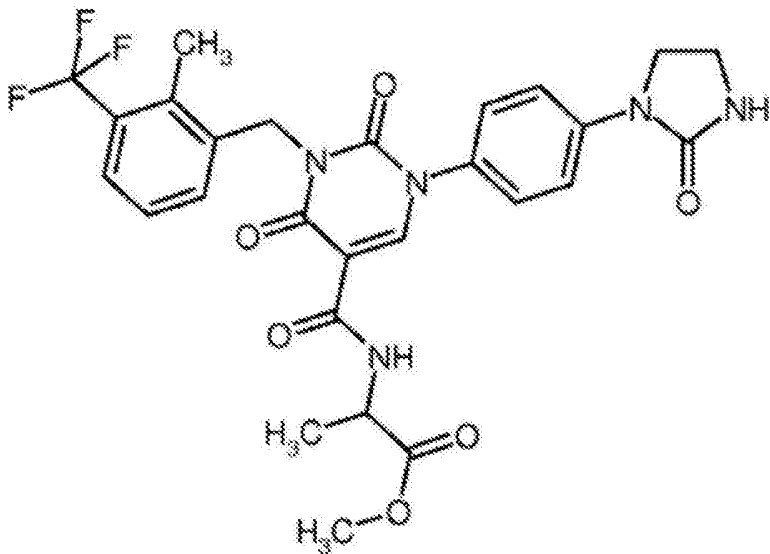
[1182] LC/MS(方法1): $R_t=0.95\text{min}$; $m/z=500(M+H)^+$

[1183] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.37\text{--}2.54(\text{m}, 1\text{H}), 2.61(\text{m}, 1\text{H}), 3.06\text{--}3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.46(\text{d}, 1\text{H}), 5.66\text{--}5.80(\text{m}, 1\text{H}), 6.64(\text{br.s}, 1\text{H}), 6.90\text{--}7.06(\text{m}, 3\text{H}), 7.25\text{--}7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1184] 实施例44

[1185] N-([3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基]羰基)丙氨酸(alaninate)甲酯(外消旋体)

[1186]



[1187] 将43mg(0.31mmol)丙氨酸甲酯盐酸盐(外消旋体)、98.6mg(0.31mmol)TBTU和169 μ l(1.54mmol)N-甲基吗啉加入到于3.75ml二氯甲烷中的150mg(0.31mmol)3-[2-甲基-3-(三

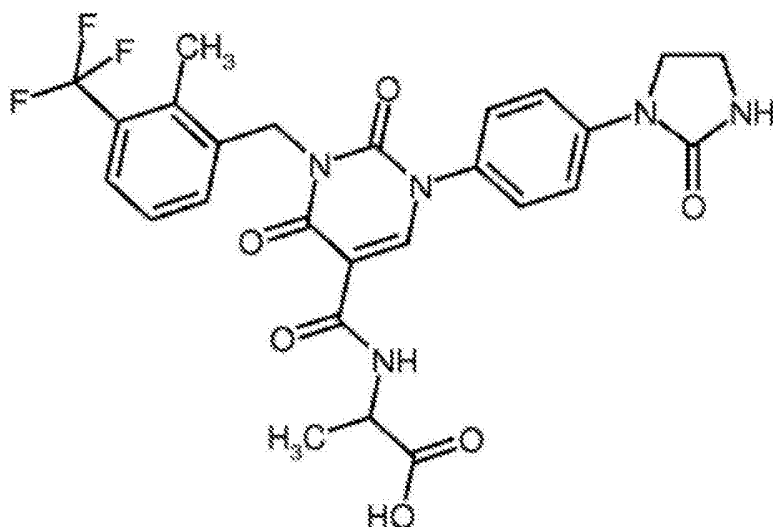
氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(实施例25A),并将混合物在室温下搅拌22h。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩至干燥并将残留物溶于1ml DMF和5ml乙腈中。将所形成的悬浮液用50ml水稀释并搅拌5min。将固体滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。得到154mg(理论的83%)标题化合物。

[1188] LC/MS(方法1): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=574(M+H)^+$

[1189] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.38(\text{d}, 3\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.65(\text{s}, 3\text{H}), 3.85-3.92(\text{m}, 2\text{H}), 4.52(\text{quin}, 1\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.31-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.45-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.66-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 9.10(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1190] 实施例45

[1191] N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丙氨酸(外消旋体)



[1192]

[1193] 将116mg(0.2mmol)实施例44的N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丙氨酸甲酯(外消旋体)溶于2ml乙酸、1ml浓盐酸和1ml水中,并将混合物在60℃下搅拌28小时。将混合物用50ml水稀释并将所形成的沉淀物抽滤出。将产物溶解并用制备型HPLC分离(方法8)。得到62mg(理论的53%)标题化合物。

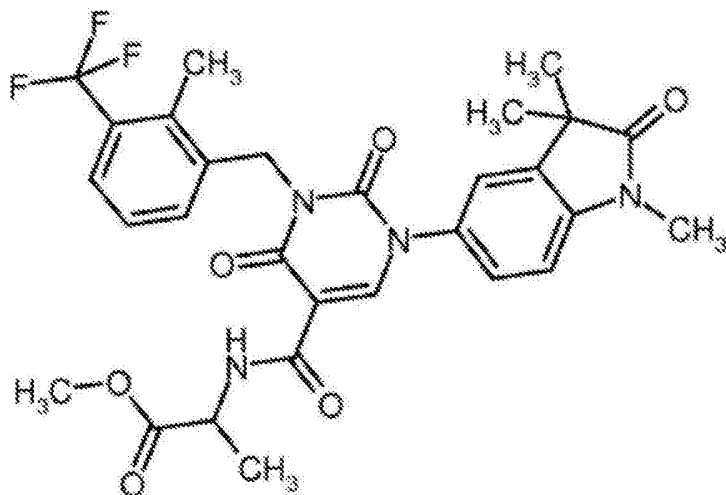
[1194] LC/MS(方法4): $R_t=2.14\text{min}$ $m/z=560(M+H)^+$

[1195] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.37(\text{d}, 3\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.83-3.96(\text{m}, 2\text{H}), 4.43(\text{s}, 1\text{H}), 5.02-5.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.27-8.40(\text{m}, 1\text{H}), 9.13(\text{d}, 1\text{H}), 12.93(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1196] 实施例46

[1197] N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丙氨酸甲酯(外消旋体)

[1198]



[1199] 将92mg(0.48mmol)EDC和73mg(0.48mmol)HOBt加入到200mg(0.40mmol)于2.2ml DMF中的实施例28A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸,并将反应混合物在室温下搅拌10min。然后加入62mg(0.60mmol)DL-丙氨酸甲酯(外消旋体)和0.10ml(0.60mmol)N,N-二异丙基乙胺,并将反应混合物在室温下继续搅拌过夜。然后加入水,并将混合物过滤。将滤渣用水洗涤并在50℃下在高真空下干燥。将所得到的残留物用Versaflash®硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇梯度120:1至20:1)纯化。浓缩适当的级分并减压干燥后,得到172mg(理论的73%)目标化合物。

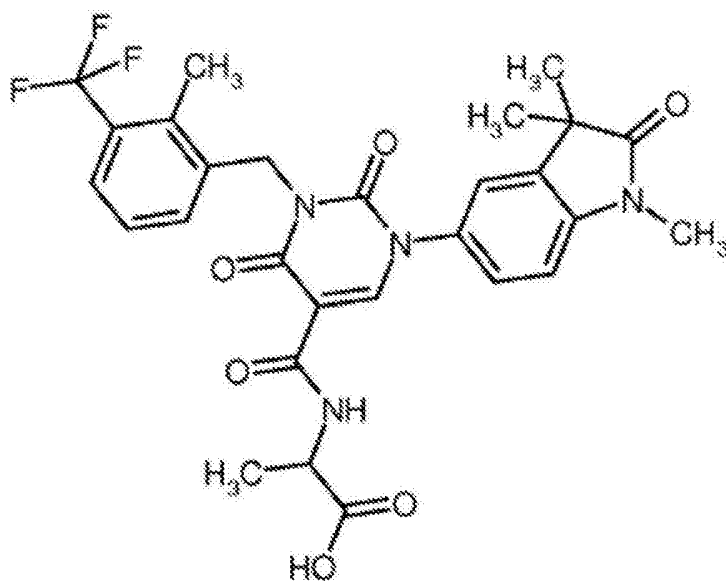
[1200] LC-MS(方法1): $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=587(M+H)^+$ 。

[1201] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.30(\text{s}, 6\text{H}), 1.38(\text{d}, 3\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.18(\text{s}, 3\text{H}), 3.65(\text{s}, 3\text{H}), 4.43-4.57(\text{m}, 1\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.16(\text{d}, 1\text{H}), 7.33-7.43(\text{m}, 2\text{H}), 7.45-7.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.56(\text{d}, 1\text{H}), 7.59-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H}), 8.96-9.28(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1202] 实施例47

[1203] N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丙氨酸(外消旋体)

[1204]



[1205] 将171mg(0.29mmol)实施例46的N-(3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)羰基)丙氨酸甲酯在2ml乙酸和1ml浓盐酸中在120℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并将所形成的沉淀物抽滤出,用少量MTBE洗涤并减压干燥。得到145mg(理论的85%)标题化合物。

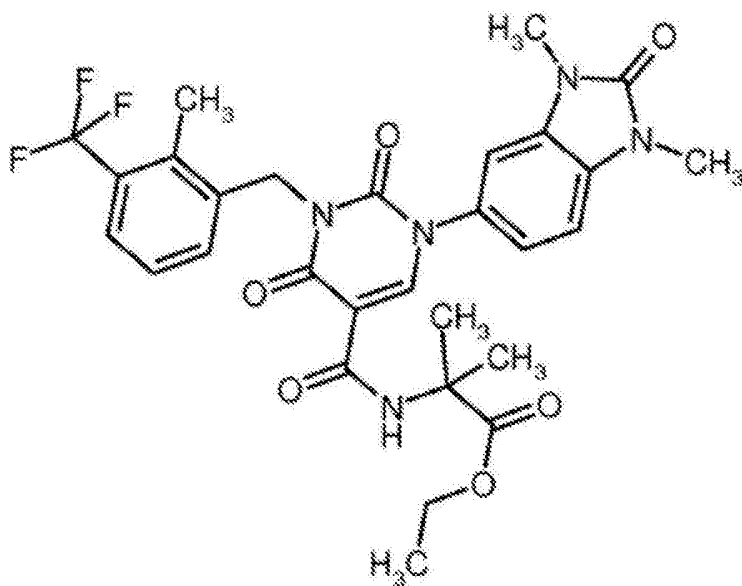
[1206] LC/MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$ $m/z=573(M+H)^+$

[1207] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta=1.30(\text{s}, 6\text{H}), 1.37(\text{d}, 3\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.18(\text{s}, 3\text{H}), 4.39-4.48(\text{m}, 1\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.16(\text{d}, 1\text{H}), 7.33-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.45-7.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.54-7.57(\text{m}, 1\text{H}), 7.59-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H}), 9.13(\text{d}, 1\text{H}), 12.83-13.01(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1208] 实施例48

[1209] N-(1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)羰基)-2-甲基丙氨酸乙酯

[1210]



[1211] 将118mg(0.61mmol)EDC和94mg(0.61mmol)HOBt加入到2.8ml DMF中的250mg(0.51mmol)实施例26A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸,并将反应混合物在室温下搅拌10min。然后加入129mg(0.77mmol)2-甲基丙氨酸乙酯盐酸盐和0.22ml(1.28mmol)N,N-二异丙基乙胺,并将反应混合物在室温下继续搅拌3天。然后加入水,并将混合物过滤。将滤渣用水洗涤并在50℃下在高真空下干燥。得到268mg(理论的85%)目标化合物。

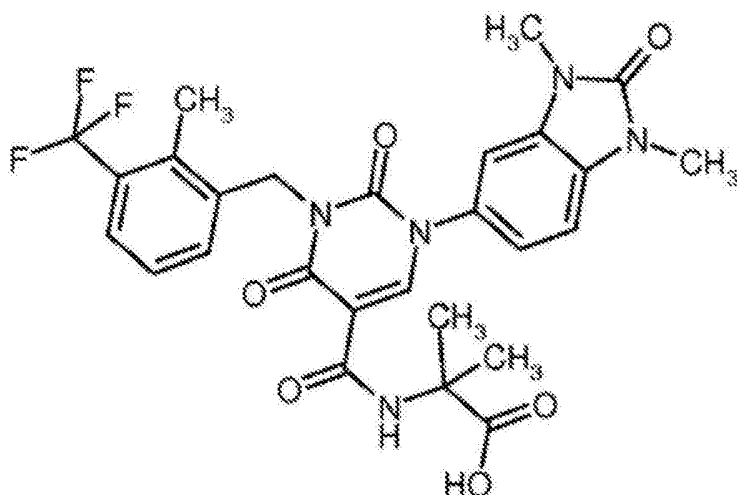
[1212] LC-MS(方法1): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=602(M+H)^+$ 。

[1213] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta=1.15(\text{t}, 3\text{H}), 1.47(\text{s}, 6\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.07(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.24-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.33-7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.40-7.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 9.11(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1214] 实施例49

[1215] N-(1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)羰基)-2-甲基丙氨酸

[1216]



[1217] 将211mg(0.35mmol)实施例48的N-({1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)-2-甲基丙氨酸乙酯于2ml乙酸和1ml浓盐酸中在120℃下加热45min。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,将所形成的沉淀物抽滤出并在高真空下干燥。得到180mg(理论的87%)目标化合物。

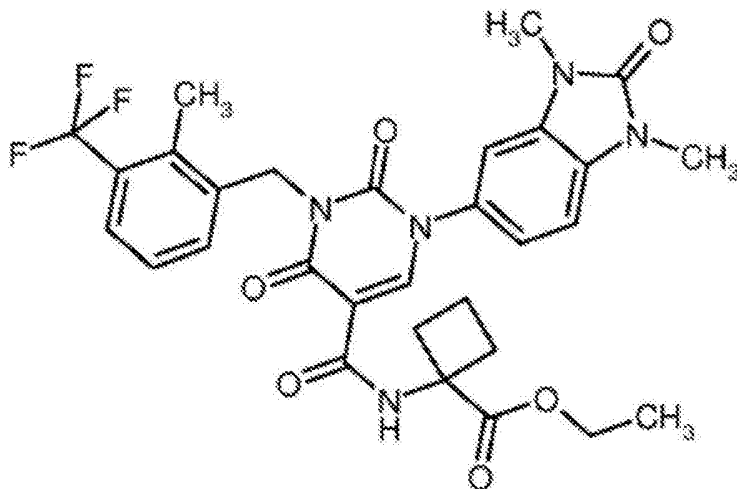
[1218] LC/MS(方法1): $R_t=1.00\text{min}$; $m/z=574(M+H)^+$

[1219] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.49(\text{s}, 6\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.24-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.33-7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.54-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 9.07-9.33(\text{m}, 1\text{H}), 12.68(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1220] 实施例50

[1221] 1-[(1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)氨基]环丁烷羧酸乙酯

[1222]



[1223] 将118mg(0.61mmol)EDC和94mg(0.61mmol)HOBt加入至于2.8ml DMF中的250mg(0.51mmol)实施例26A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸中,并将反应混合物在室温下搅拌10min。然后加入138mg(0.77mmol)1-氨基环丁烷羧酸乙酯盐酸盐和0.22ml(1.28mmol)N,N-二异丙基乙胺,并将反应混合物在室温下搅拌3天。然后加入水,并将混合

物过滤。将滤渣用水洗涤并在50℃下在高真空下干燥。得到306mg(理论的95%)目标化合物。

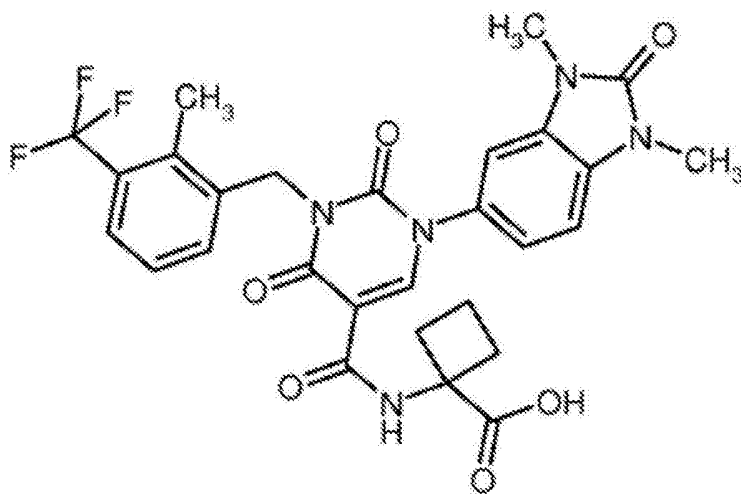
[1224] LC-MS(方法1): $R_t=1.21\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=614(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1225] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.17(\text{t}, 3\text{H}), 1.86-1.99(\text{m}, 2\text{H}), 2.21-2.34(\text{m}, 2\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 2.50-2.60(\text{m}, 2\text{H}, \text{部分被DMSO信号遮蔽}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{q}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.32-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.41-7.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 9.23(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1226] 实施例51

[1227] 1-[(1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基]羰基)氨基]环丁烷羧酸

[1228]



[1229] 将50mg(0.08mmol)实施例50的1-[(1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基]羰基)氨基]环丁烷羧酸乙酯在0.5ml乙酸和0.25ml浓盐酸中在120℃下搅拌30min。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,将所形成的固体抽滤出并在真空下干燥。得到32mg(理论的66%)标题化合物。

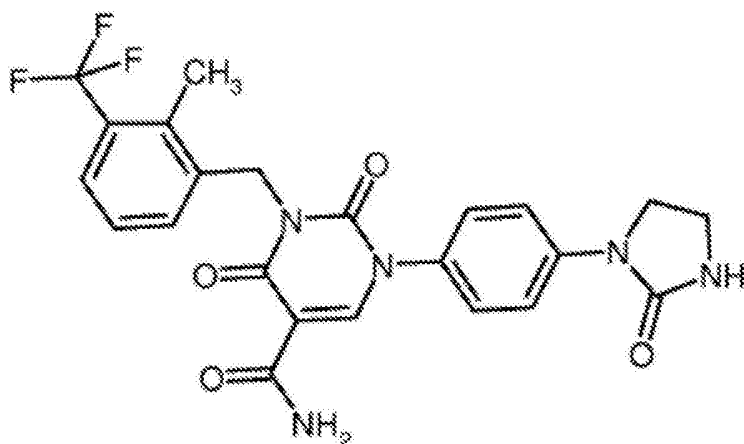
[1230] LC/MS(方法1): $R_t:1.02\text{min}$ $m/z=586(\text{M}+\text{H})^+$

[1231] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.87-2.00(\text{m}, 2\text{H}), 2.26-2.37(\text{m}, 2\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 2.50-2.60(\text{m}, 2\text{H}, \text{部分被DMSO信号遮蔽}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.28(\text{s}, 2\text{H}), 7.33-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.40-7.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 9.22(\text{s}, 1\text{H}), 12.64(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1232] 实施例52

[1233] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[1234]



[1235] 首先将300mg(0.61mmol)实施例25A的化合物和149.4mg(1.11mmol)HOBt加入到11ml DMF中。加入212mg(1.11mmol)EDC并将混合物在室温下搅拌20min。然后加入2.3ml氨溶液(在水中的浓度为35%)。将反应溶液在室温下搅拌3h,然后浓缩,并加入100ml 1N盐酸水溶液。将所形成的固体抽滤出并在高真空下干燥。由于——根据LC-MS——反应不完全,将所得到的产物再次溶于11ml DMF中,并加入109mg(0.81mmol)HOBt和154.7mg(0.81mmol)EDC。在室温下20min后,加入2ml氨溶液(在水中的浓度为35%),并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物再次浓缩并用100ml 1N盐酸水溶液稀释,将所形成的固体抽滤出并在高真空下干燥。得到274mg(理论的92%)标题化合物。

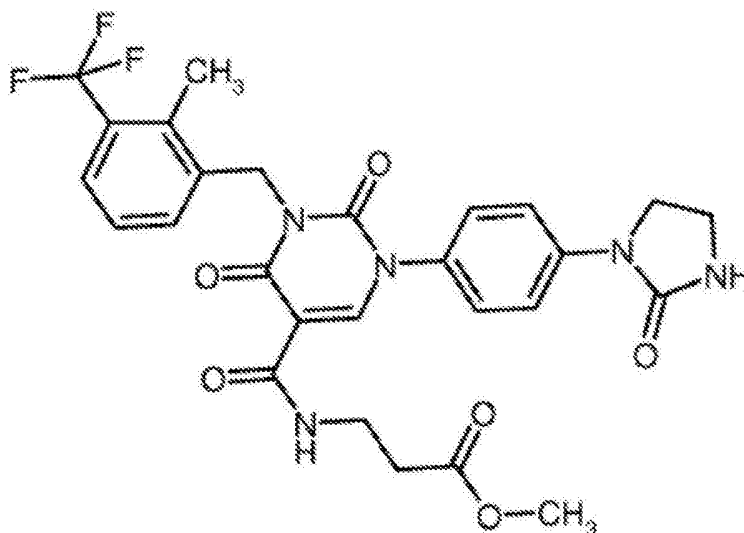
[1236] LC/MS(方法1): R_t :0.98min m/z =488(M+H)⁺

[1237] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=3.43(t,2H),3.80-4.01(m,2H),4.96-5.28(m,2H),7.11(s,1H),7.31-7.41(m,2H),7.45-7.50(m,2H),7.60(d,1H),7.67-7.72(m,3H),8.12(d,1H),8.33(s,1H)。

[1238] 实施例53

[1239] N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)- β -丙氨酸甲酯

[1240]



[1241] 在氩气下,首先将150mg(0.31mmol)实施例25A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸加入到3.75ml二氯甲烷中。加入42.9mg(0.31mmol) β -丙氨酸甲酯盐酸盐、98.6mg(0.31mmol)(苯并三唑-

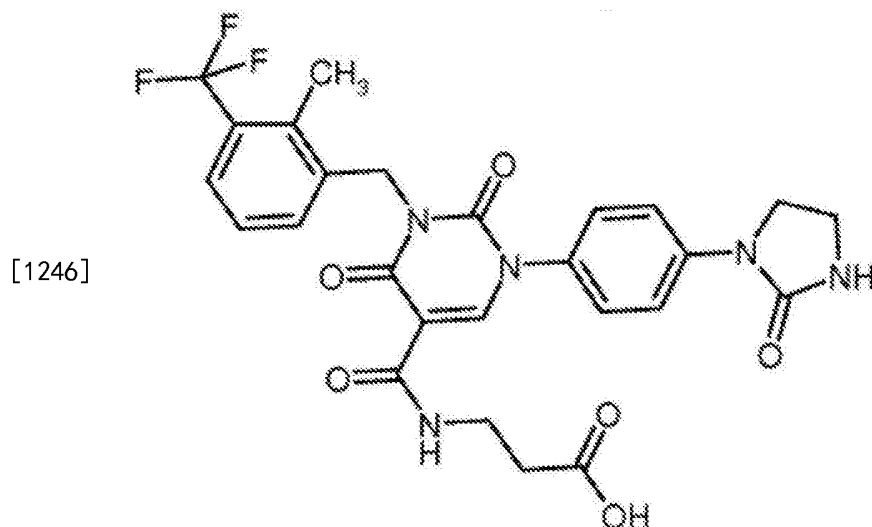
1-基氧基)双二甲基氨基甲基鎓氟硼酸盐和155.3mg(1.54mmol)4-甲基吗啉,并将混合物在室温下搅拌22h。将混合物浓缩并用制备型HPLC分离(方法8)。得到92mg(理论的49%)标题化合物。

[1242] LC/MS(方法1): R_t :1.05min m/z =574(M+H)⁺

[1243] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.47(s, 3H), 2.56(t, 2H, 部分在溶剂信号之下), 3.43(t, 2H), 3.51(q, 2H), 3.59(s, 3H), 3.76-3.96(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.11(s, 1H), 7.31-7.41(m, 2H), 7.47(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.67-7.72(m, 2H), 8.22-8.42(m, 1H), 8.90(t, 1H)。

[1244] 实施例54

[1245] N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)- β -丙氨酸



[1247] 将58mg(0.10mmol)实施例53的N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)- β -丙氨酸甲酯溶于1ml冰醋酸、0.5ml浓盐酸和0.5ml水的混合物中,然后将混合物在60℃下搅拌4h。冷却至室温后,将混合物用50ml水稀释。几分钟后,将沉淀物抽滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。将粗产物用制备型HPLC纯化(方法10)。得到11mg(理论的19%)标题化合物。

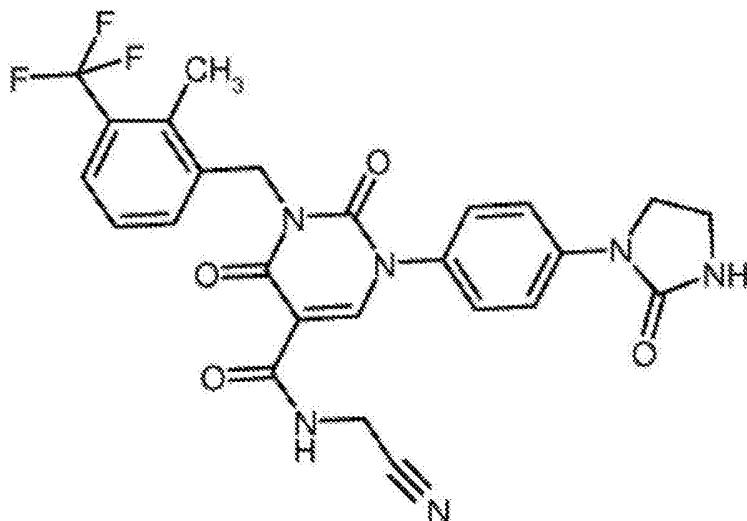
[1248] LC-MS(方法4): R_t =2.05min, MS(ESIpos): m/z =560(M+H)⁺。

[1249] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ =2.4-2.6(部分被DMSO信号遮蔽), 3.39-3.50(m, 4H), 3.82-3.92(m, 2H), 4.41-4.45(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.10(s, 1H), 7.31-7.41(m, 2H), 7.45(d, 2H), 7.59(d, 1H), 7.68(d, 2H), 8.32(s, 1H), 8.90(t, 1H), 12.30(br. s, 1H)。

[1250] 实施例55

[1251] N-氰基甲基-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[1252]



[1253] 在氩气下,首先将150mg(0.31mmol)3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(实施例25A)加入到3.75ml 二氯甲烷中。加入34.4mg(0.61mmol)氨基乙腈、98.6mg(0.31mmol)(苯并三唑-1-基氧基)双二甲基氨基甲基鎢氟硼酸盐和155.3mg(1.54mmol)4-甲基吗啉,并将混合物在室温下搅拌22h。将混合物用1ml DMF和5ml乙腈稀释,并加入到50ml水中。将所形成的沉淀物抽滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。得到132mg(理论的76%)标题化合物。

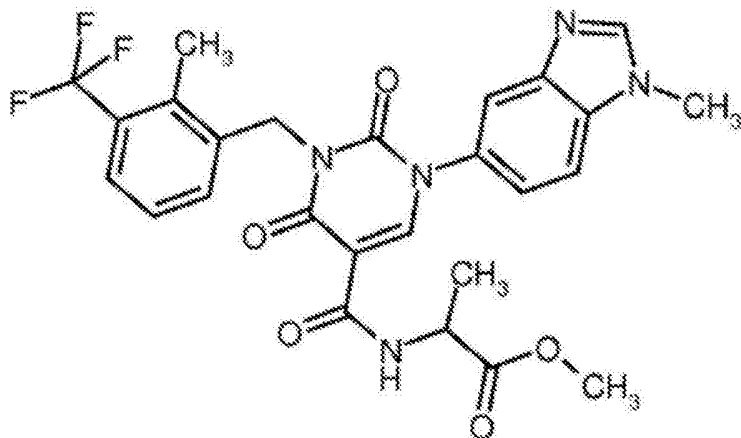
[1254] LC/MS(方法1): R_t :1.01min m/z =527(M+H)⁺

[1255] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=2.48(s,3H),3.43(t,2H),3.86-3.93(m,2H),4.29(d,2H),5.02-5.23(m,2H),7.11(s,1H),7.31-7.37(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.49(d,2H),7.60(d,1H),7.67-7.73(m,2H),8.34-8.46(m,1H),9.15(t,1H)。

[1256] 实施例56

[1257] N-((1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)羧基)丙氨酸甲酯(外消旋体)

[1258]



[1259] 将100mg(0.52mmol)EDC和80mg(0.52mmol)HOBt加入到于2.4ml DMF中的200mg(0.44mmol)实施例27A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸中,并将反应混合物在室温下搅拌10min。然后加入67mg(0.65mmol)DL-丙氨酸甲酯(外消旋体)和0.11ml(0.65mmol)N,N-二异丙基乙胺,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入水,并将混合物过滤。将滤渣用水洗涤并在50℃下

在高真空下干燥。将所得到的残留物用Versaflash®硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)纯化。浓缩适当的级分并减压干燥后,得到117mg(理论的49%)目标化合物。

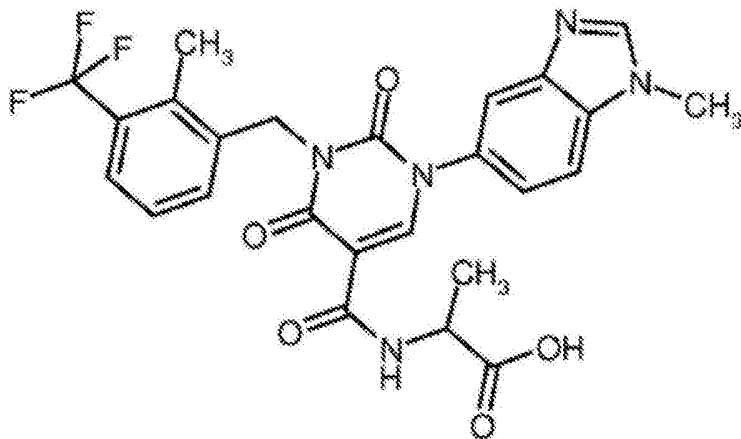
[1260] LC-MS(方法2): $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=544(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1261] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.38(\text{d}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.65(\text{s}, 3\text{H}), 3.89(\text{s}, 3\text{H}), 4.46-4.59(\text{m}, 1\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.32-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.41-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.86-7.94(\text{m}, 1\text{H}), 8.33(\text{s}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 9.13(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1262] 实施例57

[1263] N-({1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丙氨酸(外消旋体)

[1264]



[1265] 首先将117mg(0.22mmol)实施例56的N-({1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)-DL-丙氨酸甲酯(外消旋体)加入到2.4ml乙酸/盐酸混合物(2:1v/v)中,并将混合物在120℃下搅拌1h。然后在室温下加入水,并将混合物过滤。将滤渣用水和MTBE洗涤并在50℃下在高真空下干燥。得到75mg(理论的64%)目标化合物。

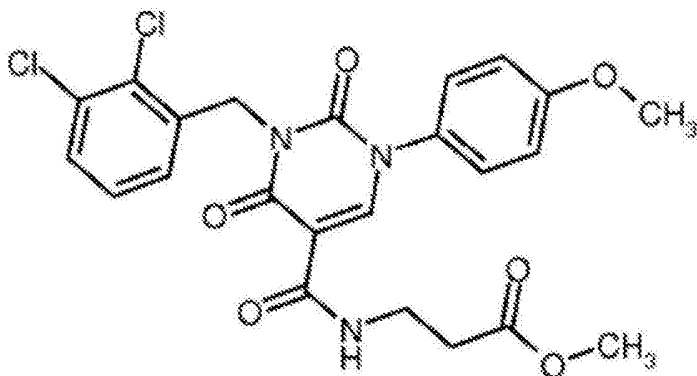
[1266] LC-MS(方法1): $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=530(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1267] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.37(\text{d}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.95(\text{s}, 3\text{H}), 4.39-4.49(\text{m}, 1\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.33-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.42-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.53-7.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.59-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 7.84(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{s}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 8.70(\text{br. s}, 1\text{H}), 9.15(\text{d}, 1\text{H}), 12.64-13.18(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1268] 实施例58

[1269] N-{{3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基}-β-丙氨酸甲酯

[1270]



[1271] 类似于实施例44,用TBTU和N-甲基吗啉使300mg(0.71mmol)实施例21A的3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸与99.4mg(0.71mmol) β -丙氨酸甲酯盐酸盐反应,并将产物分离。得到261mg(理论的72%)标题化合物。

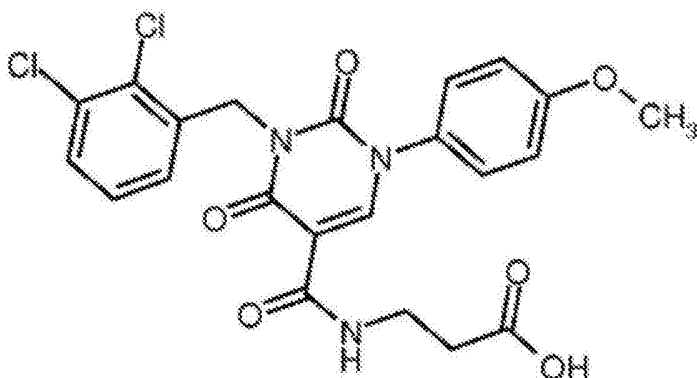
[1272] LC/MS(方法1): $R_t=1.18\text{min}$; $m/z=506(M+H)^+$

[1273] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.56-2.60(\text{m}, 2\text{H}, \text{部分在DMSO信号之下}), 3.51(\text{q}, 2\text{H}), 3.59(\text{s}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.07(\text{d}, 2\text{H}), 7.21-7.26(\text{m}, 1\text{H}), 7.28-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.86(\text{t}, 1\text{H})。$

[1274] 实施例59

[1275] N-{{3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基}- β -丙氨酸

[1276]



[1277] 类似于实施例49,将227mg(0.45mmol)实施例58的化合物水解。将产物滤出并用制备型HPLC进一步纯化(方法7)。得到149mg(理论的68%)标题化合物。

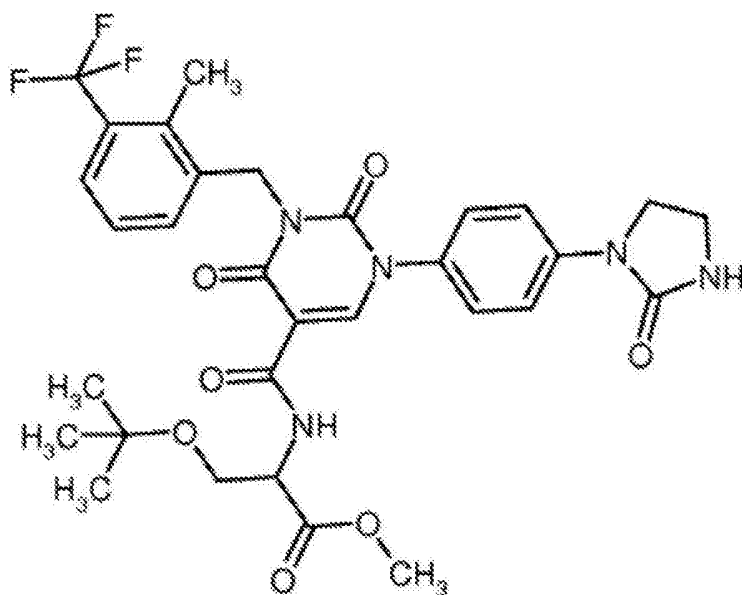
[1278] LC/MS(方法1): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$

[1279] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.46(\text{t}, 2\text{H}), 3.47(\text{q}, 2\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.04-7.10(\text{m}, 2\text{H}), 7.20-7.26(\text{m}, 1\text{H}), 7.28-7.35(\text{m}, 1\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.56-7.60(\text{m}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.86(\text{t}, 1\text{H}), 12.29(\text{br.s}, 1\text{H})。$

[1280] 实施例60

[1281] O-叔丁基-N-({3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑啉-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)丝氨酸甲酯

[1282]



[1283] 首先将150mg(0.31mmol)实施例25A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸加入到3.75ml二氯甲烷中。加入53.8mg(0.31mmol)0-叔丁基-L-丝氨酸甲酯、98.6mg(0.31mmol)TBTU和155mg(1.54mmol)4-甲基吗啉,并将混合物在室温下搅拌22h。然后将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩,并将残留物用制备型HPLC纯化(方法9)。得到151mg(理论的75%)标题化合物。

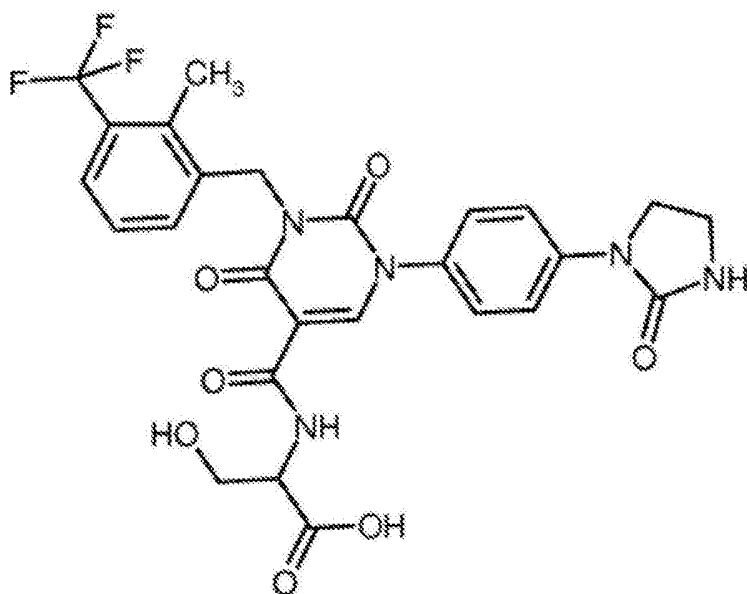
[1284] LC-MS(方法1): $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=646(M+H)^+$ 。

[1285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta=1.09(\text{s},9\text{H}),2.55(\text{s},3\text{H}),3.40-3.48(\text{m},2\text{H}),3.52-3.60(\text{m},1\text{H}),3.62(\text{s},3\text{H}),3.73-3.80(\text{m},1\text{H}),3.85-3.92(\text{m},2\text{H}),4.65-4.72(\text{m},1\text{H}),5.12(\text{s},2\text{H}),7.10(\text{s},1\text{H}),7.35(\text{t},1\text{H}),7.42(\text{d},1\text{H}),7.48(\text{d},2\text{H}),7.60(\text{d},1\text{H}),7.70(\text{d},2\text{H}),8.32(\text{s},1\text{H}),9.30(\text{d},1\text{H})$ 。

[1286] 实施例61

[1287] N-((3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)羰基)丝氨酸

[1288]



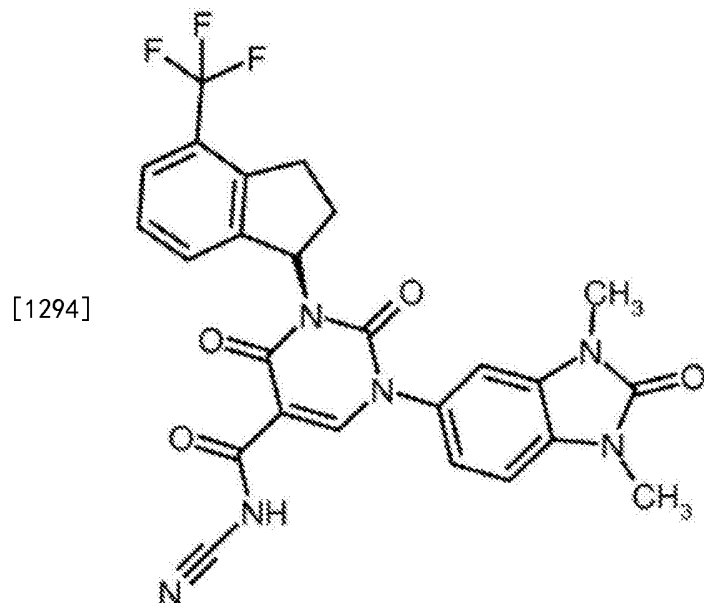
[1289] 将117mg(0.181mmol)实施例60的O-叔丁基-N-({3-[2-甲基3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基}羰基)-L-丝氨酸甲酯溶于2ml冰醋酸、1ml浓盐酸和1ml水的混合物中,然后将混合物在60℃下搅拌4h。冷却至室温后,将混合物用50ml水稀释。几分钟后,将沉淀物抽滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。将粗产物用制备型HPLC纯化(方法10)。得到39mg(理论的37%)标题化合物。

[1290] LC-MS(方法4): $R_t=1.96\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=576(M+H)^+$ 。

[1291] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=2.55(\text{s}, 3\text{H}), 3.38-3.48(\text{m}, 2\text{H}), 3.62-3.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.80-3.85(\text{m}, 1\text{H}), 3.85-3.92(\text{m}, 2\text{H}), 4.41-4.45(\text{m}, 1\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 7.31-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H}), 12.30(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1292] 实施例62

[1293] N-氰基-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)



[1295] 将100mg(0.2mmol)实施例23A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)、9.2mg(0.22mmol)氰胺、45.4mg(0.22mmol)1,3-二环己基碳二亚胺和26.9mg(0.22mmol)4-二甲基氨基吡啶于4ml二氯甲烷中在室温下搅拌过夜。将反应溶液用20ml二氯甲烷稀释并依次用10ml 1N盐酸水溶液洗涤两次,然后用10ml水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机相浓缩,溶于乙腈/DMSO中并用制备型HPLC分离(方法7)。得到26.4mg(理论的25%)标题化合物。

[1296] LC/MS(方法1): $R_t=1.03\text{min}$, $m/z=425(M+H)^+$

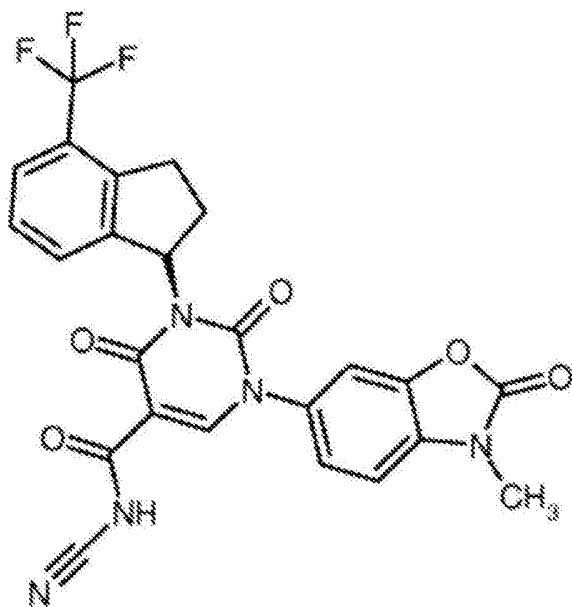
[1297] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=1.41-1.66(\text{m}, 1\text{H}), 2.36-2.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.10-3.23(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{s}, 3\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.47(\text{dd}, 1\text{H}), 6.63(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.88-7.17(\text{m}, 3\text{H}), 7.27-7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.43-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.46-8.83(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1298] 实施例63

[1299] N-氰基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-

[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)

[1300]



[1301] 将100mg(0.21mmol)实施例22A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)、9.5mg(0.23mmol)氰胺、46.6mg(0.23mmol)1,3-二环己基碳二亚胺和27.6mg(0.23mmol)4-二甲基氨基吡啶于4ml二氯甲烷中在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,将残留物溶于DMSO中并用制备型HPLC分离(方法6)。得到54mg(理论的51%)标题化合物。

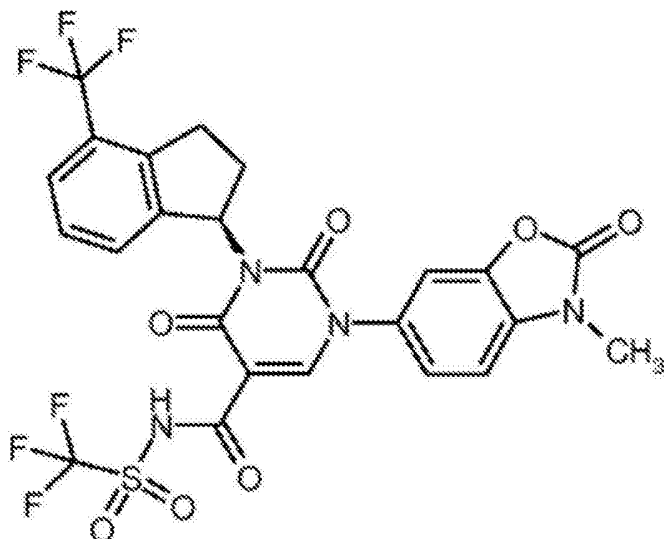
[1302] LC/MS(方法1): $R_t=1.1\text{min.}$, $m/z=512(M+H)^+$

[1303] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}] = 2.23-2.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.49-2.67(\text{m}, 1\text{H}), 3.00-3.18(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.35-3.45(\text{m}, 1\text{H}), 6.40-6.64(\text{m}, 1\text{H}), 6.97-7.04(\text{m}, 1\text{H}), 7.08-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 7.21-7.29(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{t}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 10.67-10.99(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1304] 实施例64

[1305] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-N-[(三氟甲基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)

[1306]



[1307] 在室温下,将59mg(0.39mmol)三氟甲磺酰胺加入到于10.3ml二氯甲烷中的160mg(0.33mmol)实施例22A的化合物、102mg(0.49mmol)1,3-二环己基碳二亚胺和44mg(0.36mmol)4-二甲基氨基吡啶的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,用1M盐酸水溶液洗涤两次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将所得到的粗产物用制备型HPLC纯化(方法20)。得到52mg(理论的24%)标题化合物。

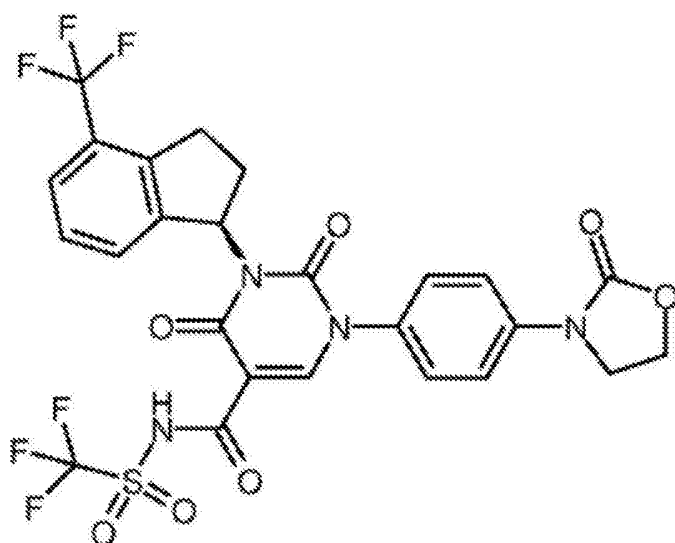
[1308] LC-MS(方法1): $R_t=1.15\text{min}$; $m/z=619(M+H)^+$ 。

[1309] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=2.38\text{--}2.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.11\text{--}3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.44\text{--}3.56(\text{m}, 1\text{H}), 6.58\text{--}6.70(\text{m}, 1\text{H}), 7.05\text{--}7.12(\text{m}, 1\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.29\text{--}7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.51\text{--}7.58(\text{m}, 1\text{H}), 8.61(\text{s}, 1\text{H}), 12.07(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1310] 实施例65

[1311] 2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-N-[(三氟甲基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(R对映异构体)

[1312]



[1313] 类似于实施例64,由160mg(0.32mmol)实施例44A的化合物和57mg(0.38mmol)三氟

甲磺酰胺制备标题化合物。得到42mg(理论的20%)。

[1314] LC-MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$;ES(neg): $m/z=631(\text{M-H})^-$ 。

[1315] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=2.37-2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.65(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.11-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.42-3.57(\text{m}, 1\text{H}), 4.06(\text{t}, 2\text{H}), 4.49(\text{t}, 2\text{H}), 6.58-6.70(\text{m}, 1\text{H}), 7.28-7.41(\text{m}, 4\text{H}), 7.50-7.58(\text{m}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 8.61(\text{s}, 1\text{H}), 12.10(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[1316] B.药效评估

[1317] 本发明化合物的药理活性可在下述测定中示出:

[1318] 缩写:

[1319]

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-氨基苯甲酰基)组氨酰基脯氨酰基苯丙氨酰基组氨酰基亮氨酰基-N ⁶ -(2,4-二硝基苯基)赖氨酸
AMC	7-酰胺基-4-甲基香豆素
BNP	脑钠素
BSA	牛血清白蛋白
CHAPS	3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲基铵基(ammonio)]-1-丙磺酸盐
HEPES	N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-2-乙磺酸
IC	抑制浓度

[1320]

MeOSuc	甲氧基琥珀酰基
NADP	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
PBS	磷酸盐缓冲溶液
PEG	聚乙二醇
v/v	(溶液的)体积与体积比
w/v	(溶液的)重量与体积比

[1321] B-1.类糜蛋白酶的酶法测定

[1322] 使用的酶源是重组人类糜蛋白酶(在HEK293细胞中表达)或从仓鼠的舌中纯化的类糜蛋白酶。所用的类糜蛋白酶底物为Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂。对于该测定,将1 μl 测试物质于DMSO中的50倍浓缩液、24 μl 酶溶液(稀释1:80000人或1:4000仓鼠)和25 μl 于测定缓冲液(Tris 50mM(pH 7.5),氯化钠150mM,BSA0.10%,Chaps 0.10%,谷胱甘肽1mM,EDTA 1mM)中的底物溶液(终浓度10 μM)在白色384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中混合。反应在32度下培养60min,在荧光读数器(例如Tecan Ultra(Tecan, Männedorf, Switzerland))中测量在340nm处激发后在465nm处的荧光发射。

[1323] 将一个测试化合物在同一个微量滴定板上以从30 μ M至1nM的10个不同浓度各测定两次。将数据归一化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制作用,没有酶的全部测定组分=100%抑制作用),并使用内部软件计算IC₅₀值。在此测定中测试的本发明的上下文中的化合物抑制类糜蛋白酶活性,其IC₅₀小于10 μ M。

[1324] 本发明的化合物的代表性的IC₅₀值示于下表1中:

[1325]

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]	实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
1	4.7	3	8.7
2	18	4	48

[1326]

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
5	29
6	6.6
7	37
8	53
9	35
12	7.6
13	1.8
14	3.5
15	2.8
16	4.6
17	2.8
18	42
19	5.8

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
20	22
21	32
22	7.3
23	5.5
24	85
25	30
26	44
27	130
29	13
30	3.5
31	520
32	3.1
33	4.9

[1327]

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
34	55
35	36
36	19
37	76
38	8.1
39	16
40	12
41	12
42	9.8
43	8.1
45	25
47	4.2
48	54

实施例编号:	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
49	3.6
50	39
51	3
52	94
53	180
54	63.5
55	238
57	19
59	914
60	1590
61	17
62	5.6
63	2.6

[1328] B-2. 从仓鼠分离的主动脉环上的收缩测量

[1329] 将雄性叙利亚仓鼠(120-150g)用二氧化碳安乐死。取出主动脉并将其置于冰冷的

Krebs-Henseleit缓冲液(以mmol/l计的组成:氯化钠112、氯化钾5.9、氯化钙2.0、氯化镁1.2、磷酸二氢钠1.2、碳酸氢钠25、葡萄糖11.5)中。将主动脉切成长度为2mm的环,转移至装有5ml Krebs-Henseleit缓冲液的器官浴槽中,并与肌动描记器(DMT,Denmark)连接。将缓冲液升至37℃并鼓入95%氧气、5%二氧化碳。为了测量等长肌肉收缩,将主动脉环安装在两个钩子之间。将钩子中的一个连接到压力传感器。第二个钩子是可移动的,用Mulvany和Halpern记载的方案(Circulation Research 1977;41:19-26)可以精确设定初始载荷。

[1330] 在每一次实验前,通过加入含有钾的Krebs-Henseleit溶液(50mmol/l KCl)测试制备物的响应性。合成肽——血管紧张素1-18——用于诱导主动脉环的收缩。血管紧张素1-18不需要ACE即被转化成血管紧张素II。随后,将主动脉环用测试物质孵育20min,并重复收缩测量。类糜蛋白酶的抑制表现为由血管紧张素1-18诱导的收缩的降低。

[1331] B-3. 异丙肾上腺素诱导的仓鼠心脏纤维化模型

[1332] 对于实验,使用体重为130-160g的雄性叙利亚仓鼠。通过在7天内每天皮下注射20mg/kg异丙肾上腺素来诱导心脏肥大和心脏纤维化。在注射异丙肾上腺素前2小时将测试物质口服给药于所述动物。对照组以相应的方式皮下注射和口服溶剂。在实验结束时,将心脏摘除、称重并固定。用Sirius Red染色法标记心脏组织切片上的纤维化组织。随后,用测面积学(planimetry)测定纤维化面积。

[1333] C. 药物组合物的工作实施例

[1334] 本发明的化合物可被转化成如下的药物制剂:

[1335] 片剂:

[1336] 组成:

[1337] 100mg本发明的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然的)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(BASF,Ludwigshafen,Germany)和2mg硬脂酸镁。

[1338] 片剂重量212mg。直径8mm,曲率半径12mm。

[1339] 制备:

[1340] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用5%PVP于水中的溶液(w/w)造粒。将颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5分钟。将该混合物用常规压片机压片(片剂规格见上)。用于压片的指导值为15kN的压力。

[1341] 用于口服给药的悬浮剂:

[1342] 组成:

[1343] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg **Rhodigel®**(购自FMC, Pennsylvania,USA的黄原胶)和99g水。

[1344] 10ml口服悬浮剂对应于单一剂量的100mg本发明的化合物。

[1345] 制备:

[1346] 将Rhodigel悬浮于乙醇中;将本发明的化合物加入到悬浮液中。边搅拌边加入水。在Rhodigel完全溶胀前将混合物搅拌约6h。

[1347] 用于口服给药的溶液剂:

[1348] 组成:

[1349] 500mg本发明的化合物、2.5g聚山梨醇酯和97g聚乙二醇400。20g口服溶液剂对应于单一剂量的100mg本发明的化合物。

[1350] 制备:

[1351] 将本发明的化合物在搅拌下悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。持续搅拌操作直到本发明的化合物完全溶解。

[1352] i.v.溶液剂:

[1353] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶于生理上可接受的溶剂(例如等渗盐溶液、葡萄糖溶液5%和/或PEG 400溶液30%)中。将溶液无菌过滤并分散于无菌和无热原的注射器中。