

(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  
13. März 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2008/028590 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 213/85 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/007572

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. August 2007 (30.08.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2006 042 143.4  
8. September 2006 (08.09.2006) DE

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): NELL, Peter [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wuppertal (DE). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). ALBRECHT-KÜPPER, Barbara [DE/DE]; Heidestr. 9, 42289 Wülfrath (DE). KELDENICH, Joerg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). KNORR, Andreas [DE/DE]; Trillser Graben 10, 40699 Erkrath (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED BIPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE BIPYRIDIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSIN REZEPTOR LIGANDEN

(57) Abstract: The present application relates to novel substituted 2,4'- and 3,4'-bipyridine derivatives according to general formula (I), in which one of the two ring members X and Y represents N and the other ring member represents C-R<sup>6</sup>. The invention also relates to processes for their preparation, to their use for the treatment and/or prophylaxis of illnesses, and to their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of illnesses, preferably for the treatment and/or prevention of hypertension and other cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 2,4'- und 3,4'-Bipyridin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen.

WO 2008/028590 A1

## NEUE SUBSTITUIERTE BIPYRIDIN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSIN REZEPTOR LIGANDEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte 2,4'- und 3,4'-Bipyridin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und anderen kardiologischen Erkrankungen.

Adenosin, ein Purin-Nukleosid, ist in allen Zellen vorhanden und wird unter einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Stimuli freigesetzt. Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung. In Adipozyten ist Adenosin in der Lage, die Lipolyse zu hemmen und somit die Konzentration an freien Fettsäuren und Triglyzeriden im Blut zu senken.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären

cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Im Herz-Kreislaufsystem sind die Hauptwirkungen der Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren: Bradykardie, negative Inotropie und Protektion des Herzens vor Ischämie ("preconditioning") über  
5 A1-Rezeptoren, Dilation der Gefäße über A2a- und A2b-Rezeptoren sowie Inhibition der Fibroblasten und Glattmuskelzellproliferation über A2b-Rezeptoren.

Im Falle von A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über G<sub>i</sub>-Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes beobachtet (bevorzugt nach direkter Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin). Entsprechend führen A2a- und A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt  
10 über G<sub>s</sub>-Proteine) zu einer Zunahme und A2a- und A2b-Antagonisten zu einer Abnahme im cAMP-Gehalt der Zellen. Im Falle der A2-Rezeptoren ist eine direkte Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin nicht hilfreich.

Die Aktivierung von A2b-Rezeptoren durch Adenosin oder spezifische A2b-Agonisten führt über die Erweiterung von Gefäßen zu einer Blutdrucksenkung. Die Blutdrucksenkung ist von einem  
15 reflektorischen Herzfrequenzanstieg begleitet. Der Herzfrequenzanstieg kann durch die Aktivierung von A1-Rezeptoren durch spezifische A1-Agonisten reduziert werden.

Die kombinierte Wirkung von selektiven A1/A2b-Agonisten auf das Gefäßsystem und die Herzfrequenz resultiert somit in einer systemischen Blutdrucksenkung ohne relevanten Herzfrequenzanstieg. Mit einem solchen pharmakologischen Profil könnten duale A1/A2b-Agonisten zur  
20 Behandlung z.B. der Hypertonie beim Menschen eingesetzt werden.

In Adipozyten bewirkt die Aktivierung von A1- und A2b-Rezeptoren eine Inhibition der Lipolyse. Die kombinierte Wirkung von A1/A2b-Agonisten auf den Lipidstoffwechsel führt somit zu einer Senkung von freien Fettsäuren und Triglyzeriden. Eine Senkung der Lipide wiederum führt bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und bei Diabetikern zur Verringerung der Insulinresistenz  
25 und zur Verbesserung der Symptomatik.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", *J. Biol. Chem.*  
30 267 (1992), Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998), Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "Adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins [S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998), Seiten 619-641]. Diese aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

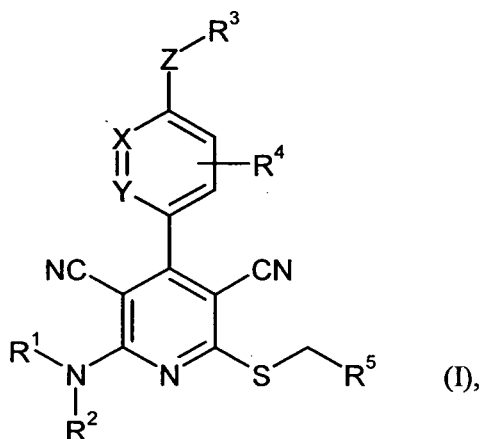
In WO 01/25210 und WO 02/070485 werden substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine als Adenosinrezeptor-Liganden für die Behandlung von Erkrankungen beschrieben. In WO 03/053441 werden spezifisch substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine als selektive Liganden des Adenosin A1-Rezeptors offenbart, und in WO 2006/027142 werden substituierte Phenylaminothiazol-Derivate als duale Adenosin A1/A2b-Agonisten für die Behandlung der Hypertonie und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen beansprucht. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen eine zum Teil nur sehr begrenzte Löslichkeit in Wasser und anderen physiologischen Medien aufweisen, was beispielsweise ihre Formulierbarkeit oder auch eine parenterale Anwendung erschwert.

In WO 01/62233 werden verschiedene Pyridin- und Pyrimidin-Derivate sowie ihre Verwendung als Adenosinrezeptor-Modulatoren offenbart. Substituierte 3,5-Dicyanopyridine als Calcium-abhängige Kaliumkanalöffner zur Behandlung urologischer Erkrankungen werden in EP 1 302 463-A1 beansprucht. In WO 2004/054505 wird die Verwendung von Aminocyanopyridin-Derivaten als MK 2-Inhibitoren zur Behandlung TNF $\alpha$ -mediierter Erkrankungen beansprucht. Die Verwendung von 4-Aryl- oder 4-Heteroaryl-substituierten Aminocyanopyridinen als Androgenrezeptor-Modulatoren wird in US 2005/0182105 beschrieben. In WO 02/50071 werden Aminothiazol-Derivate als Tyrosin-Kinase-Inhibitoren für die Behandlung von Krebs sowie immunologischer und allergischer Erkrankungen offenbart.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als selektive Agonisten des Adenosin A1-Rezeptors, als selektive Agonisten des Adenosin A2b-Rezeptors oder

als selektive duale Agonisten des Adenosin A1- und A2b-Rezeptors wirken, als solche zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere von Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen, des Metabolischen Syndroms, Diabetes und Dyslipidämien sowie zur Organprotektion bei Transplantationen und operativen Eingriffen geeignet sind und darüber hinaus eine verbesserte Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



in welcher

eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für C-R<sup>6</sup> steht, worin

10 R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

Z für N-R<sup>7</sup> oder O steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, bedeutet,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl und/oder einem 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, stehen,

wobei der genannte Heterocyclus ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann,

20

oder

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann,
- 5 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, oder für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,
- 10 wobei die genannten Cycloalkyl-Reste ihrerseits bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können und in diesen Cycloalkyl-Resten eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,
- 15 und
- R<sup>5</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils
- 20 (i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Mono-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino substituiert sein können
- und/oder
- (ii) mit Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperazino oder einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin
- L eine Bindung, NH oder O bedeutet
- 25 und
- R<sup>8</sup> Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, welche jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl und/oder Carboxyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

15 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  
20 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, Trifluor-  
25 essigsäure, 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), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von  
30 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 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).

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, n-But-2-en-1-yl und n-But-3-en-1-yl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 6, 4 bis 6 bzw. 3 bis 5 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

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

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Mono-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkenylsubstituenten, der 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkenylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Allylamino, 1-Methylprop-2-en-1-ylamino, 2-Methylprop-2-en-1-ylamino, But-2-en-1-ylamino und But-3-en-1-ylamino.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4, besonders bevorzugt mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N,N*-Diisopropylamino, *N*-n-Butyl-*N*-methylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Carbocyclus mit 6 oder 10 Ring-Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Ein 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus mit ein oder zwei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O. Beispielfhaft seien genannt: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidiny, Pyrazolidiny, Tetrahydrofuranyl, Piperidiny, Piperaziny, Tetrahydropyranyl, Mor-

pholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl und Hexahydro-1,4-diazepinyl. Bevorzugt sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranlyl und Morpholinyl.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 bis 10 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, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Benzofuranlyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyll, Phthalazinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl. Bevorzugt sind monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl.

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

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

Z für N-R<sup>7</sup> oder O steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, steht,

wobei der genannte Heterocyclus ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthält und seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

5 oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N und O enthalten und ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,

10 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, oder für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

wobei die genannten (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-Reste ihrerseits bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy und/oder Methoxy substituiert sein können und in Cyclopentyl und Cyclohexyl eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen ein O-Atom aus-

15 getauscht sein kann,

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

und

R<sup>5</sup> für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der

20 Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils

(i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können

und/oder

25 (ii) mit Morpholino, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperazino oder einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

und

R<sup>8</sup> Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, welche jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethoxy und/oder Carboxyl substituiert sein können,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

Z für NH oder O steht,

10 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

oder

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-Ring bilden, der jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Oxo, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und/oder Amino substituiert sein kann,

20 R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

und

R<sup>5</sup> für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils

25 (i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und/oder Amino substituiert sein können

und/oder

(ii) mit einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

und

R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl und/oder Methoxy substituiert sein können,

5

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

X für N steht,

10 Y für CH steht,

Z für O steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

15 oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N'-Methylpiperazino-Ring bilden,

R<sup>3</sup> für 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 3-Hydroxypropyl oder 2,3-Dihydroxypropyl steht,

20 R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

und

R<sup>5</sup> für Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht, welche jeweils

(i) mit Methyl, Ethyl oder Amino substituiert sein können

und

25 (ii) mit einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sind, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

und

R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und/oder Methoxy substituiert sein können,

5

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

10 Z für NH oder O steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils für Wasserstoff stehen,

R<sup>3</sup> für 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl oder Acetyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

15 und

R<sup>5</sup> für Oxazolyl, Thiazolyl oder Pyridyl steht, welche jeweils mit Methyl, Ethyl, Amino oder einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

und

20 R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und/oder Methoxy substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Von besonderer Bedeutung hierbei sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

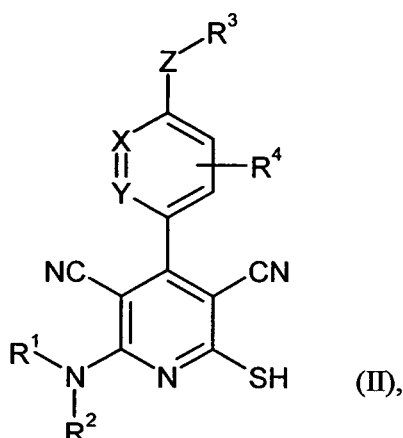
25 X für N

und

Y für CH steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungs-  
 5 gemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der  
 Formel (II)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y und Z jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

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



in welcher  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat und

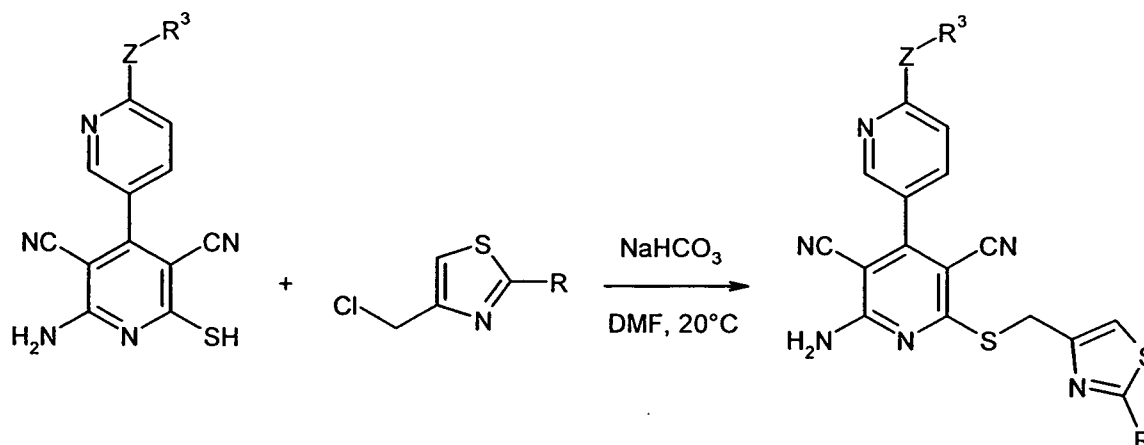
Q für eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor, Brom  
 oder Iod, oder für Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

umsetzt

15 und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i)  
 Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze  
 überführt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema beispielhaft erläutert  
 werden:

Schema 1



Als Lösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol, Ketone wie Aceton und Methyl-  
 5 ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan und Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan und Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Di-  
 10 methylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N*-Methylpyrrolidinon (NMP), Acetonitril oder Pyridin. Wasser ist als Lösungsmittel ebenfalls geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt als Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

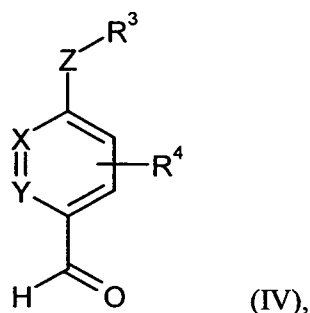
Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo-  
 20 [4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt sind Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere von 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II), eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von -20°C bis +60°C, insbesondere bei 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei  
 25

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

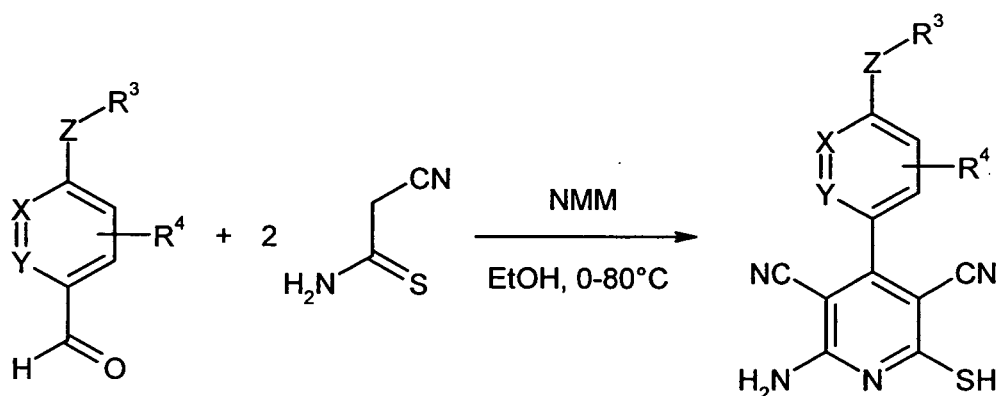
- Verbindungen der Formel (II), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen, können in Analogie zu literaturbekannten Methoden beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Aldehyde der Formel (IV)



in welcher R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y und Z jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

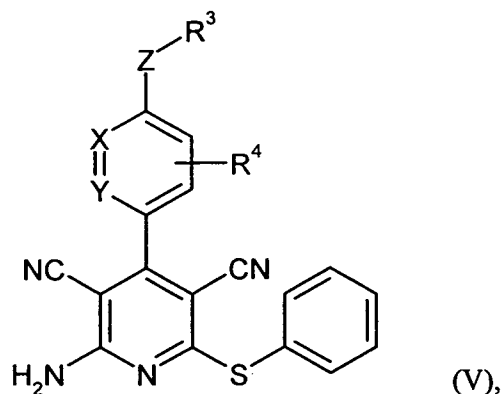
- in Gegenwart einer Base mit zwei Äquivalenten Cyanthioacetamid umgesetzt [siehe Schema 2; vgl. z.B. Dyachenko et al., *Russ. J. Chem.* **33** (7), 1014-1017 (1997), **34** (4), 557-563 (1998); Dyachenko et al., *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **34** (2), 188-194 (1998); Qintela et al., *Eur. J. Med. Chem.* **33**, 887-897 (1998); Kandeel et al., *Z. Naturforsch.* **42b**, 107-111 (1987); Reddy et al., *J. Med. Chem.* **49**, 607-615 (2006); Evdokimov et al., *Org. Lett.* **8**, 899-902 (2006)].

#### Schema 2



- 15 [EtOH = Ethanol, NMM = *N*-Methylmorpholin].

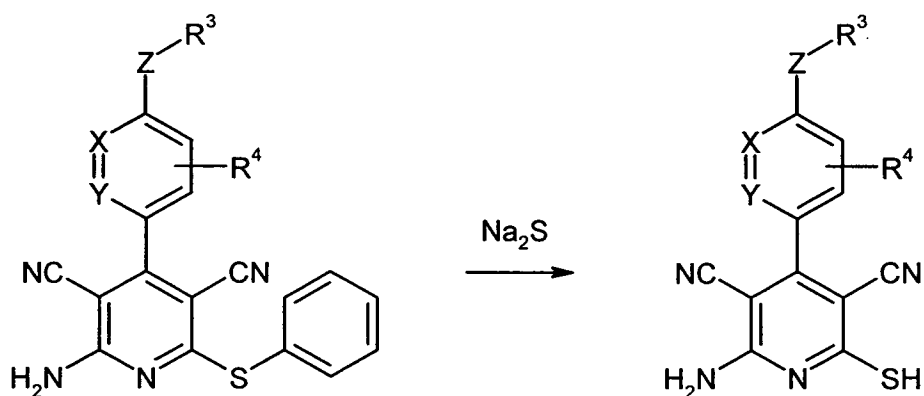
Verbindungen der Formel (II), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen, können auch ausgehend von Verbindungen der Formel (V)



in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y und Z jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

durch Reaktion mit einem Alkalisulfid hergestellt werden. Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

5 Schema 3



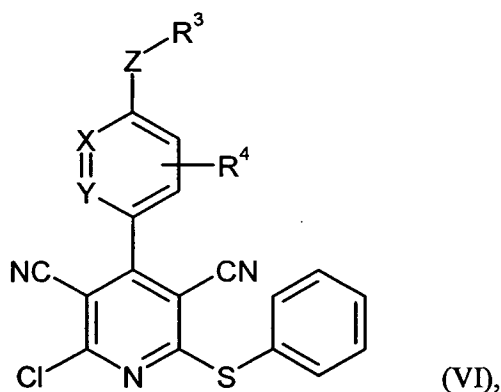
Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere von 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (V), eingesetzt.

- 10 Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören bevorzugt Dimethylformamid, *N*-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

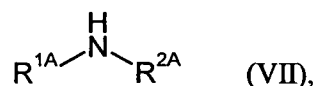
- 15 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (V) können in Analogie zu literaturbeschriebenen Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. Kambe et al., *Synthesis*, 531-533 (1981); Elnagdi et al., *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578 (1991); Reddy et al., *J. Med. Chem.* 49, 607-615 (2006); Evdokimov et al., *Org. Lett.* 8, 899-902 (2006)].

- 5 Verbindungen der Formel (II), worin mindestens einer der beiden Reste  $R^1$  und  $R^2$  nicht für Wasserstoff steht, können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (V) zunächst mit Kupfer(II)chlorid und Isoamylnitrit in einem geeigneten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel (VI)



- 10 in welcher  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y und Z jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, überführt, anschließend mit einer Verbindung der Formel (VII)



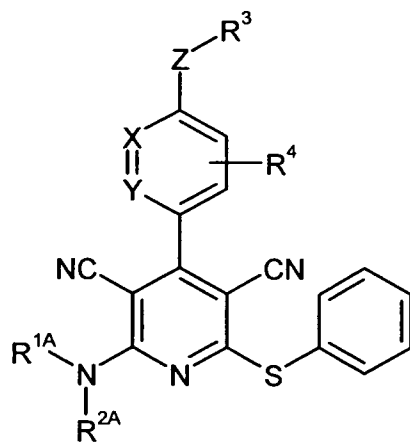
in welcher

$R^{1A}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^1$  hat,

- 15  $R^{2A}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^2$  hat,

jedoch mindestens einer der beiden Reste nicht für Wasserstoff steht,

zu Verbindungen der Formel (VIII)



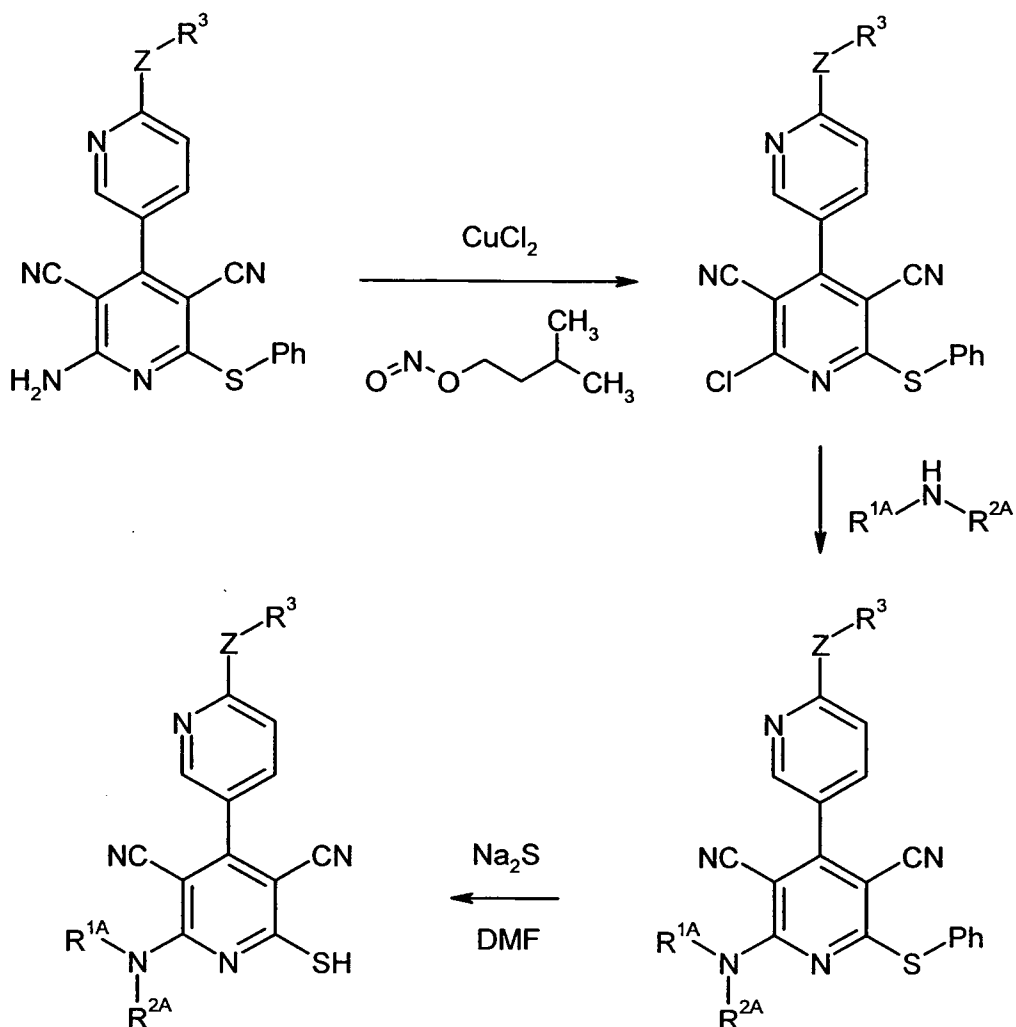
(VIII),

in welcher  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $Y$  und  $Z$  jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und diese dann mit einem Alkalisulfid in die Verbindungen der Formel (II) überführt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema beispielhaft erläutert werden:

5

Schema 4



[Ph = Phenyl].

Der Verfahrensschritt (V) → (VI) erfolgt im Allgemeinen mit einem Molverhältnis von 2 bis 12 Mol Kupfer(II)chlorid und 2 bis 12 Mol Isoamylnitrit bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (V).

Als Lösungsmittel für diesen Verfahrensschritt eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan und Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Acetonitril und Dimethylformamid.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+180^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+60^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Der Verfahrensschritt (VI) + (VII)  $\rightarrow$  (VIII) erfolgt im Allgemeinen mit einem Molverhältnis von 1 bis 8 Mol der Verbindung der Formel (VII) bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VI).

Als Lösungsmittel für diesen Verfahrensschritt eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan und Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid. Wasser ist als Lösungsmittel ebenfalls geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

10  
15

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+180^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+120^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

Der Verfahrensschritt (VIII)  $\rightarrow$  (II) erfolgt im Allgemeinen mit einem Molverhältnis von 1 bis 8 Mol Natriumsulfid bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII).

Als Lösungsmittel für diesen Verfahrensschritt eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol und tert.-Butanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan und Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid oder *N*-Methylpyrrolidinon. Wasser ist als Lösungsmittel ebenfalls geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

25  
30

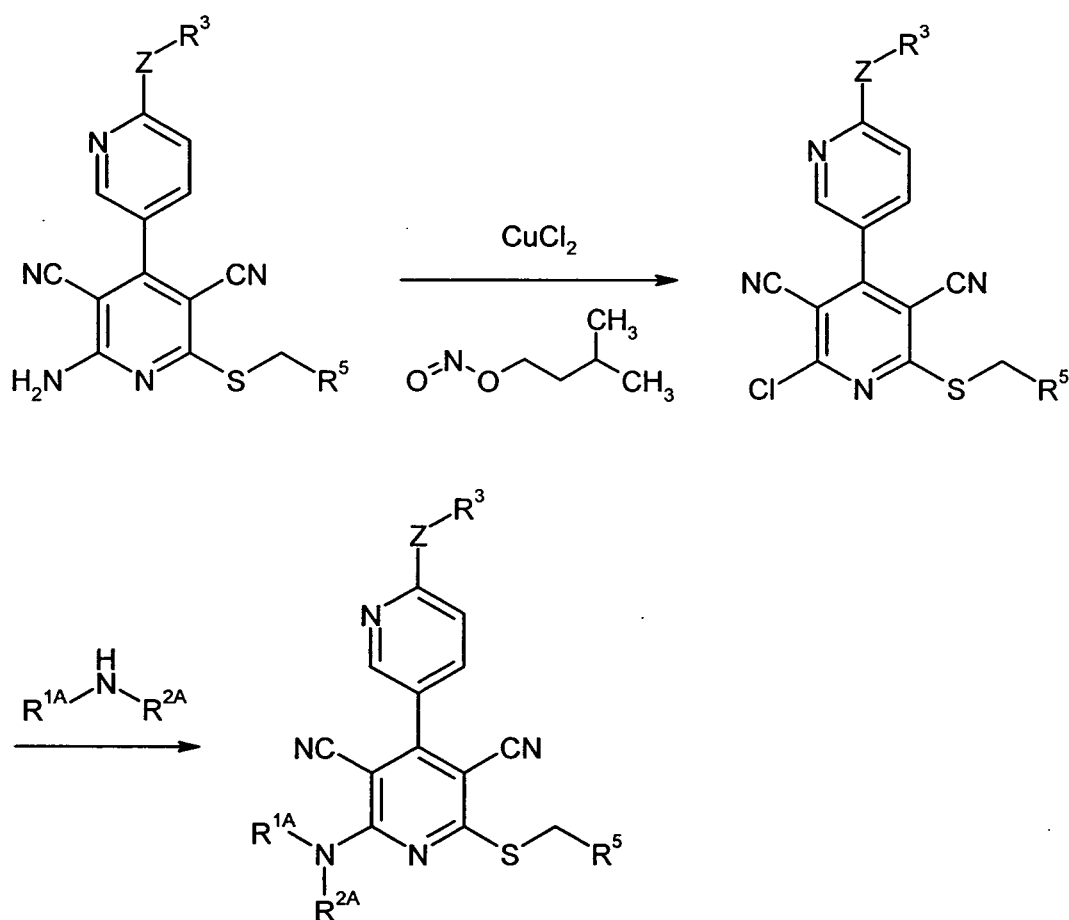
Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +40°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VII) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Analog zur Reaktionssequenz (V) → (VI) → (VIII) können auch Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide für Wasserstoff stehen, in Verbindungen der Formel (I), worin mindestens einer der beiden Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht für Wasserstoff steht, überführt werden. Dies wird im folgenden Reaktionsschema veranschaulicht:

- 10

Schema 5

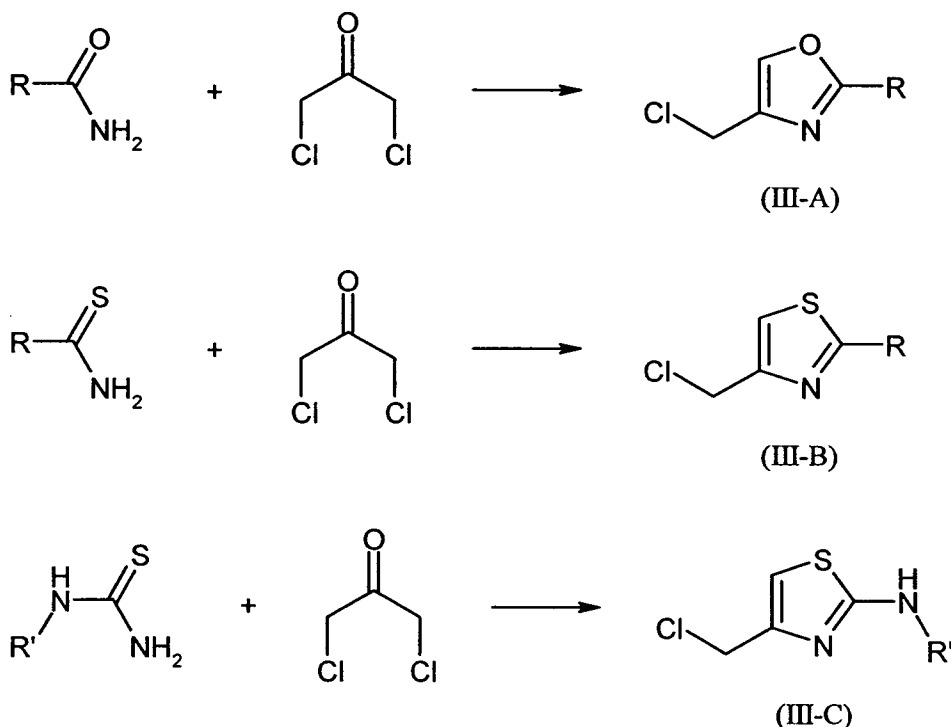


Für diese Verfahrensvariante finden die zuvor für die Sequenz (V) → (VI) → (VIII) beschriebenen Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen und Molverhältnisse in analoger

- 15 Weise Anwendung.

Die Verbindungen der Formel (III) sind gleichfalls kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach literaturbekannten Methoden herstellbar. So können beispielsweise durch Reaktion von Amiden, Thioamiden bzw. Thioharnstoff-Derivaten mit einem 1,3-Dihalogenaceton 2-substituierte Oxazol- und Thiazol-Derivate der Formel (III-A), (III-B) bzw. (III-C) erhalten werden (siehe 5 Schema 6):

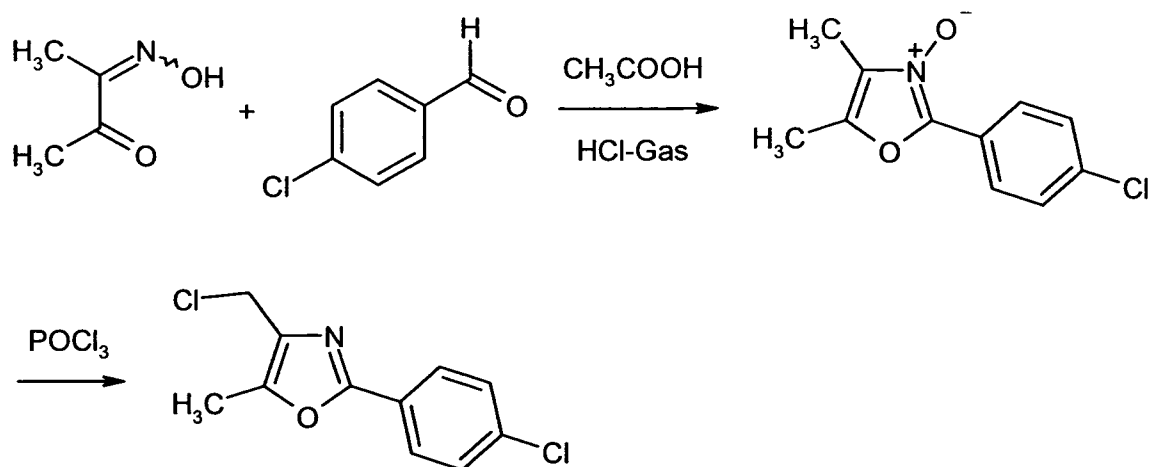
Schema 6



Im Falle der Verbindungen (III-C) können diese entweder analog zur Literatur hergestellt und isoliert werden [vgl. z.B. I. Simiti et al., *Chem. Ber.* 95, 2672-2679 (1962)], oder sie können *in situ* 10 erzeugt und direkt weiter mit einer Verbindung der Formel (II) umgesetzt werden. Bevorzugt ist die *in situ*-Erzeugung unter Verwendung von 1,3-Dichloraceton in Dimethylformamid oder Ethanol als Lösungsmittel. Die Darstellung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

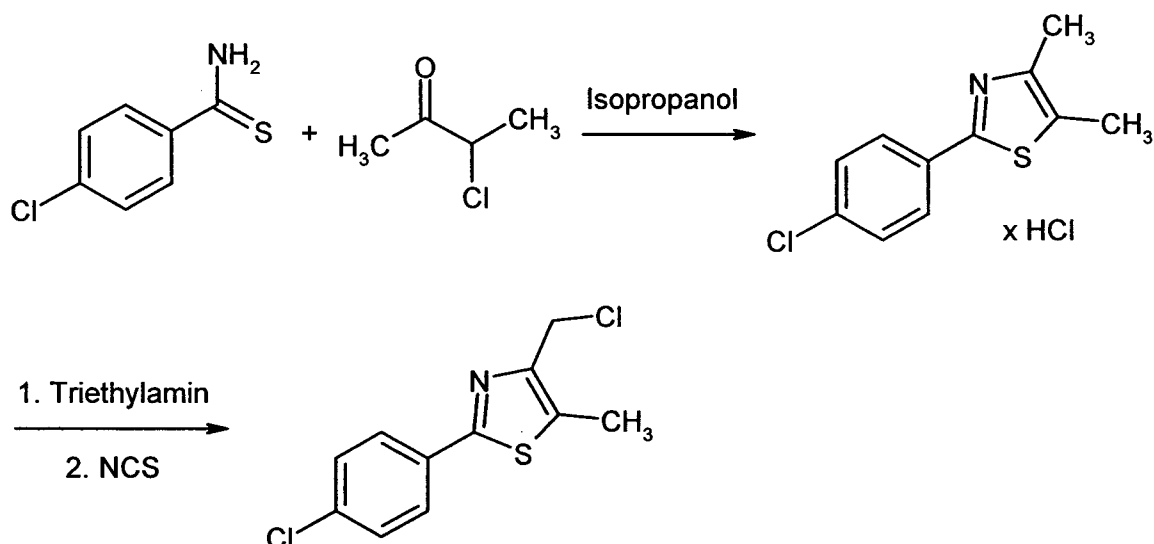
15 2,5-Disubstituierte Oxazol- und Thiazol-Derivate gemäß Formel (III) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise wie in den folgenden Reaktionsschemata 7 und 8 beschrieben hergestellt werden:

## Schema 7



[vgl. z.B. Y. Goto et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057].

## Schema 8



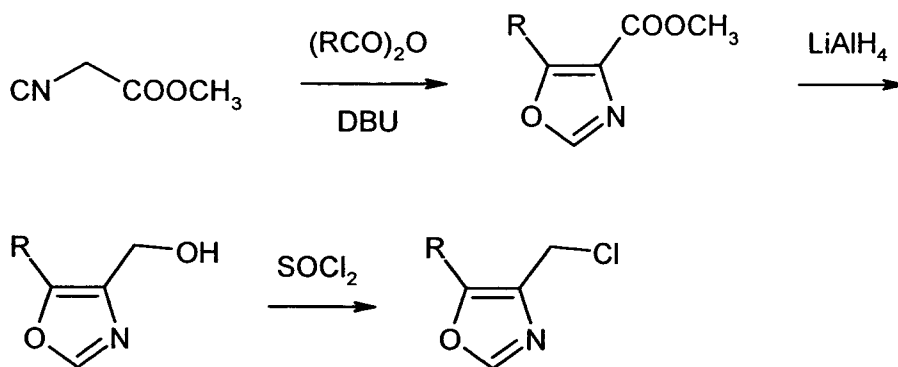
5

[NCS = *N*-Chlorsuccinimid; vgl. z.B. T. Yamane et al., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 69-73].

In 5-Position substituierte Oxazol-Derivate gemäß Formel (III) können beispielsweise durch Reduktion und nachfolgende Halogenierung entsprechender Oxazol-4-carbonsäureester erhalten werden, welche ihrerseits durch Acylierung von  $\alpha$ -Isocyanatoacetaten zugänglich sind (siehe

10 Schema 9):

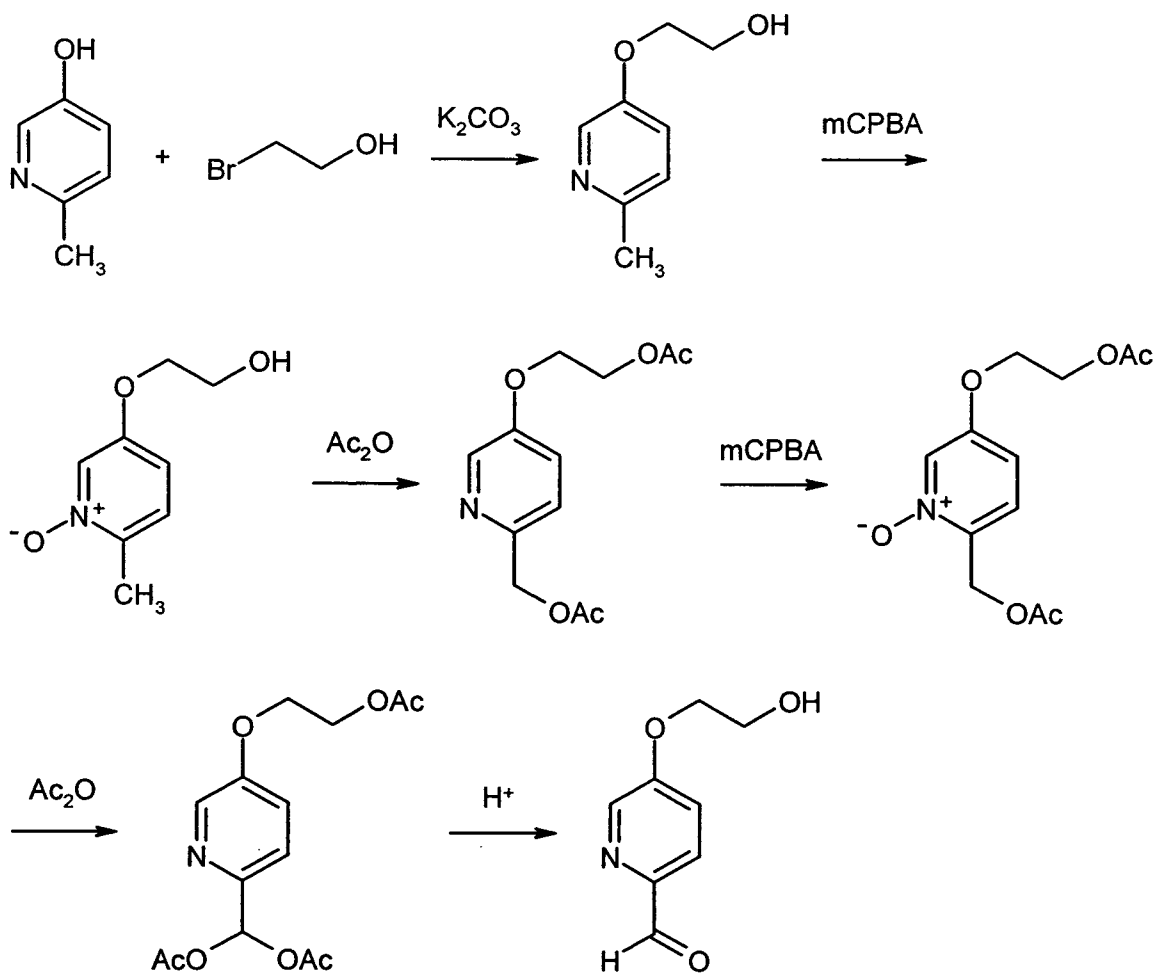
## Schema 9



[DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; vgl. z.B. M. Suzuki et al., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3571-3575].

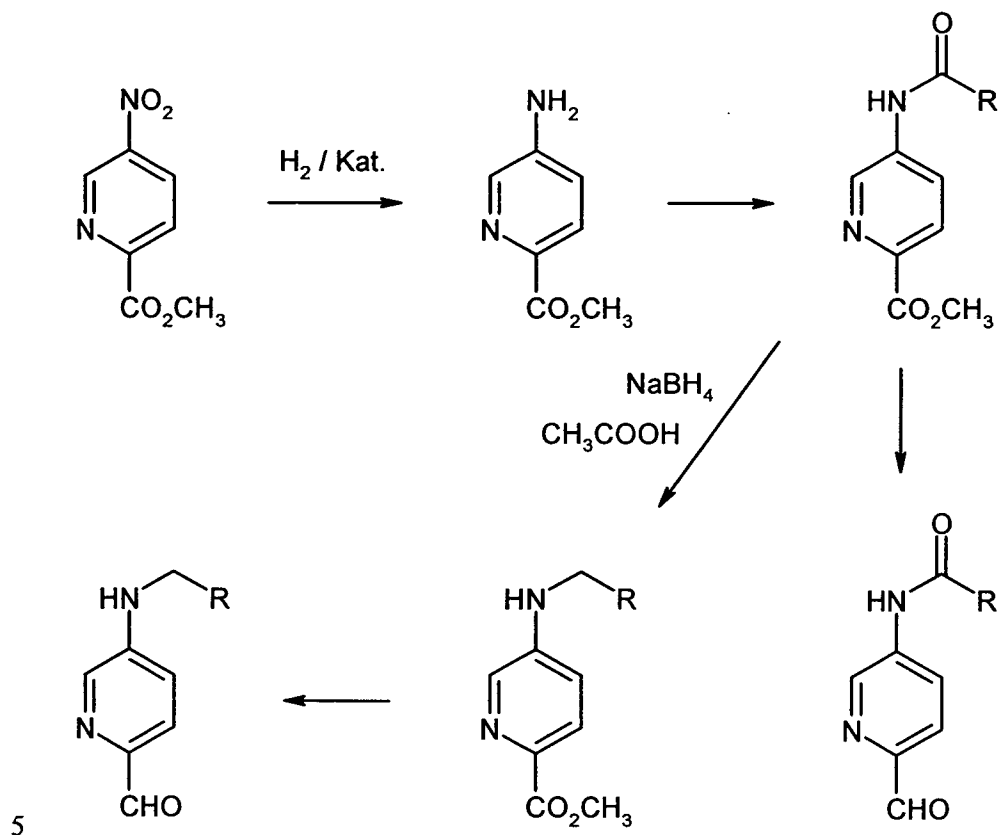
- 5 Die Verbindungen der Formel (IV) sind literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden, wie beispielhaft in den nachfolgenden Reaktionsschemata 10-13 dargestellt ist:

## Schema 10



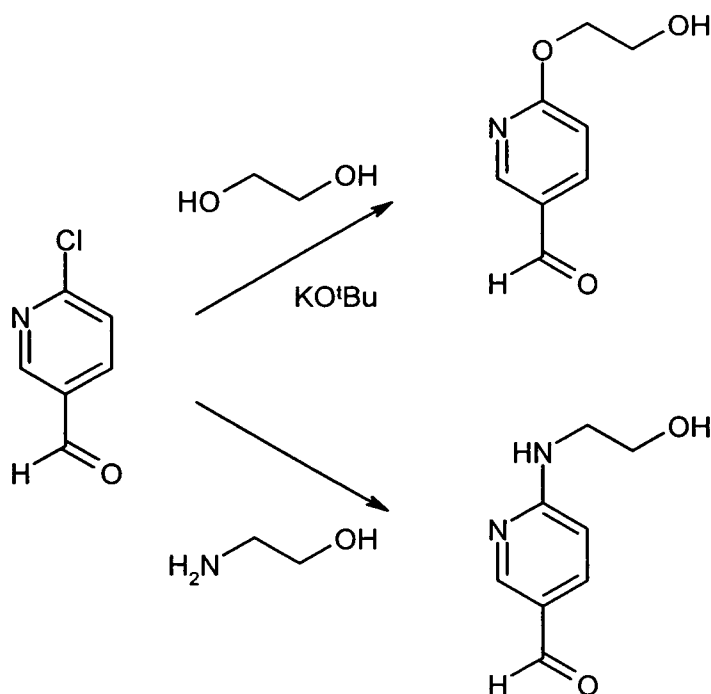
[Ac = Acetyl, Ac<sub>2</sub>O = Acetanhydrid, mCPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure; vgl. z.B. P. C.-M. Mao et al., *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1634-1637; W. Hass et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1615-1622; J.W. Ellingboe et al., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 542-550].

Schema 11



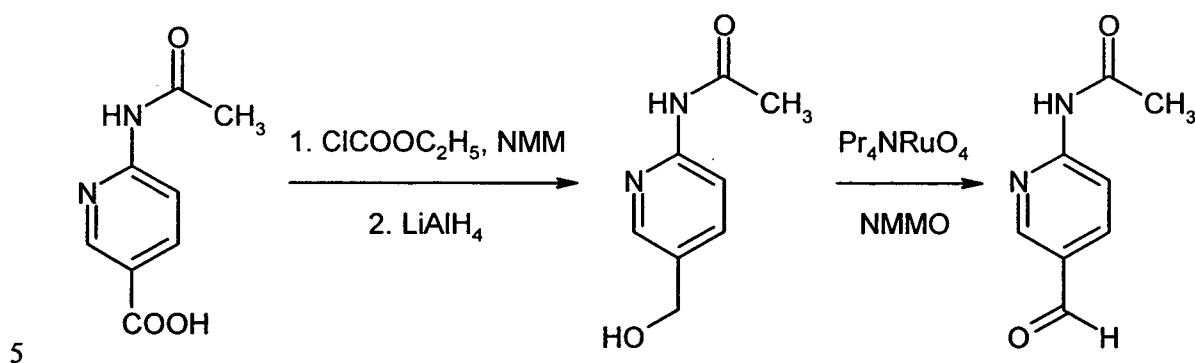
[Kat. = Katalysator; vgl. z.B. N. Finch et al., *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1405-1410; *ibid.* **1978**, *21*, 1269-1274].

Schema 12



[ $\text{KO}^t\text{Bu}$  = Kalium-*tert.*-butylat].

Schema 13



[NMM = *N*-Methylmorpholin, NMMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, Pr = *n*-Propyl].

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet. Darüber hinaus verfügen die erfindungsgemäßen Substanzen gegenüber den Verbindungen aus dem Stand der Technik über eine verbesserte Löslichkeit in Wasser und anderen physiologischen Medien, was beispielsweise für die Formulierbarkeit und/oder die parenterale Applikation von Vorteil ist.

10

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als potente, selektive Liganden an Adenosin A1- und/oder A2b-Rezeptoren erklären. Sie wirken hierbei als selektive A1-, selektive A2b- oder als selektive duale A1/A2b-Agonisten.

5 Als "selektive Liganden an Adenosin A1- und/oder A2b-Rezeptoren" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-Rezeptorliganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an A1- und/oder A2b-Adenosinrezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutliche schwächere Wirkung (Faktor 10 oder höher) an A2a- und A3-Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt B-1. beschriebenen Tests.

10 Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere bei Hypertonie und anderen Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems (kardiovaskulären Erkrankungen) sowie zur Kardioprotektion.

15 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen neben der Hypertonie beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, koronare Herzerkrankung, koronare Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, akutes Koronarsyndrom, stabile und instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Tachykardien, Arrhythmien, Vorhof- und Kammerflimmern sowie periphere Durchblutungsstörungen.

20 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs sowie zur Prophylaxe von Sekundärinfarkten.

25 Des weiteren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirn-schlag und transitorischen ischämischen Attacken sowie zur Protektion von Organen bei Trans-plantation und operativen Eingriffen, beispielsweise am Herzen, geeignet.

Weitere Indikationsgebiete, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündliche Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des  
30 Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung,

weiterhin auch von neurodegenerativen Erkrankungen sowie von Schmerzzuständen, Krebs und Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Krebstherapien.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasien, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, diabetischen Folgeerkrankungen wie z.B. Nephropathie und Neuropathie, des Metabolischen Syndroms sowie von Dyslipidämien in Betracht.

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

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

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

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

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

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Kombinationen mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen mit mindestens einem den Fettstoffwechsel verändernden Wirk-

stoff, einem Antidiabetikum, einem blutdrucksenkenden Wirkstoff und/oder einem antithrombotisch wirkenden Mittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorzugsweise mit einem oder mehreren

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

kombiniert werden.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Lipase-Inhibitoren, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Niacin-Rezeptor-Agonisten, CETP-Inhibitoren, PPAR- $\alpha$ -Agonisten, PPAR- $\gamma$ -

Agonisten, PPAR- $\delta$ -Agonisten, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Antioxidantien/Radikalfänger sowie der Cannabinoid-Rezeptor 1-Antagonisten verstanden.

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

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

10 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 Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugs-  
15 weise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib,  
30 JTT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 oder CETP vaccine (Avant), verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, beta-Rezeptoren-Blocker, 15 alpha-Rezeptoren-Blocker und 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.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, 25 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, 30 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 alpha-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

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

15 Unter antithrombotisch wirkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien 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.

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

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

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

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

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

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

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

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. 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), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu appli-

zierende 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.

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

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

10  
15  
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.

20

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.

25

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

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

**A. Beispiele****Verwendete Abkürzungen:**

Bsp.	Beispiel
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
RP-HPLC	reverse phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt
wässr.	wässrig

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

Instrument: Hewlett Packard Series 1050; Säule: Symmetry TM C18 3.9 x 150 mm; Fluss: 1.5 ml/min; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: → 0.6 min 10% B → 3.8 min 100% B  
5 → 5.0 min 100% B → 5.5 min 10% B; Stopzeit: 6.0 min; Injektionsvolumen: 10 µl; Diodenarray-detektor-Signal: 214 und 254 nm.

**Methode 2 (LC-MS):**

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

**Methode 3 (LC-MS):**

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

**Methode 4 (LC-MS):**

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

**Methode 5 (LC-MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith  
SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l,  
Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10% B → 7.0 min

95% B → 9.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 7.0 min 2.0 ml/min → 9.0 min 2.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent  
5 A: 5 ml HClO<sub>4</sub> / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent  
10 A: 5 ml HClO<sub>4</sub> / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex  
Gemini 3µ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l  
Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0  
15 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen:  
50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC-MS):

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

Methode 10 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx  
25 Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B:  
1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 11 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Gemini 3 $\mu$  30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 12 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2 min 65% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A  $\rightarrow$  6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13 (LC-MS):

Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 $\mu$  50 mm 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  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  1.5 min 10% A  $\rightarrow$  2.2 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.01 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 15 (LC-MS):

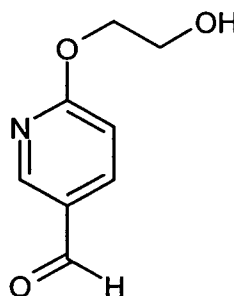
Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.1 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 16 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Micro MS mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$  20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A  $\rightarrow$  3.0 min 10% A  $\rightarrow$  4.0 min 10% A  $\rightarrow$  4.01 min 100% A (Fluss 2.5 ml/min)  $\rightarrow$  5.00 min 100% A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:Beispiel 1A

10 6-(2-Hydroxyethoxy)nicotinaldehyd



Zu einer Lösung von 3.51 g (56.51 mmol) 1,2-Ethandiol in 80 ml trockenem DMF werden 3.49 g (31.08 mmol) Kalium-*tert.*-butylat gegeben und der Ansatz 15 min bei RT gerührt. Man gibt dann 4.0 g (28.26 mmol) 6-Chlornicotinaldehyd hinzu. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf 200 ml eines 1:1-Gemisches von Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (zweimal je 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen (zweimal je 100 ml). Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel 60 (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1) chromatographisch aufgereinigt.

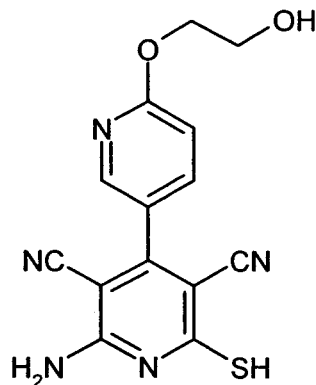
Ausbeute: 2.83 g (46% d. Th., 77% Reinheit)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.97 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.73 (dt, 2H).

25 LC-MS (Methode 4):  $R_t$  = 1.09 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 168 [M+H]<sup>+</sup>.

**Beispiel 2A**

2'-Amino-6-(2-hydroxyethoxy)-6'-mercapto-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



2.83 g (16.93 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A, 3.39 g (33.86 mmol) Cyanothioacetamid  
 5 und 3.42 g (33.86 mmol) 4-Methylmorpholin werden in 65 ml Ethanol gelöst und der Ansatz für  
 3 h unter Rückfluss und anschließend für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rota-  
 tionsverdampfer eingengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Dichlor-  
 methan/Ethanol 20:1 → 5:1) chromatographisch gereinigt.

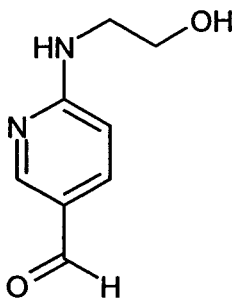
Ausbeute: 1.66 g (30% d. Th.)

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.29 (d, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.60-7.41 (br. s, 2H), 6.98  
 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H).

LC-MS (Methode 4): R<sub>t</sub> = 1.39 min; MS (ESIpos): m/z = 314 [M+H]<sup>+</sup>.

**Beispiel 3A**

6-[(2-Hydroxyethyl)amino]nicotinaldehyd



15

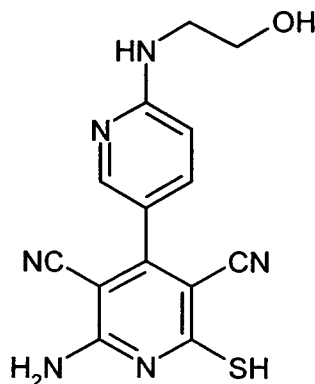
Zu 1.00 g (7.06 mmol) 6-Chlornicotinaldehyd werden 10.12 g (165.68 mmol) 2-Aminoethanol  
 gegeben und das Reaktionsgemisch anschließend für 14 h bei 135°C gerührt. Man erhält eine gelbe

Lösung, die mittels Destillation im Kugelrohrapparat (2.2 mbar, 100°C) fraktioniert wird. Die das gewünschte Produkt enthaltende Fraktion wird direkt weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.51$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 167$   $[M+H]^+$ .

#### Beispiel 4A

- 5 2'-Amino-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-6'-mercapto-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

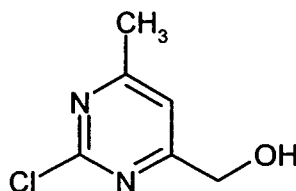


- 3.0 g des Rohprodukts aus Beispiel 3A, 3.62 g (36.11 mmol) Cyanothioacetamid und 3.65 g (36.11 mmol) 4-Methylmorpholin werden in 50 ml Ethanol gelöst und der Ansatz für 3 h unter Rückfluss und anschließend für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Dichlormethan/Ethanol 100:1 → 5:1) chromatographiert. Es werden mehrere das gewünschte Produkt enthaltende Fraktionen erhalten, die direkt weiter umgesetzt werden.

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 2.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 313$   $[M+H]^+$ .

#### Beispiel 5A

- 15 (2-Chlor-6-methylpyrimidin-4-yl)methanol



- 5.00 g (28.97 mmol) 2-Chlor-6-methylpyrimidin-4-carbonsäure und 5.17 g (118.97 mmol) Thionylchlorid werden in 60 ml trockenem Toluol vorgelegt und 3 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit 20 ml Toluol versetzt und erneut am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 40 ml Methyl-

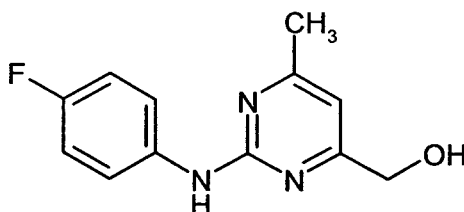
*tert.*-butylether gelöst und auf 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 2.41 g (63.74 mmol) Natriumborhydrid in 40 ml Wasser zugegeben. Nach Erwärmen auf RT wird das Reaktionsgemisch 24 h bei 4°C gelagert. Die Mischung wird dann mit 40 ml Essigsäureethylester und 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit  
5 je 10 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 3.10 g (67% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 0.63$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 159$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 6A**

10 {2-[(4-Fluorphenyl)amino]-6-methylpyrimidin-4-yl}methanol



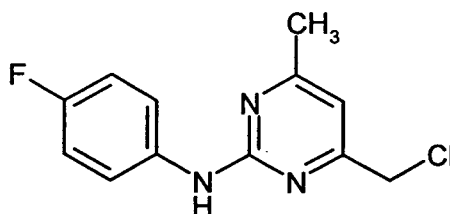
50 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A und 350 mg (3.15 mmol) 4-Fluoranilin werden für 2 h bei 160°C zusammen gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 10 ml Diethylether gegossen. Nach Abfiltrieren des Niederschlags, der verworfen wird, wird das Filtrat an  
15 Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Dichlormethan → Dichlormethan/Ethanol 50:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (49% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.55$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 234$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 7A**

20 4-(Chlormethyl)-*N*-(4-fluorphenyl)-6-methylpyrimidin-2-amin



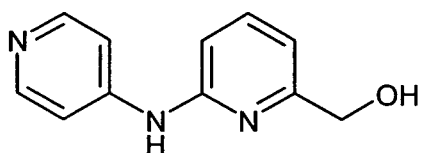
225 mg (0.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A und 137 mg (1.16 mmol) Thionylchlorid werden bei 0°C in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und nach Erwärmen auf RT für 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Produkt direkt weiter umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 242 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.30$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 252$  [M+H]<sup>+</sup>.

### **Beispiel 8A**

[6-(Pyridin-4-ylamino)pyridin-2-yl]methanol



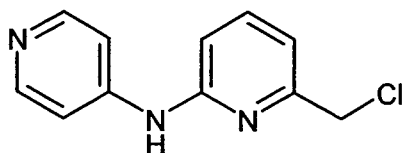
- 10 1.35 g (14.3 mmol) 4-Aminopyridin und 1.34 g (7.1 mmol) (6-Brompyridin-2-yl)-methanol werden für 4 h bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Acetonitril versetzt und 20 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird bei 0°C abgesaugt und mit 10 ml Acetonitril gewaschen.

Ausbeute: 1.25 g (39% d. Th., 89% Reinheit)

- 15 LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 202$  [M+H]<sup>+</sup>.

### **Beispiel 9A**

6-(Chlormethyl)-*N*-pyridin-4-yl-pyridin-2-amin



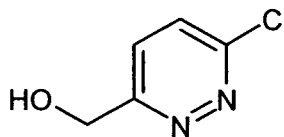
- 20 50 mg (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 53 mg (0.44 mmol) Thionylchlorid werden bei 0°C in 1.5 ml Dichlormethan vorgelegt und nach Erwärmen auf RT 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Produkt direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 65 mg (99% d. Th., 74% Reinheit)

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 2.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 220$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 10A**

(6-Chlorpyridazin-3-yl)methanol



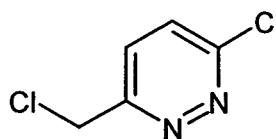
- 5 4.3 g (21.4 mmol) 6-Chlorpyridazin-3-carbonsäure werden in 60 ml trockenem Toluol gelöst und auf 60°C erhitzt. Bei dieser Temperatur werden 3.8 g (32.2 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit 20 ml Toluol versetzt und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Methyl-
- 10 *tert.*-butylether gelöst und auf 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 1.7 g (47.2 mmol) Natriumborhydrid in 37 ml Wasser zugetropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Es werden dann 50 ml Essigsäureethylester zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit jeweils 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird am
- 15 Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Dichlormethan/Ethanol 100:1 → 20:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (41% d. Th.)

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 144$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 11A**

- 20 3-Chlor-6-(chlormethyl)pyridazin

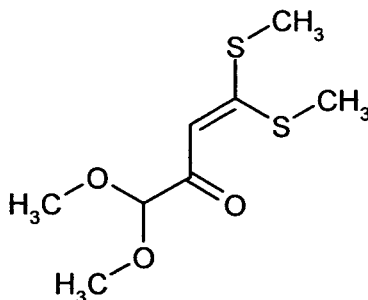


- 200 mg (1.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 198 mg (1.66 mmol) Thionylchlorid werden bei 0°C in 1.5 ml Dichlormethan vorgelegt und nach Erwärmen auf RT für 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Produkt direkt weiter umgesetzt.
- 25

Ausbeute: 225 mg (99% d. Th.).

### **Beispiel 12A**

1,1-Dimethoxy-4,4-bis(methylthio)but-3-en-2-on



- 5 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog P.K. Mahata et al., *Tetrahedron* 59, 2631-2639 (2003):

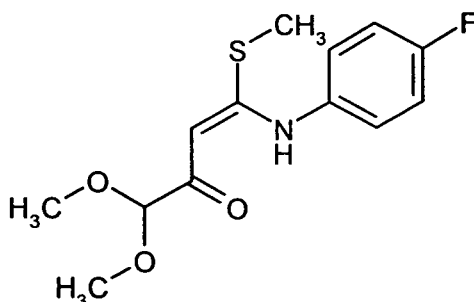
Unter Argon werden 8.0 g (200 mmol) Natriumhydrid in 250 ml trockenem THF vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung von 7.6 g (100 mmol) Schwefelkohlenstoff in 100 ml THF zugetropft. Es wird 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend werden innerhalb von 30 min 11.8 g  
 10 (100 mmol) Methylglyoxaldimethylacetal, gelöst in 100 ml THF, zugetropft. Es wird 7 h bei RT gerührt. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von 35.5 g (250 mmol) Iodmethan in 50 ml THF zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 150 ml Essigsäureethylester versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zwei-  
 15 mal mit je 25 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 11.2 g (50% d. Th.)

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 1.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 223$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 13A**

- 20 (3E)-4-[(4-Fluorphenyl)amino]-1,1-dimethoxy-4-(methylthio)but-3-en-2-on



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog P.K. Mahata et al., *Tetrahedron* 59, 2631-2639 (2003):

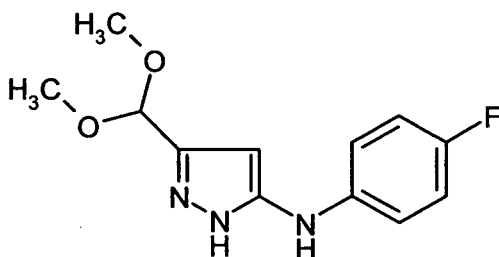
1.5 g (13.5 mmol) 4-Fluoranilin werden in 50 ml THF vorgelegt. Die Lösung wird auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und vorsichtig mit 12.7 ml (20.2 mmol) einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1.6 M) versetzt. Es wird 30 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird innerhalb von 20 min eine Lösung von 3.0 g (13.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A in 25 ml THF zugetropft. Man lässt auf RT erwärmen und erhitzt anschließend für 10 min zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT werden 30 ml Essigsäureethylester und 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Vereinigen der organischen Phasen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1  $\rightarrow$  2:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.3 g (77% d. Th., 90% Reinheit)

15 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 286$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Beispiel 14A

3-(Dimethoxymethyl)-N-(4-fluorphenyl)-1H-pyrazol-5-amin



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog P.K. Mahata et al., *Tetrahedron* 59, 2631-2639 (2003):

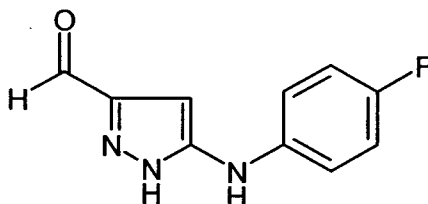
1.5 g (5.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A und 263 mg (5.26 mmol) Hydrazinhydrat werden in 40 ml Ethanol gelöst und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 → 2:1) chromatographisch gereinigt.

5 Ausbeute: 869 mg (64% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.67$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 252$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 15A

5-[(4-Fluorphenyl)amino]-1H-pyrazol-3-carbaldehyd



10 Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog P.K. Mahata et al., *Tetrahedron* 59, 2631-2639 (2003):

869 mg (3.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 16.8 ml 2 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt und anschließend mit je 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigsäureethylester versetzt.

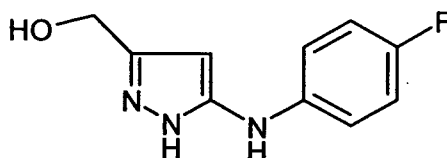
15 Das Gemisch wird mit 1 N Natronlauge auf pH 8 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Produkt direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 840 mg

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 206$   $[M+H]^+$ .

### 20 Beispiel 16A

{5-[(4-Fluorphenyl)amino]-1H-pyrazol-3-yl}methanol



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt analog P.K. Mahata et al., *Tetrahedron* 59, 2631-2639 (2003):

688 mg (3.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 190 mg (5.03 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Essigsäureethylester und 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Dichlormethan/Ethanol 20:1 → 5:1) chromatographisch gereinigt.

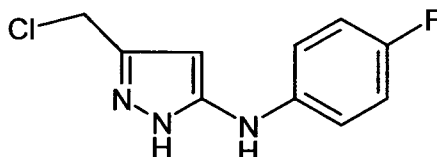
10 Ausbeute: 148 mg (21% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.24-5.13 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H).

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 208 [M+H]<sup>+</sup>.

### Beispiel 17A

15 3-(Chlormethyl)-N-(4-fluorphenyl)-1H-pyrazol-5-amin



138 mg (0.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 95 mg (0.80 mmol) Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Produkt direkt weiter umgesetzt.

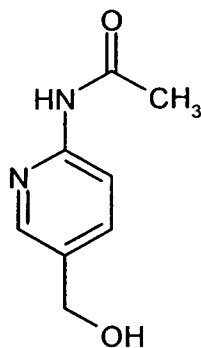
Ausbeute: 150 mg (93% d. Th., 93% Reinheit)

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.79 min; MS (ESIpos): m/z = 226 [M+H]<sup>+</sup>.

### Beispiel 18A

N-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]-acetamid

- 51 -

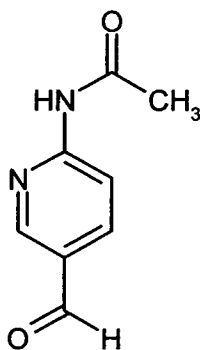


Eine Lösung von 219 mg (1.22 mmol) 6-(Acetylamino)nicotinsäure [herstellbar aus 6-Amino-  
nicotinsäure gemäß A. Zafar et al., *Tetrahedron* 56, 8419-8428 (2000)] in 25.4 ml trockenem THF  
wird auf -10°C gekühlt, und unter Rühren werden 123 mg (1.22 mmol) 4-Methylmorpholin und  
5 132 mg (1.22 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wird 30 min  
bei -10°C gerührt. Dann werden 2.44 ml (2.44 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminium-  
hydrid in THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 h gerührt und dabei langsam auf RT er-  
wärmt. Die Reaktionslösung wird anschließend wieder auf 0°C gekühlt, vorsichtig mit 0.4 ml  
Wasser und 0.8 ml 1 N Natronlauge versetzt und nach Erwärmen auf RT 8 h bei dieser Temperatur  
10 gerührt. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdämpfer eingengt. Das verblei-  
bende Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 167$  [M+H]<sup>+</sup>.

### Beispiel 19A

*N*-(5-Formylpyridin-2-yl)-acetamid



15

Zu einer Lösung des Rohprodukts aus Beispiel 18A in 2 ml trockenem Dichlormethan werden 500  
mg gepulvertes Molekularsieb (4Å) und 113 mg (0.96 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid gegeben.  
Das Reaktionsgemisch wird dann mit 11 mg (0.03 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat ver-  
setzt und anschließend 1 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird direkt über eine Kieselgel-Fritte (Lauf-  
mittel: Gradient Dichlormethan/Ethanol 100:1 → 10:1) chromatographisch aufgereinigt. Alle das  
20

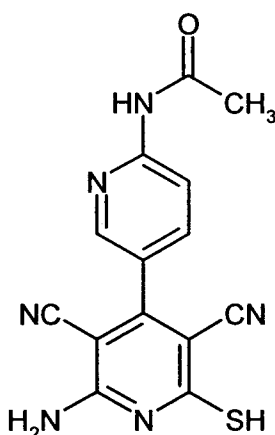
Produkt enthaltende Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch erneute Kieselgel-Chromatographie weiter gereinigt (Laufmittel: Gradient Dichlormethan/Ethanol 200:1 → 5:1).

Ausbeute: 31 mg (17% d. Th., 58% Reinheit)

- 5 LC-MS (Methode 9):  $R_t = 2.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 165$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 20A

*N*-(2'-Amino-3',5'-dicyano-6'-mercapto-3,4'-bipyridin-6-yl)-acetamid



- 10 30 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 0.4 ml Ethanol gelöst, mit 37 mg (0.37 mmol) Cyanothioacetamid sowie 37 mg (0.37 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 4 h bei +78°C gerührt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und weitere 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der über eine Fritte abgesaugt wird. Das Filtrat wird direkt über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; Laufmittelgradient: Acetonitril/Wasser 10:90 → 95:5) aufgereinigt.

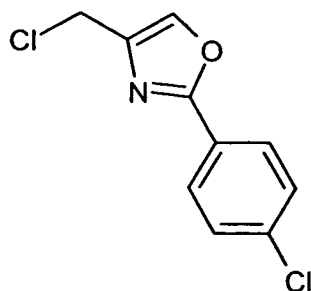
- 15 Ausbeute: 14 mg (13% d. Th., 52% Reinheit)

LC-MS (Methode 8):  $R_t = 1.38$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 21A

4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol

- 53 -



816 mg (6.43 mmol) 1,3-Dichloraceton und 1000 mg (6.43 mmol) p-Chlorbenzamid werden 1 h unter Rühren auf +135°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden 1.6 ml konz. Schwefelsäure zugegeben und die Mischung weitere 5 min bei RT gerührt. Der gesamte Ansatz wird danach auf  
5 50 ml Eis gegossen. Es bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt, im Hochvakuum getrocknet und anschließend an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1) chromatographisch gereinigt wird.

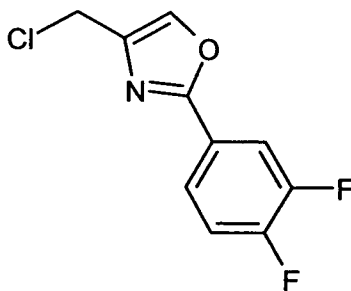
Ausbeute: 532 mg (36% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 4.75 (s, 2H).

10 LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 2.36 min; MS (ESIpos): m/z = 228 [M]<sup>+</sup>.

### Beispiel 22A

4-(Chlormethyl)-2-(3,4-difluorphenyl)-1,3-oxazol



500 mg (3.94 mmol) 1,3-Dichloraceton und 619 mg (3.94 mmol) 3,4-Difluorbenzamid werden 1 h  
15 unter Rühren auf +135°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT lässt man das Gemisch 90 min bei dieser Temperatur stehen. Anschließend werden 1.0 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt und die Mischung weitere 15 min bei RT gerührt. Der gesamte Ansatz wird danach auf 50 ml Eis gegossen. Es bildet sich zunächst ein zähes Öl. Es wird 60 min lang gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der abgesaugt, im Hochvakuum getrocknet und dann an Kieselgel 60 (Laufmittel: Isohexan/Ethylacetat  
20 10:1) chromatographisch gereinigt wird.

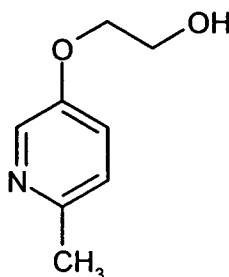
Ausbeute: 429 mg (47% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.31 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 4.75 (s, 2H).

LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 2.40 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 230  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Beispiel 23A

2-[(6-Methylpyridin-3-yl)oxy]ethanol



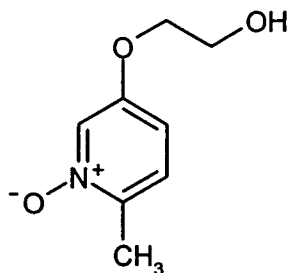
5.00 g (45.82 mmol) 3-Hydroxy-6-methylpyridin werden in 65 ml trockenem DMF gelöst, mit  
6.87 g (54.98 mmol) 2-Bromethanol sowie 25.33 g (183.27 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und  
10 8 h bei +150°C gerührt. Der Ansatz wird danach filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer  
eingengt. Nach Zugabe von 100 ml Ethylacetat und 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogen-  
carbonat-Lösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 30 ml  
Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrock-  
net und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere  
15 Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 7.26 g (Rohprodukt)

LC-MS (Methode 9):  $R_t$  = 0.76 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 154  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Beispiel 24A

2-[(6-Methyl-1-oxidopyridin-3-yl)oxy]ethanol



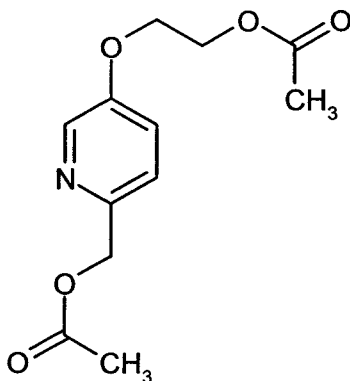
6.00 g des Rohprodukts aus Beispiel 23A werden in 45.6 ml Dichlormethan gelöst und portionsweise mit 9.91 g (43.09 mmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird danach am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1) chromatographisch aufgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 2.73 g (34% d. Th., 82% Reinheit)

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.68$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 170$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 25A

10 [5-(2-Acetoxyethoxy)pyridin-2-yl]methylacetat



2.73 g des Rohprodukts aus Beispiel 24A werden mit 20 ml (211.97 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und ohne weiteres Lösungsmittel 3 h bei +120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach bei 0°C mit 20 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

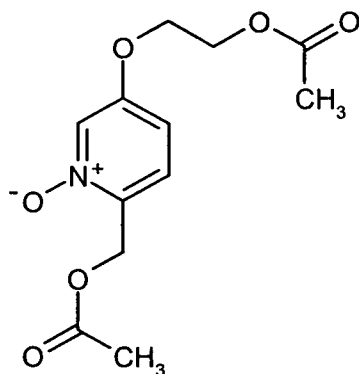
Ausbeute: 4.08 g (68% d. Th., 68% Reinheit)

LC-MS (Methode 10):  $R_t = 1.75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 254$   $[M+H]^+$ .

20 Beispiel 26A

[5-(2-Acetoxyethoxy)-1-oxidopyridin-2-yl]methylacetat

- 56 -



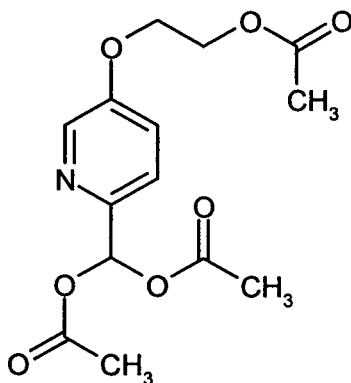
0.74 g des Rohprodukts aus Beispiel 25A werden in 3.4 ml trockenem Dichlormethan gelöst und portionsweise mit 0.74 g (3.21 mmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei RT gerührt und dann mit 2 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Unter Rühren wird weiteres Natriumhydrogencarbonat-Pulver (ca. 0.4 g) zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfers wird das verbleibende Rohprodukt direkt in der Folgereaktion eingesetzt.

10 Ausbeute: 0.83 g (84% d. Th., 79% Reinheit)

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 2.39$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 270$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 27A

[5-(2-Acetoxyethoxy)pyridin-2-yl]methylen-diacetat



15 0.83 g des Rohprodukts aus Beispiel 26A werden mit 5 ml (53.00 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und ohne weiteres Lösungsmittel 3 h bei +120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 0°C gekühlt und mit 2 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organi-

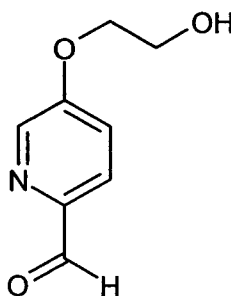
schen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.80 g (44% d. Th., 44% Reinheit)

LC-MS (Methode 11):  $R_t = 1.62$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 312$   $[M+H]^+$ .

#### 5 **Beispiel 28A**

5-(2-Hydroxyethoxy)pyridin-2-carbaldehyd



10 100 mg des Rohprodukts aus Beispiel 27A werden in 2 ml Dioxan gelöst und mit 0.48 ml (1.93 mmol) einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff-Gas in Dioxan versetzt. Es wird 1 h bei +100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in 2 ml Wasser aufgenommen. Es wird mit 0.7 ml 1 N Natronlauge neutralisiert und insgesamt dreimal mit je 4 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

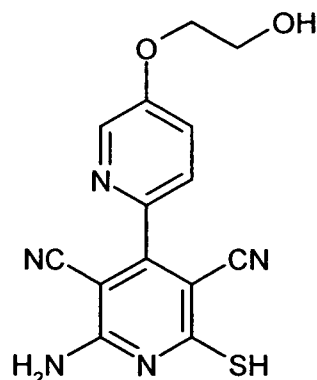
15 Ausbeute: 42 mg (64% d. Th., 82% Reinheit)

LC-MS (Methode 9):  $R_t = 1.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 168$   $[M+H]^+$ .

#### **Beispiel 29A**

2'-Amino-5-(2-hydroxyethoxy)-6'-mercapto-2,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

- 58 -



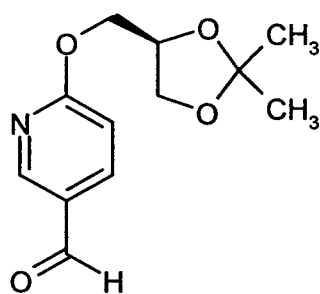
40 mg des Rohproduktes aus Beispiel 28A und 48 mg (0.48 mmol) Cyanothioacetamid werden in 0.5 ml trockenem Ethanol gelöst und mit 48 mg (0.48 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für insgesamt 4 h zunächst bei 0°C, dann unter langsamem Erwärmen auf RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand auf Diatomeen-Erde aufgezogen und an Kieselgel 60 (Laufmittel: Gradient Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1) chromatographisch aufgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 23 mg (15% d. Th., 50% Reinheit)

10 LC-MS (Methode 8):  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 314$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 30A

6-{{[(4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}nicotinaldehyd



7.47 g (56.51 mmol) *R*-(-)-2,3-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol werden in 80 ml trockenem DMF vorgelegt und mit 4.76 g (42.39 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Es wird 15 min bei RT nachgerührt. Anschließend werden 4.00 g (28.26 mmol) 6-Chlornicotinaldehyd zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird dann auf ein Gemisch aus 100 ml Ethylacetat und 100 ml wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ent-

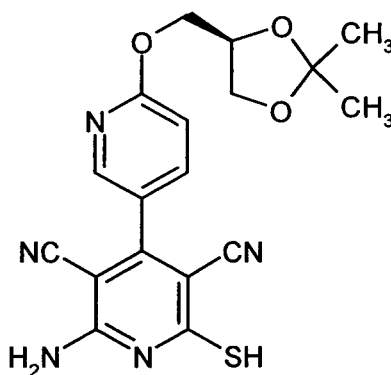
fernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Laufmittel-Gradient: Cyclohexan/Ethylacetat 50:1 → 2:1) aufgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.91 g (23% d. Th., 82% Reinheit)

- 5 LC-MS (Methode 14):  $R_t = 1.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 238$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 31A

2'-Amino-6-{{(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy}-6'-mercapto-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



- 10 1.91 g (8.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A und 1.61 g (16.12 mmol) Cyanothioacetamid werden in 18 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.63 g (16.12 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 78°C gerührt und anschließend weitere 8 h bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Laufmittel-Gradient: Dichlormethan/Ethanol 50:1 → 5:1) aufgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.
- 15

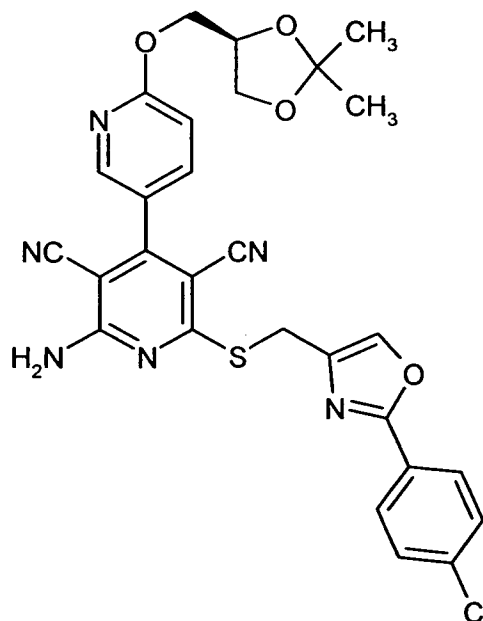
Ausbeute: 1.54 g (31% d. Th., 63% Reinheit)

LC-MS (Methode 14):  $R_t = 1.43$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 384$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 32A

- 2'-Amino-6'--{{[2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]methyl}thio}-6-{{(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxo-
- 20 lan-4-yl}methoxy}-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

- 60 -



200 mg (0.32 mmol) des Rohprodukts aus Beispiel 31A, 90 mg (0.36 mmol) 4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol sowie 82 mg (0.97 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 3.4 ml trockenem DMF zusammengegeben und 20 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird danach direkt über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu\text{m}$ ; Laufmittel-Gradient: Acetonitril/Wasser 10:90  $\rightarrow$  95:5) gereinigt.

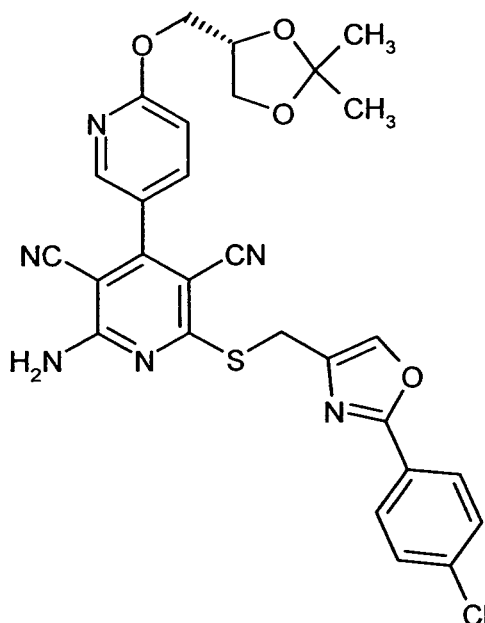
Ausbeute: 95 mg (51% d. Th.)

LC-MS (Methode 14):  $R_t = 2.41$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 575$   $[M+H]^+$ .

### **Beispiel 33A**

10 2'-Amino-6'--({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]methyl}thio)-6'--{{(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy}-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

- 61 -



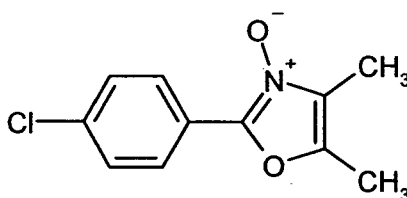
Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 32A ausgehend von *S*-(-)-2,3-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol hergestellt.

Ausbeute: 82 mg (57% d. Th.)

- 5 LC-MS (Methode 8):  $R_t = 3.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 575$   $[M+H]^+$ .

#### Beispiel 34A

2-(4-Chlorphenyl)-4,5-dimethyl-1,3-oxazol-3-oxid



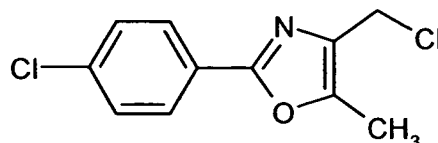
- 1.00 g (9.89 mmol) Diacetylmonoxim und 1.53 g (10.88 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd werden in  
 10 2 ml (34.94 mmol) Eisessig vorgelegt. Dann wird für 30 min Chlorwasserstoff-Gas unter Eisküh-  
 lung des Reaktionsgemisches eingeleitet. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Di-  
 ethylether versetzt. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und zweimal mit je 2 ml Diethyl-  
 ether gewaschen wird. Der Niederschlag wird in ca. 5 ml Wasser suspendiert und die Suspension  
 mit wässrigem Ammoniak basisch gestellt. Es wird dann viermal mit je 10 ml Dichlormethan  
 15 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das  
 Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere  
 Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.

Ausbeute: 1.85 g (84% d. Th.)

LC-MS (Methode 12):  $R_t = 2.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 224$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 35A

4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazol



5

1.00 g (4.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A werden in 15 ml Chloroform vorgelegt und vorsichtig mit 1.5 ml (16.10 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird dann auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von wässrigem Ammoniak schwach basisch gestellt. Das Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

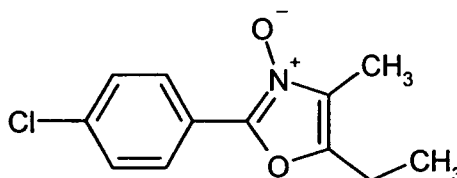
Ausbeute: 1.33 g (96% d. Th., 78% Reinheit)

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.95$  (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

LC-MS (Methode 8):  $R_t = 2.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 242$   $[M+H]^+$ .

### Beispiel 36A

2-(4-Chlorphenyl)-5-ethyl-4-methyl-1,3-oxazol-3-oxid



20 1.00 g (8.69 mmol) 2,3-Pentandion-2-oxim und 1.34 g (9.55 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd werden in 2 ml (34.94 mmol) Eisessig vorgelegt. Dann wird für 30 min Chlorwasserstoff-Gas unter Eiskühlung des Reaktionsgemisches eingeleitet. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Diethylether versetzt. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und zweimal mit je 2 ml Diethyl-

ether gewaschen wird. Der Niederschlag wird in ca. 5 ml Wasser suspendiert und die Suspension mit wässrigem Ammoniak basisch gestellt. Es wird dann viermal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere  
5 Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.

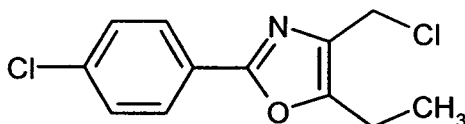
Ausbeute: 1.6 g (76% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.42 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 2.76 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

LC-MS (Methode 15):  $R_t$  = 1.67 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Beispiel 37A

4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-5-ethyl-1,3-oxazol



1.00 g (4.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A werden in 15 ml Chloroform gelöst und vorsichtig mit 1.4 ml (15.15 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird zum Rückfluss erhitzt und  
15 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wird dann auf 0°C abgekühlt und mit wässrigem Ammoniak schwach basisch gestellt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum im Trockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Produkt  
20 wird ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

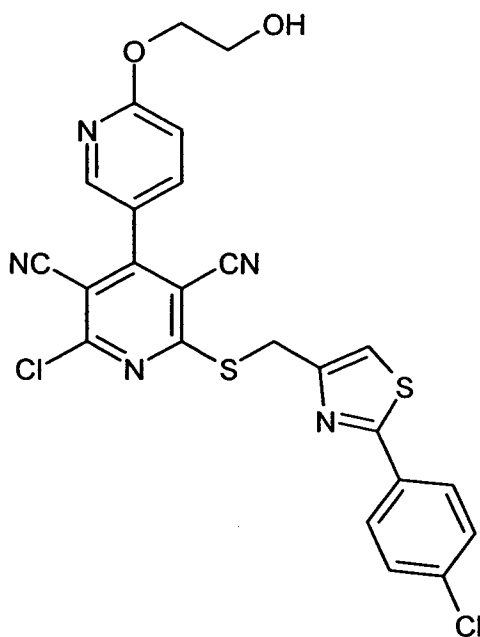
Ausbeute: 1.2 g (84% d. Th., 74% Reinheit)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.85 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

LC-MS (Methode 15):  $R_t$  = 2.56 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 256  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Beispiel 38A**

2'-Chlor-6'-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



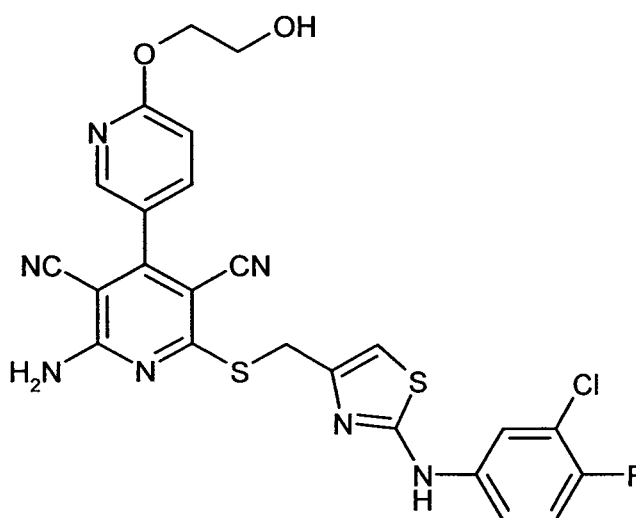
- 5 225 mg (1.92 mmol) Isopentylnitrit sowie 258 mg (1.92 mmol) Kupfer(II)-chlorid werden in 18 ml Acetonitril vorgelegt und mit 500 mg (0.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 19 ml 1 N Salzsäure zugesetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) aufgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.
- 10

Ausbeute: 535 mg (84% d. Th., 81% Reinheit)

LC-MS (Methode 13):  $R_t = 1.48$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 541$   $[M+H]^+$ .

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

2'-Amino-6'-[({2-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}methyl)thio]-6-(2-hydroxyethoxy)-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



5

209 mg (0.67 mmol) 4-Fluor-3-chlorphenylthioharnstoff und 89 mg (0.70 mmol) 1,3-Dichloraceton werden in 5 ml DMF gelöst und die Reaktionslösung 3 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 209 mg (0.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 224 mg (2.67 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben und der Ansatz weitere 20 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird dann über einen Papierfilter filtriert und das Filtrat mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert (dreimal je 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

10

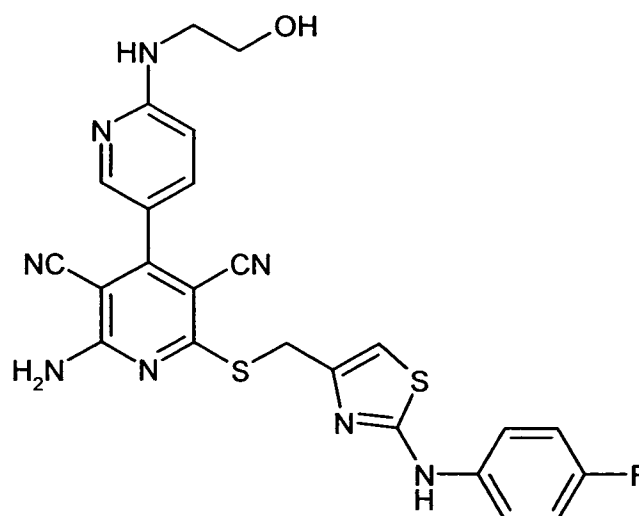
Ausbeute: 107 mg (29% d. Th.)

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.43 (s, 1H), 8.40-7.90 (br. s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.97 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H).

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.42 min; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]<sup>+</sup>.

**Beispiel 2**

20 2'-Amino-6'-[({2-[(4-fluorphenyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}methyl)thio]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



- 18 mg (0.10 mmol) 4-Fluorphenylthioharnstoff und 13 mg (0.10 mmol) 1,3-Dichloraceton werden in 2 ml DMF gelöst und die Reaktionslösung 3 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 89 mg (0.09 mmol, 33% Reinheit) der Verbindung aus Beispiel 4A und 32 mg (0.38 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben und der Ansatz weitere 20 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird dann über einen Papierfilter filtriert und das Filtrat direkt über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; Laufmittelgradient: Acetonitril/Wasser 10:90 → 95:5) gereinigt. Die erhaltene Produktfraktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 ml) versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (dreimal je 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

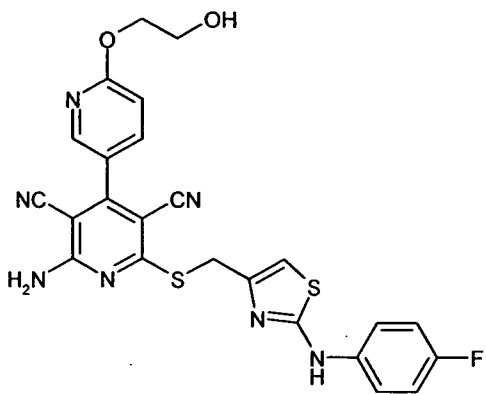
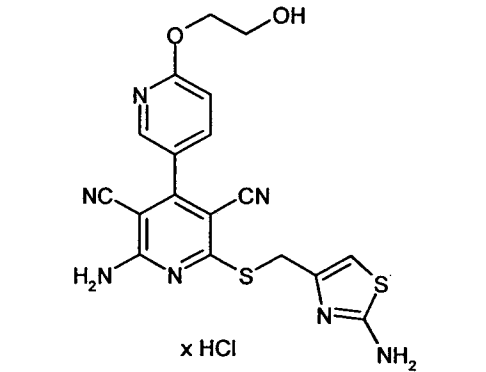
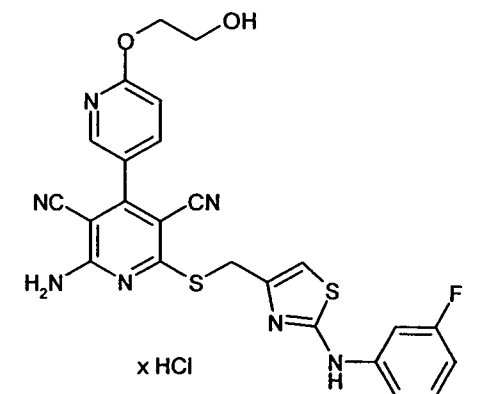
Ausbeute: 18 mg (35% d. Th.)

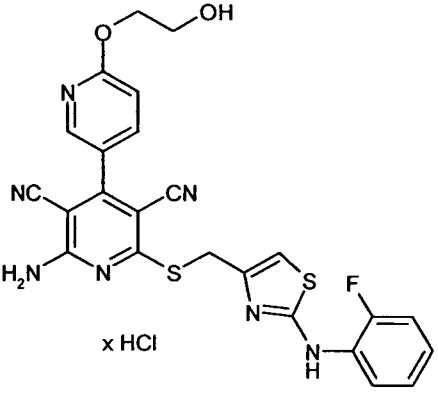
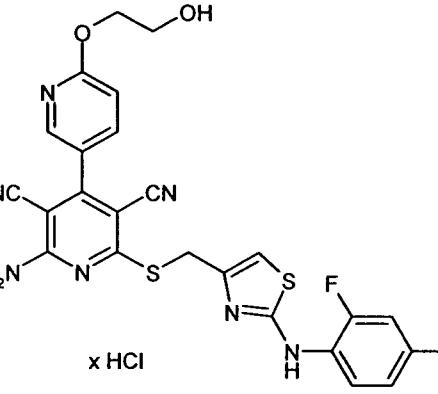
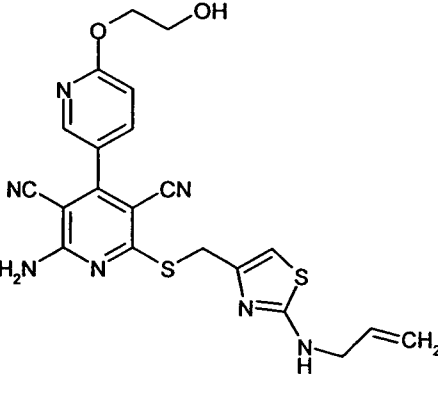
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.24 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H).

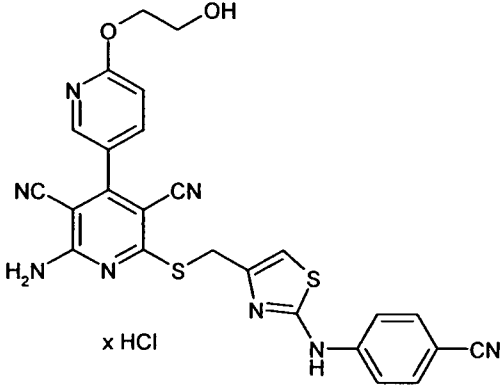
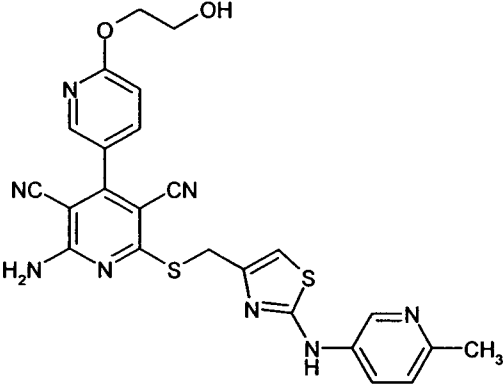
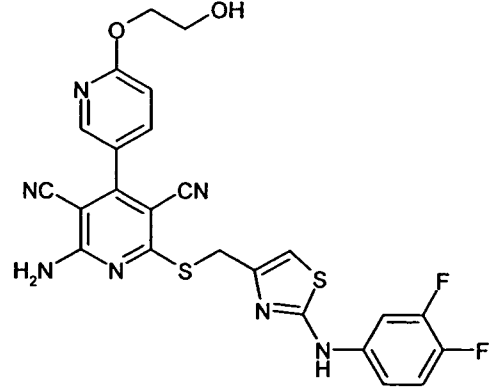
- 15 LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]<sup>+</sup>.

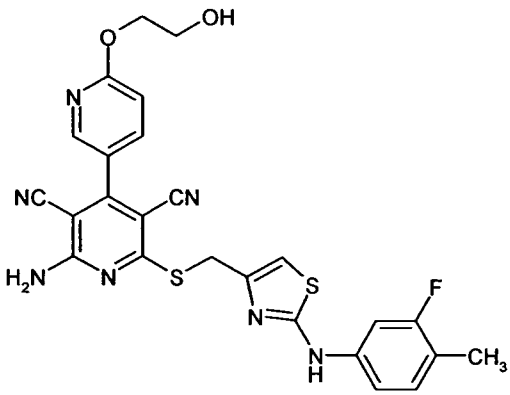
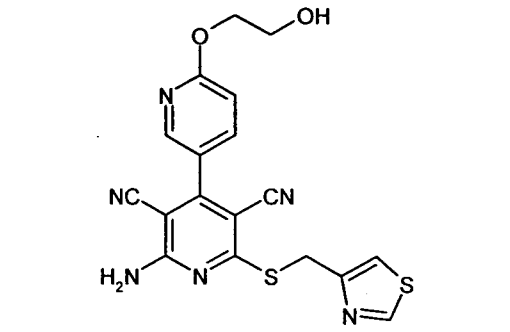
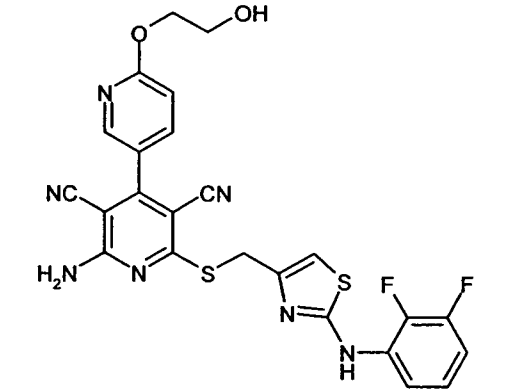
Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zu Beispiel 1 hergestellt:

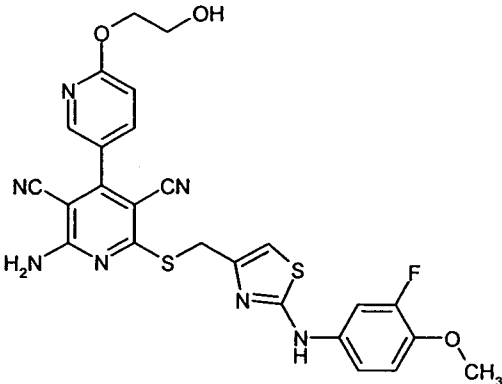
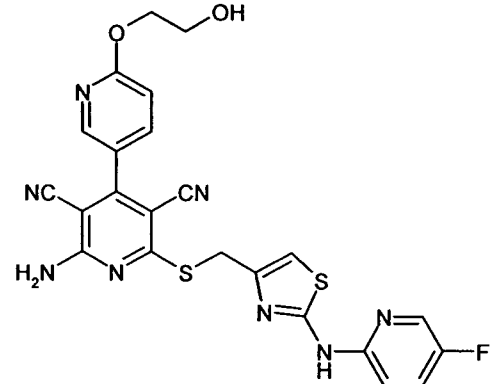
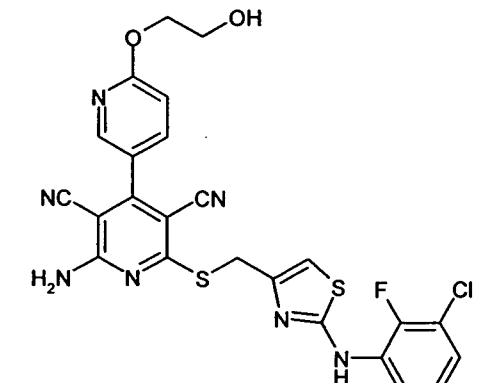
Tabelle 1

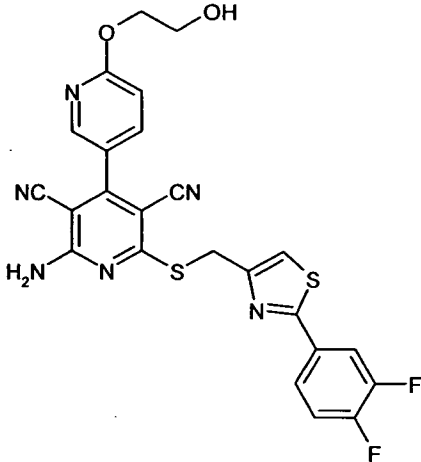
Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
3	 <p>(60% d. Th.)</p>	2.10 min (2); $m/z$ = 520	$\delta$ (300 MHz) = 10.25 (s, 1H), 8.19 (br. s, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H).
4	 <p>x HCl (48% d. Th.)</p>	1.52 min (4); $m/z$ = 426	$\delta$ (300 MHz) = 8.38 (d, 1H), 8.30 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 2H).
5	 <p>x HCl (9% d. Th.)</p>	2.16 min (2); $m/z$ = 520	

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
6	 <p>(43% d. Th.)</p>	2.14 min (2); m/z = 520	δ (400 MHz) = 10.00 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.15 (br. s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H).
7	 <p>(39% d. Th.)</p>	2.38 min (4); m/z = 538	δ (400 MHz) = 9.97 (s, 1H), 8.40-8.29 (m, 2H), 8.15 (br. s, 2H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H).
8	 <p>(3% d. Th.)</p>	1.81 min (2); m/z = 466	δ (400 MHz) = 8.34 (s, 1H), 8.12 (br. s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.44-5.32 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.40-4.29 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
9	 <p>(7% d. Th.)</p>	3.54 min (9); $m/z = 527$	
10	 <p>(33% d. Th.)</p>	1.33 min (3); $m/z = 517$	$\delta$ (400 MHz) = 10.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (br. s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).
11	 <p>(29% d. Th.)</p>	2.18 min (3); $m/z = 538$	$\delta$ (400 MHz) = 10.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.12 (br. s, 2H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.36 (q, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H).

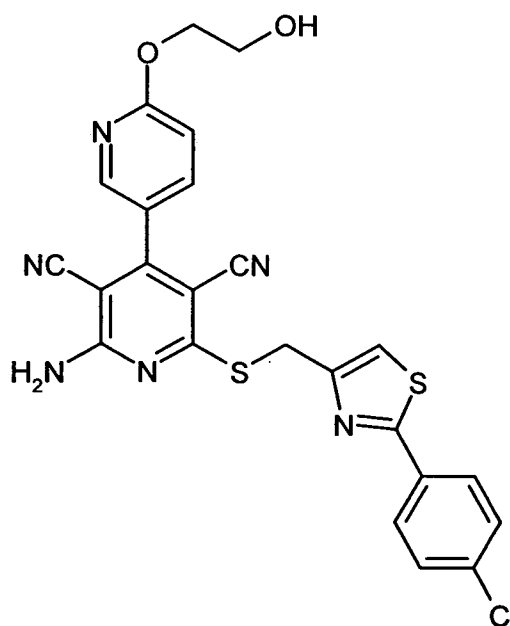
Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
12	 <p>(25% d. Th.)</p>	2.24 min (3); m/z = 534	δ (400 MHz) = 10.31 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (t, 1H), 3.73 (t, 2H), 2.17 (s, 3H).
13	 <p>(29% d. Th.)</p>	1.77 min (2); m/z = 411	δ (400 MHz) = 9.08 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36 (t, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H).
14	 <p>(29% d. Th.)</p>	2.44 min (4); m/z = 538	δ (400 MHz) = 10.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.17 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.19-6.94 (m, 4H), 4.88 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (t, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
15	 <p>(24% d. Th.)</p>	2.23 min (2); $m/z$ = 550	
16	 <p>(34% d. Th.)</p>	2.20 min (2); $m/z$ = 521	$\delta$ (400 MHz) = 11.44 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.17 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.73 (t, 2H).
17	 <p>(28% d. Th.)</p>	2.45 min (2); $m/z$ = 554	$\delta$ (400 MHz) = 10.21 (s, 1H), 8.46-8.37 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.18 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (t, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
18	 <p>(53% d. Th.)</p>	2.67 min (8); m/z = 523	δ (400 MHz) = 8.40-8.04 (br. s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.05-7.88 (m, 3H), 7.83- 7.76 (m, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39- 4.31 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H).

**Beispiel 19**

2'-Amino-6'-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



63 mg (0.26 mmol) 4-Chlormethyl-(2-(4-chlorphenyl)thiazol, 100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A und 78 mg (0.93 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 1.5 ml DMF gelöst und die Reaktionslösung 20 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird anschließend über einen Papierfilter filtriert und das Filtrat direkt über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu\text{m}$ ; Laufmittelgradient: Acetonitril/Wasser 10:90  $\rightarrow$  95:5) chromatographisch gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff.

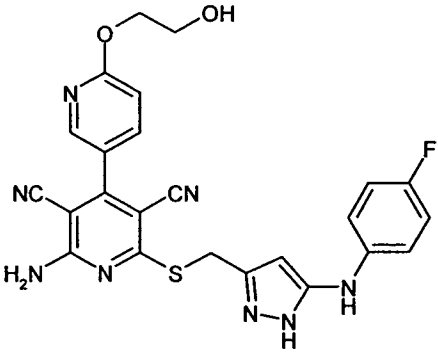
Ausbeute: 67 mg (55% d. Th.)

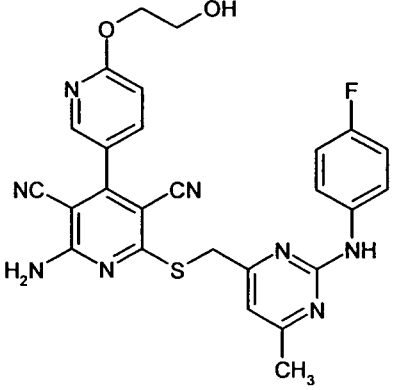
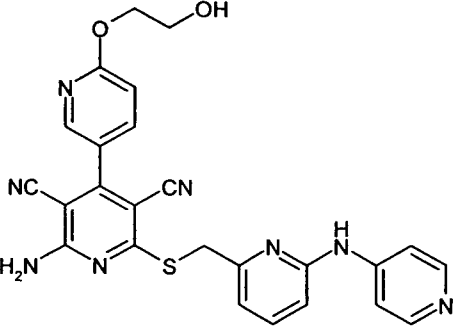
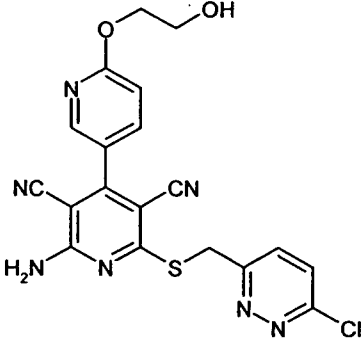
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.40-8.01 (br. s, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H).

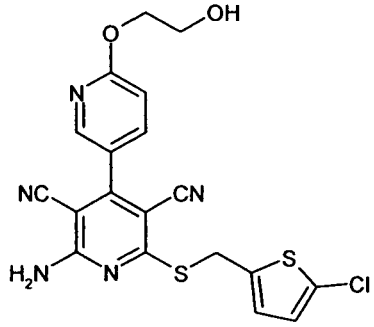
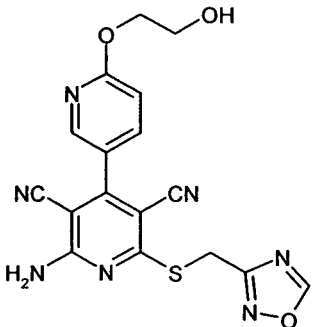
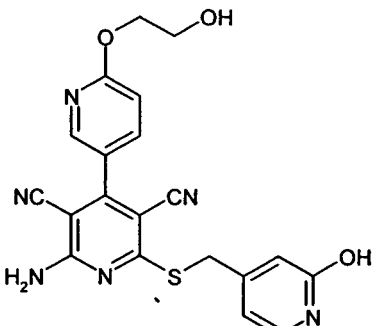
10 LC-MS (Methode 8):  $R_t$  = 2.76 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

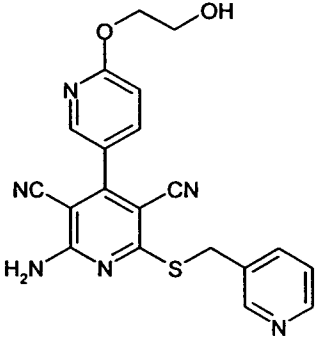
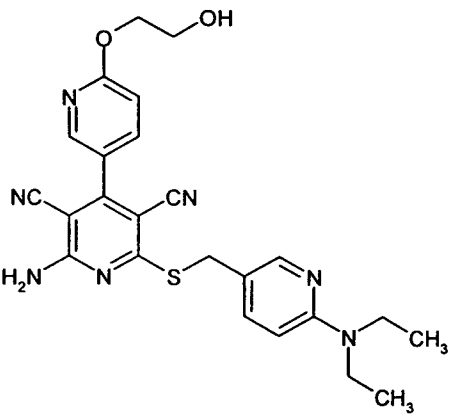
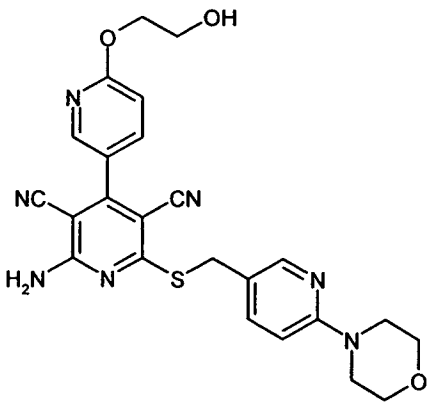
Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zu Beispiel 19 hergestellt:

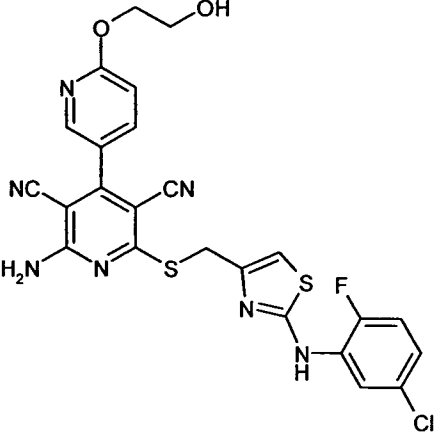
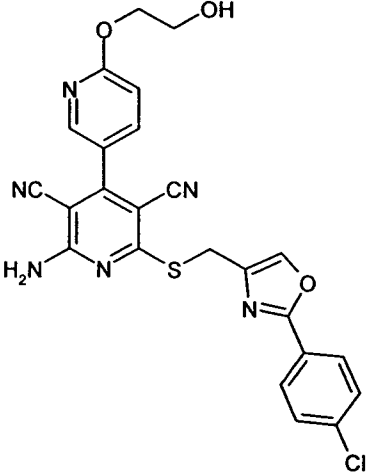
Tabelle 2

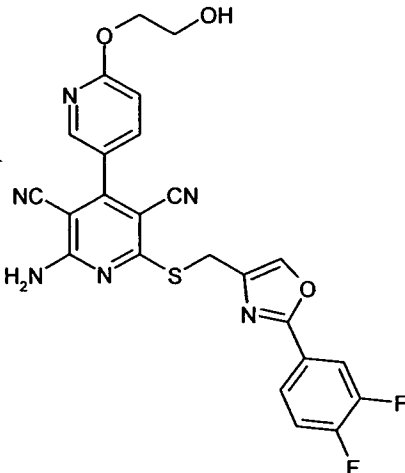
Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ):
20	 <p>(19% d. Th.)</p>	1.87 min (3); $m/z$ = 503	$\delta$ (400 MHz) = 11.86 (br. s, 1H), 8.45-7.98 (br. s, 2H), 8.36 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.73 (t, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
21	 <p>(36% d. Th.)</p>	2.13 min (3); $m/z$ = 529	$\delta$ (400 MHz) = 9.62 (s, 1H), 8.49-7.97 (br. s, 2H), 8.34 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
22	 <p>(46% d. Th.)</p>	1.39 min (2); $m/z$ = 497	$\delta$ (400 MHz) = 8.84 (d, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.50-8.02 (br. s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 4.99-4.72 (br. s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.73 (t, 2H).
23	 <p>(39% d. Th.)</p>	1.85 min (4); $m/z$ = 440	$\delta$ (400 MHz) = 8.43-7.99 (br. s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
24	 <p>(32% d. Th.)</p>	2.43 min (8); m/z = 443.9 [M] <sup>+</sup>	δ (400 MHz) = 8.43-8.00 (br. s, 2H), 8.36 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H).
25	 <p>(31% d. Th.)</p>	1.82 min (8); m/z = 396	δ (400 MHz) = 9.61 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27- 7.99 (br. s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.91- 4.83 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H).
26	 <p>(27% d. Th.)</p>	1.35 min (3); m/z = 421	δ (400 MHz) = 11.45 (s, 1H), 8.61-7.99 (br. s, 2H), 8.36 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H).

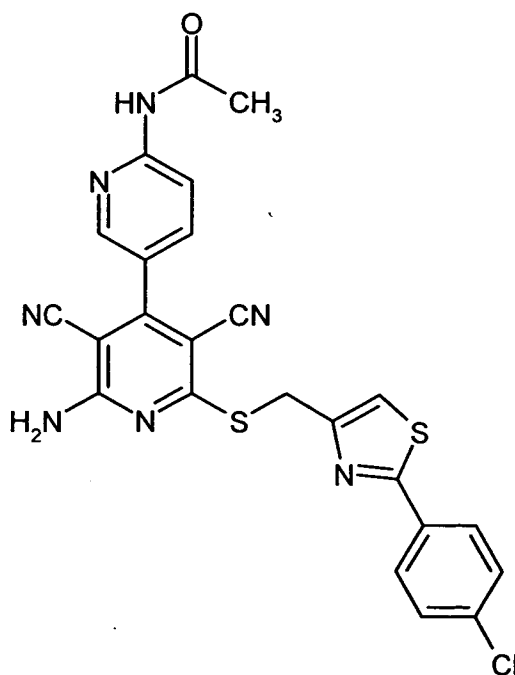
Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
27	 <p>(37% d. Th.)</p>	1.49 min (3); m/z = 405	δ (400 MHz) = 8.53 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32-7.97 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H).
28	 <p>(38% d. Th.)</p>	1.91 min (10); m/z = 476	δ (400 MHz) = 8.38-7.96 (br. s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.47 (q, 4H), 1.08 (t, 6H).
29	 <p>(45% d. Th.)</p>	2.11 min (10); m/z = 490	δ (400 MHz) = 8.49-7.95 (br. s, 2H), 8.35-8.30 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 4H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
30	 <p>(42% d. Th.)</p>	2.41 min (2); m/z = 554	δ (400 MHz) = 10.27 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.43-7.97 (br. s, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.73 (dq, 2H).
31	 <p>(49% d. Th.)</p>	3.45 min (12); m/z = 505	δ (400 MHz) = 8.44-7.87 (br. s, 2H), 8.39-8.32 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.76-3.60 (m, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):
32	 <p style="text-align: center;">(52% d. Th.)</p>	3.33 min (10); m/z = 507	δ (400 MHz) = 8.42-7.88 (br. s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.86- 7.79 (m, 1H), 7.61 (q, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H).

**Beispiel 33**

*N*-[2'-Amino-6'-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-3',5'-dicyano-3,4'-bipyridin-6-yl]acetamid



15 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in 0.7 ml trockenem DMF gelöst und mit 10 mg (0.04 mmol) 4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol sowie 11 mg (0.14 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird dann auf 2 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

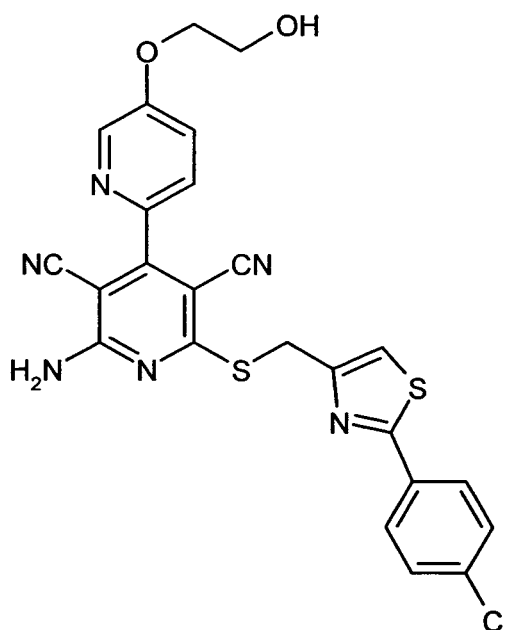
Ausbeute: 3 mg (17% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 10.79 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.44-8.02 (br. s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

10 LC-MS (Methode 8):  $R_t$  = 2.64 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Beispiel 34

2'-Amino-6'-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-5-(2-hydroxyethoxy)-2,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



15 23 mg des Rohprodukts aus Beispiel 29A werden in 0.7 ml trockenem DMF gelöst und mit 11 mg (0.04 mmol) 4-(Chlormethyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol sowie 12 mg (0.14 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird dann auf 2 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und die wässrige Phase dreimal mit je 4 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand

20

wird über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu\text{m}$ ; Laufmittelgradient: Acetonitril/Wasser 10:90  $\rightarrow$  95:5) gereinigt.

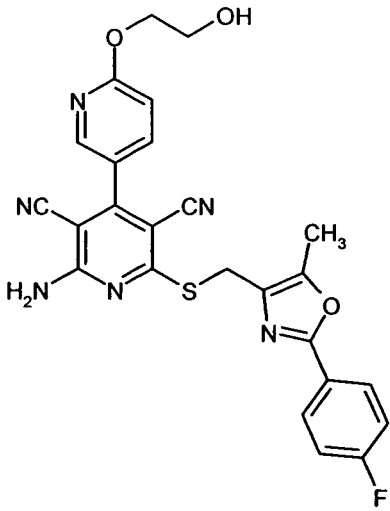
Ausbeute: 4 mg (21% d. Th.)

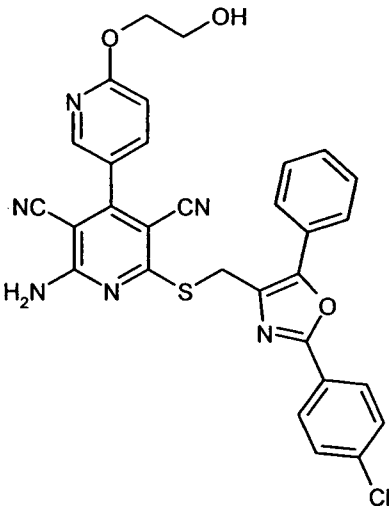
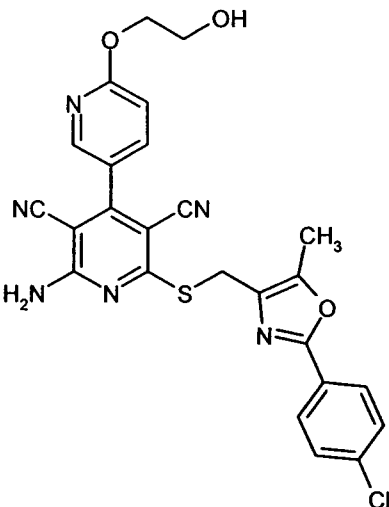
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.47 (d, 1H), 8.40-7.87 (br. s, 2H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H).

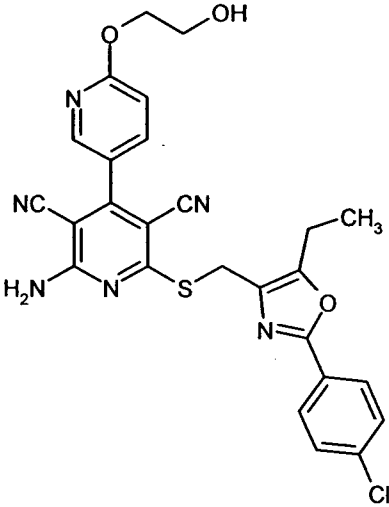
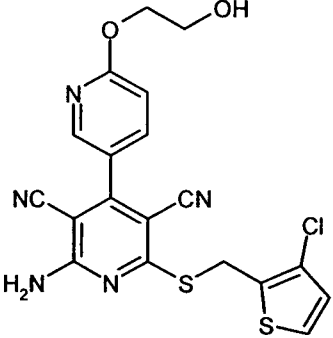
LC-MS (Methode 8):  $R_t$  = 2.58 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

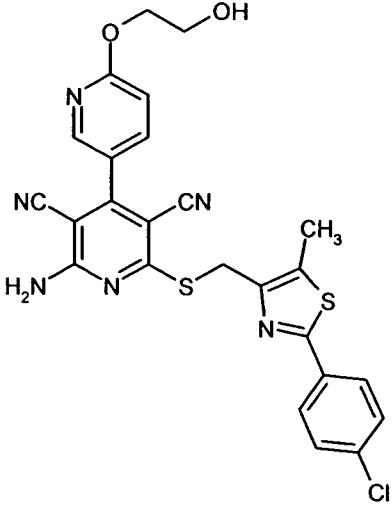
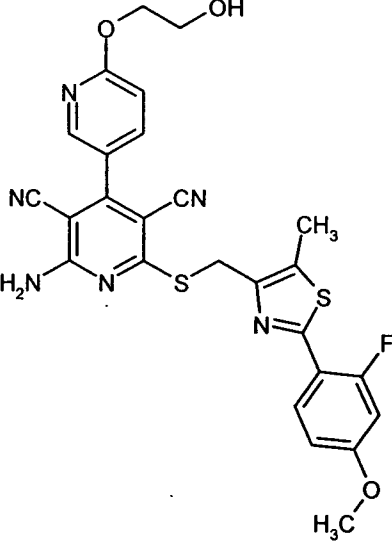
Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zu Beispiel 34 hergestellt:

10 Tabelle 3

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: $R_t$ [min] (Methode); MS (ESI): $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ):
35	 <p>(39% d. Th.)</p>	1.92 min (5); $m/z$ = 503	$\delta$ = 8.37 (d, 1H), 8.28-8.05 (br. s, 2H), 8.00-7.91 (m, 3H), 7.36 (pseudo-t, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
36	 <p>(71% d. Th.)</p>	2.37 min (5); m/z = 581	δ = 8.38 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.07-7.98 (br. s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H).
37	 <p>(34% d. Th.)</p>	2.67 min (8); m/z = 519	δ = 8.35 (d, 1H), 8.27-8.03 (br. s, 2H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

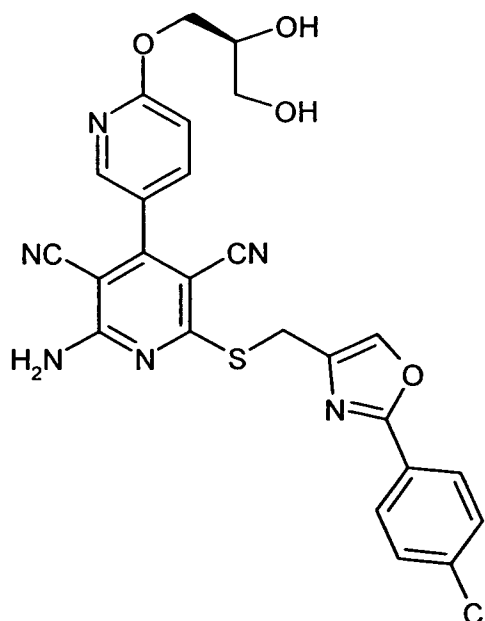
Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
38	 <p>(43% d. Th.)</p>	2.19 min (14); m/z = 533	δ = 8.37 (d, 1H), 8.32-8.02 (br. s, 2H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.49 (pseudo-t, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).
39	 <p>(36% d. Th.)</p>	2.13 min (3); m/z = 444	δ = 8.38 (d, 1H), 8.32-8.05 (br. s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
40	 <p>(58% d. Th.)</p>	1.37 min (13); m/z = 535	δ = 8.37 (d, 1H), 8.28-8.03 (br. s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.50 (s, 3H).
41	 <p>(51% d. Th.)</p>	1.17 min (13); m/z = 533	8.37 (d, 1H), 8.28-8.00 (br. s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.01 (2d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 2.43 (s, 3H).

**Beispiel 42**

2'-Amino-6'-({[2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]methyl}thio)-6-{{(2S)-2,3-dihydroxypropyl}-oxy}-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

- 84 -



95 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A werden in 4 ml Essigsäure gelöst. Anschließend werden 2 ml Wasser hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird danach am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand direkt über präparative HPLC (Säule: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu$ m; Laufmittel-Gradient: Acetonitril/Wasser 10:90  $\rightarrow$  95:5) gereinigt. Falls erforderlich, kann eine weitere Reinigung durch HPLC-Chromatographie an chiraler Phase erfolgen [Säule: Daicel Chiralpak AS 10  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; Eluent: Isohexan/Ethanol 60:40 (v/v); Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

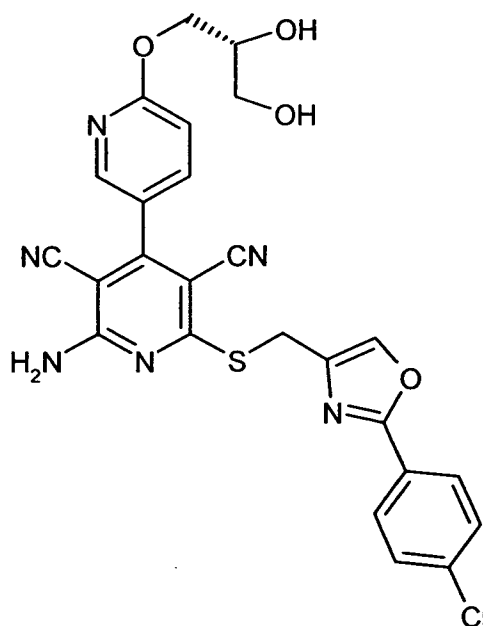
Ausbeute: 70 mg (79% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.40-8.02 (br. s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.36 (t, 2H).

LC-MS (Methode 14): R<sub>t</sub> = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 535 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Beispiel 43**

15 2'-Amino-6'-([2-(4-chlorphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]methyl)thio)-6-{[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-oxy}-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril



Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 42 ausgehend von 81 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A hergestellt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt gleichfalls wie in Beispiel 42 beschrieben.

5 Ausbeute: 66 mg (87% d. Th.)

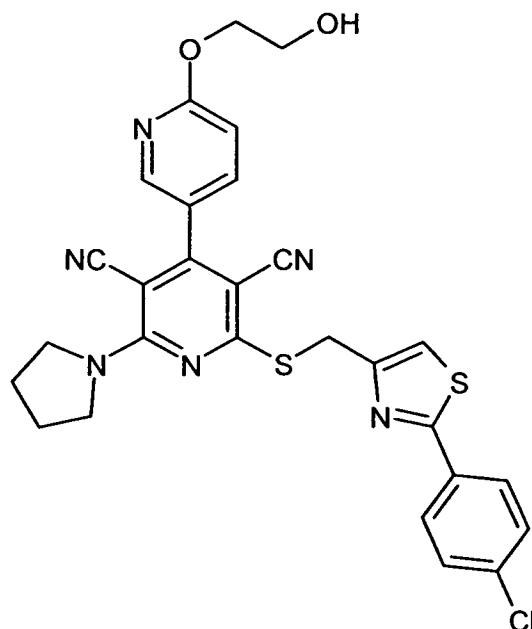
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.41-8.02 (br. s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.44 (t, 2H).

LC-MS (Methode 14):  $R_t$  = 1.84 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 **Beispiel 44**

2'-({[2-(4-Chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}thio)-6-(2-hydroxyethoxy)-6'-pyrrolidin-1-yl-3,4'-bipyridin-3',5'-dicarbonitril

- 86 -



150 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A werden in 3 ml trockenem THF vorgelegt und mit 39 mg (0.56 mmol) Pyrrolidin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird anschließend mit 2 ml Wasser versetzt und direkt über präparative HPLC (Säule: 5 YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu$ m; Laufmittel-Gradient: Acetonitril/Wasser 10:90  $\rightarrow$  95:5) gereinigt.

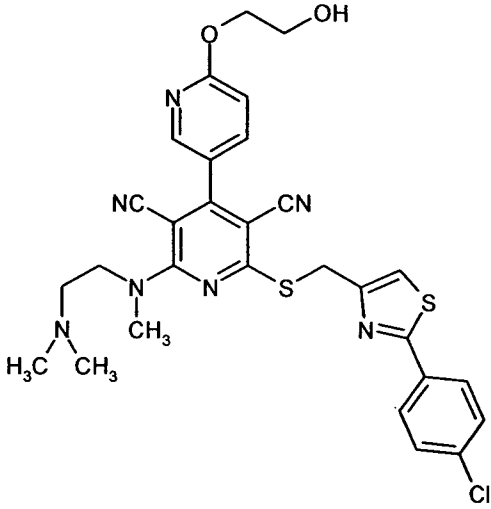
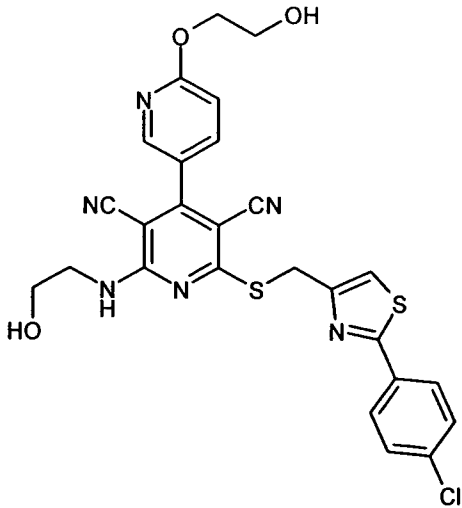
Ausbeute: 135 mg (85% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.35 (d, 1H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.90-3.79 (br. s, 4H), 3.74 (q, 2H), 2.00-1.88 10 (br. s, 4H).

LC-MS (Methode 13):  $R_t$  = 1.52 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

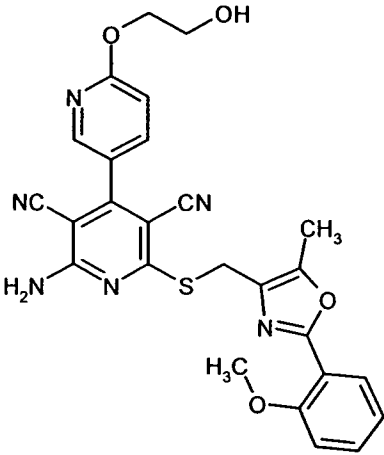
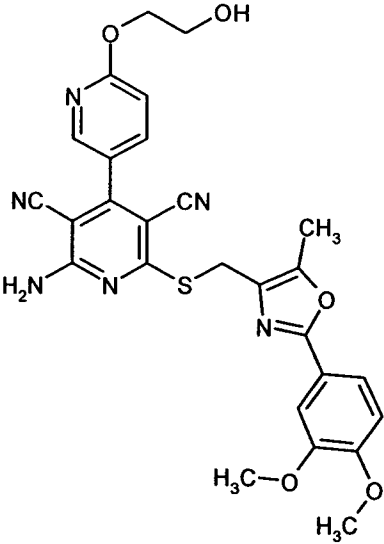
Die in der folgenden Tabelle 4 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zu Beispiel 44 hergestellt:

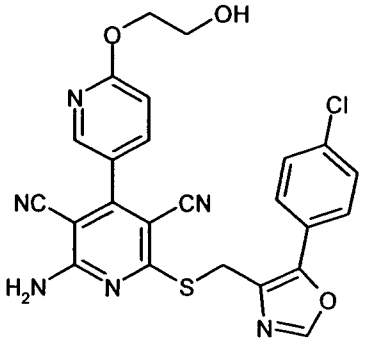
Tabelle 4

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
45	 <p>(47% d. Th.)</p>	1.04 min (13); m/z = 606	δ = 8.39 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.13 (s, 6H).
46	 <p>(88% d. Th.)</p>	1.27 min (13); m/z = 565	δ = 8.36 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H).

Die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zu Beispiel 34 hergestellt:

Tabelle 5

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
47	 <p>(66% d. Th.)</p>	1.12 min (13); m/z = 515	δ = 8.37 (d, 1H), 8.26-8.03 (br. s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 2.43 (s, 3H).
48	 <p>(36% d. Th.)</p>	2.08 min (16); m/z = 545	δ = 8.36 (d, 1H), 8.29-8.03 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

Beispiel Nr.	Struktur (Ausbeute)	LC-MS: R <sub>t</sub> [min] (Methode); MS (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):
49	 <p>(64% d. Th.)</p>	1.18 min (13); m/z = 505	δ = 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.16-8.01 (br. s, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

**B. Bewertung der pharmakologischen und physiologischen Wirksamkeit**

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

**B-1. Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression**

- 5 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a und A2b transfiziert. Die Adenosin-A1-Rezeptoren sind über G<sub>i</sub>-Proteine und die Adenosin-A2a- und A2b-Rezeptoren über G<sub>s</sub>-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der
- 10 Luziferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration und Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:
- 15

Die Stammkulturen werden in DMEM/F12-Medium mit 10% FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden mit 2000 Zellen pro Napf in 384-well-Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid-Hexahydrat, 5 mM Natriumhydrogencarbonat, pH 7.4) ersetzt. Die in DMSO gelösten zu testenden Substanzen werden in einer Verdünnungsreihe von 5 x 10<sup>-11</sup> M bis 3 x 10<sup>-6</sup> M (Endkonzentration) zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0.5%). 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1-Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für vier

20 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl einer Lösung, bestehend zu 50% aus Lyse-Reagenz (30 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 10% Glycerin, 3% TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiothreitol (DTT), pH 7.8) und zu 50% aus Luciferase-Substrat-Lösung (2.5 mM ATP, 0.5 mM Luciferin, 0.1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1.35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7.8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem

25

30 Kamerasystem gemessen. Bestimmt werden die EC<sub>50</sub>-Werte, d.h. die Konzentrationen, bei denen bei der A1-Zelle 50% der Luciferase-Antwort inhibiert bzw. bei den A2b- und A2a-Zellen 50% der maximalen Stimulierbarkeit mit der entsprechenden Substanz erreicht sind. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine

agonistische Wirkung besitzt [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357, 1-9 (1998)].

- 5 In der folgenden Tabelle 1 sind die EC<sub>50</sub>-Werte repräsentativer Ausführungsbeispiele für die Rezeptorstimulation an Adenosin A1-, A2a- und A2b-Rezeptor-Subtypen aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	EC <sub>50</sub> A1 [nM] (1 µM Forskolin)	EC <sub>50</sub> A2a [nM]	EC <sub>50</sub> A2b [nM]
1	0.8	2180	5.8
3	0.2	123	3.7
5	0.6	190	8.5
11	0.4	150	5.7
13	0.09	21	5.5
19	0.04	663	234
21	3.6	>3000	>3000
22	0.6	120	117
25	4.1	>3000	>3000
31	0.09	101	235
37	0.3	1750	1260
42	0.09	355	516
43	0.04	72	185
44	0.08	547	95
46	0.04	266	166

#### B-2. Untersuchung an isolierten Gefäßen

Aus narkotisierten Ratten wird die Arteria caudalis präpariert und in eine konventionelle Apparatur zur Messung isolierter Gefäße eingespannt. Die Gefäße werden in einem Wärmebad  
5 perfundiert und mit Phenylephrin kontrahiert. Das Maß der Kontraktion wird über einen Kontraktionsmesser ermittelt. Zu den vorkontrahierten Gefäßen werden Testsubstanzen gegeben und die Abnahme der Kontraktion der Gefäße gemessen. Eine Abnahme der Kontraktion entspricht einer Dilatation der Gefäße. Als EC<sub>50</sub>-Wert einer Testsubstanz bzgl. ihrer relaxierenden Eigenschaften wird die Konzentration angegeben, bei der die Kontraktion der Gefäße um 50% verringert  
10 ist.

#### B-3. Blutdruck- und Herzfrequenz-Messungen an wachen Ratten

Wachen SHR (spontaneously hypertensive rats)-Ratten, die einen internen Sender tragen, der dauerhaft sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz messen kann (telemetrische Erfassung von hämodynamischen Parametern), werden Testsubstanzen in verschiedenen Dosierungen oral verabreicht. Anschließend werden über 24 Stunden Blutdruck und Herzfrequenz und deren Veränderungen aufgezeichnet.  
15

#### B-4. Blutdruck- und Herzfrequenz-Messungen an wachen Krallenaffen

Wachen Krallenaffen, die einen internen Sender tragen, der dauerhaft sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz messen kann (telemetrische Erfassung von hämodynamischen Parametern), werden  
20 Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen oral verabreicht. Anschließend werden über 6-24 Stunden Blutdruck und Herzfrequenz und deren Veränderungen aufgezeichnet.

#### B-5. Bestimmung der Löslichkeit

##### Benötigte Reagenzien:

- PBS-Puffer pH 7.4: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06404.1000), 13.61 g  
25 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1 N NaOH (z.B. Fa. Bernd Kraft GmbH, Art.-Nr. 01030.4000) in einen 1 Liter-Messkolben einwiegen, mit Wasser auffüllen und ca. 1 Stunde rühren;
- Acetatpuffer pH 4.6: 5.4 g Natriumacetat x 3 H<sub>2</sub>O p.a. (z.B. Fa. Merck, Art.-Nr. 1.06267.0500) in einen 100 ml-Messkolben einwiegen, in 50 ml Wasser lösen, mit 2.4 g Eisessig versetzen,

auf 100 ml mit Wasser auffüllen, pH-Wert überprüfen und falls notwendig auf pH 4.6 einstellen;

- Dimethylsulfoxid (z.B. Fa. Baker, Art.-Nr. 7157.2500);
- destilliertes Wasser.

5 Herstellung der Kalibrierlösungen:

*Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung):* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 0.5 mg der Testsubstanz genau eingewogen, zu einer Konzentration von 600 µg/ml mit DMSO versetzt (z.B. 0.5 mg Substanz + 833 µl DMSO) und bis zur vollständigen Lösung mittels eines Vortexers geschüttelt.

- 10 *Kalibrierlösung 1 (20 µg/ml):* 34.4 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

*Kalibrierlösung 2 (2.5 µg/ml):* 100 µl der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

Herstellung der Probenlösungen:

- 15 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in PBS-Puffer pH 7.4:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit PBS-Puffer pH 7.4 versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl PBS-Puffer pH 7.4).

- 20 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Acetatpuffer pH 4.6:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Acetatpuffer pH 4.6 versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl Acetatpuffer pH 4.6).

- 25 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Wasser:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Fa. Eppendorf, Art.-Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg der Testsubstanz genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Wasser versetzt (z.B. 5 mg Substanz + 500 µl Wasser).

Durchführung:

Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers (z.B. Fa. Eppendorf Thermomixer comfort Art.-Nr. 5355 000.011 mit Wechselblock Art.-Nr. 5362.000.019) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl

abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art.-Nr. 343621) überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 x g zentrifugiert (z.B. Fa. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge mit Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:5, 1:100 und 1:1000 mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel (Wasser, PBS-Puffer 7.4 oder Acetatpuffer pH 4.6) verdünnt. Es wird von jeder Verdünnung eine Abfüllung in ein geeignetes Gefäß für die HPLC-Analytik vorgenommen.

#### Analytik:

Die Proben werden mittels RP-HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt. Analysensequenz: 1) Kalibrierlösung 2.5 mg/ml; 2) Kalibrierlösung 20 µg/ml; 3) Probenlösung 1:5; 4) Probenlösung 1:100; 5) Probenlösung 1:1000.

#### HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthermostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH 2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10% A, 90% B; 3-3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

#### HPLC-Methode für Basen:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthermostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0-0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5-6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:**5 **Zusammensetzung:**

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

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

10 **Herstellung:**

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

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

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

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

**Herstellung:**

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

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

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

5 **Herstellung:**

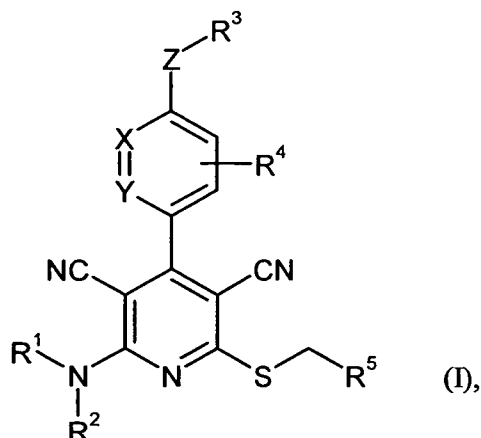
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

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

**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

- 5 eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für C-R
- <sup>6</sup>
- steht, worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,Z für N-R<sup>7</sup> oder O steht, worinR<sup>7</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, bedeutet,

- 10 R
- <sup>1</sup>
- und R
- <sup>2</sup>
- gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>6</sub>
- )-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy, (C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-Alkoxy, Amino, Mono-(C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-alkylamino, Di-(C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-alkylamino, Carboxyl, (C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-Alkoxy-carbonyl und/oder einem 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, stehen,

- 15 wobei der genannte Heterocyclus ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C
- <sub>1</sub>
- C
- <sub>4</sub>
- )-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

- 20 R
- <sup>1</sup>
- und R
- <sup>2</sup>
- zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N,

O oder S enthalten und ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann,

5 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, oder für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,

10 wobei die genannten Cycloalkyl-Reste ihrerseits bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können und in diesen Cycloalkyl-Resten eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht, worin Alkyl und Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und

15 R<sup>5</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils

(i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Mono-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino substituiert sein können

20 und/oder

(ii) mit Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, N<sup>1</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperazino oder einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

L eine Bindung, NH oder O bedeutet

25 und

R<sup>8</sup> Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, welche jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Nitro, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Difluor-

methoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl und/oder Carboxyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

Z für N-R<sup>7</sup> oder O steht, worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

10 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, steht,

wobei der genannte Heterocyclus ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthält und seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,

15 R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

oder

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N und O enthält und ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl, Oxo, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, oder für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

25 wobei die genannten (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-Reste ihrerseits bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Hydroxy und/oder Methoxy substituiert sein können und in Cyclopentyl und Cyclohexyl eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

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

und

R<sup>5</sup> für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils

5 (i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino und/oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können

und/oder

10 (ii) mit Morpholino, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylpiperazino oder einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

und

15 R<sup>8</sup> Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, welche jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethoxy und/oder Carboxyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

20 eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

Z für NH oder O steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

25 oder

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-Ring bilden, der jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy und/oder Ethoxy substituiert sein kann,
- 5 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Oxo, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und/oder Amino substituiert sein kann,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,
- und
- 10 R<sup>5</sup> für Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, welche jeweils
- (i) ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und/oder Amino substituiert sein können
- und/oder
- (ii) mit einer Gruppe der Formel -L-R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin
- 15 L eine Bindung oder NH bedeutet
- und
- R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Trifluormethyl und/oder Methoxy substituiert sein können,
- 20 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, in welcher
- X für N steht,
- Y für CH steht,
- Z für O steht,
- 25 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das mit Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N'-Methylpiperazino-Ring bilden,

5

R<sup>3</sup> für 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 3-Hydroxypropyl oder 2,3-Dihydroxypropyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

und

10 R<sup>5</sup> für Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht, welche jeweils

(i) mit Methyl, Ethyl oder Amino substituiert sein können

und

(ii) mit einer Gruppe der Formel  $-L-R^8$  substituiert sind, worin

L eine Bindung oder NH bedeutet

15

und

R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und/oder Methoxy substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

eines der beiden Ringglieder X und Y für N und das andere für CH steht,

Z für NH oder O steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils für Wasserstoff stehen,

25

R<sup>3</sup> für 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl oder Acetyl steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

und

R<sup>5</sup> für Oxazolyl, Thiazolyl oder Pyridyl steht, welche jeweils mit Methyl, Ethyl, Amino oder einer Gruppe der Formel –L–R<sup>8</sup> substituiert sein können, worin

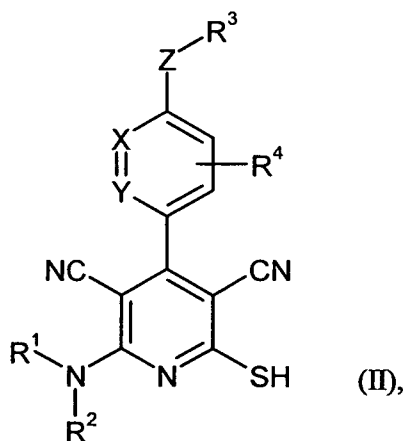
5 L eine Bindung oder NH bedeutet

und

R<sup>8</sup> Phenyl oder Pyridyl bedeutet, welche jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl und/oder Methoxy substituiert sein können,

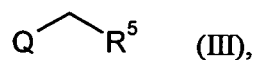
10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



15 in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y und Z jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

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



in welcher R<sup>5</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat und

Q für eine geeignete Abgangsgruppe wie Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

umsetzt

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden  
5 (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern.  
10
9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes, Metabolischem Syndrom und Dyslipidämien.  
15
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen, Antidiabetika, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und antithrombotisch wirkenden Mitteln.  
20
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern.  
25
13. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes, Metabolischem Syndrom und Dyslipidämien.
14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge  
30

mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.

15. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes, Metabolischem Syndrom und Dyslipidämien in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge  
5 mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10, 11 und 13 definiert.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/007572

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. C07D213/85 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/444 C07D401/14  
 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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.
Y	WO 2006/027142 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ERGUEDEN JENS-KERIM [DE]; KARIG GUNTER [DE];) 16 March 2006 (2006-03-16) cited in the application the whole document	1-3,5-15
Y	WO 01/62233 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application page 242 - page 244; claim 1	1-3,5-15
A	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application the whole document	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>* &amp; * document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">16 Januar 2008</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">07/02/2008</p>
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Fink, Dieter</p>
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/007572

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 01/25210 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; HENNING ROLF [DE]; BAUSER MARC) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application</p>	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/007572

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 14 & 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2006027142 A	16-03-2006	AR 050551 A1	01-11-2006		
		AU 2005281941 A1	16-03-2006		
		CA 2578596 A1	16-03-2006		
		CN 101056875 A	17-10-2007		
		DE 102004042607 A1	09-03-2006		
		EP 1812430 A1	01-08-2007		
		KR 20070057235 A	04-06-2007		
		UY 29099 A1	28-04-2006		
		<hr/>			
		WO 0162233 A	30-08-2001	AT 293962 T	15-05-2005
AU 780527 B2	24-03-2005				
AU 5464301 A	03-09-2001				
BR 0108611 A	06-05-2003				
CA 2398274 A1	30-08-2001				
CN 1438890 A	27-08-2003				
CZ 20023199 A3	14-05-2003				
DE 60110391 D1	02-06-2005				
DE 60110391 T2	26-01-2006				
ES 2240449 T3	16-10-2005				
HR 20020673 A2	31-12-2004				
HU 0300029 A2	28-05-2003				
JP 2003523380 T	05-08-2003				
MA 26878 A1	20-12-2004				
MX PA02008240 A	29-11-2002				
NO 20024006 A	22-08-2002				
NZ 520241 A	28-05-2004				
PL 365140 A1	27-12-2004				
RU 2277911 C2	20-06-2006				
US 2001027196 A1	04-10-2001				
UY 26598 A1	27-08-2001				
ZA 200206077 A	30-10-2003				
<hr/>					
WO 03053441 A	03-07-2003	AU 2002358055 A1	09-07-2003		
		BR 0214870 A	28-12-2004		
		CA 2469586 A1	03-07-2003		
		CN 1617721 A	18-05-2005		
		EP 1455785 A1	15-09-2004		
		HR 20040618 A2	30-06-2005		
		HU 0402264 A2	28-02-2005		
		JP 2005516022 T	02-06-2005		
		MA 26348 A1	01-10-2004		
		MX PA04005624 A	06-12-2004		
		US 2006217373 A1	28-09-2006		
		US 2005227972 A1	13-10-2005		
		UY 27571 A1	31-07-2003		
<hr/>					
WO 0125210 A	12-04-2001	AU 775159 B2	22-07-2004		
		AU 7778000 A	10-05-2001		
		BG 106546 A	31-03-2003		
		BR 0014679 A	02-07-2002		
		CA 2386147 A1	12-04-2001		
		CN 1407971 A	02-04-2003		
		CZ 20021143 A3	17-07-2002		
		DE 19947154 A1	04-10-2001		
		EE 200200175 A	15-04-2003		
		EP 1240145 A2	18-09-2002		
		HR 20020375 A2	30-04-2005		
		HU 0202810 A2	28-12-2002		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0125210	A	JP 2003511371 T	25-03-2003
		KR 20070106051 A	31-10-2007
		MA 25688 A1	01-04-2003
		MX PA02003271 A	04-11-2002
		NO 20021449 A	07-05-2002
		PL 353969 A1	15-12-2003
		SK 4342002 A3	06-08-2002
		UA 73957 C2	15-07-2002
		US 7135486 B1	14-11-2006
		US 2006264432 A1	23-11-2006
		ZA 200201806 A	05-03-2003

---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2007/007572

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D213/85 A61K31/4436 A61K31/4439 A61K31/444 C07D401/14  
C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 2006/027142 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ERGUEDEN JENS-KERIM [DE]; KARIG GUNTER [DE];) 16. März 2006 (2006-03-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-3,5-15
Y	WO 01/62233 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 30. August 2001 (2001-08-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 242 - Seite 244; Anspruch 1	1-3,5-15
A	WO 03/053441 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; KRAEMER THOMAS [DE]; SHIMADA M) 3. Juli 2003 (2003-07-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
16. Januar 2008	07/02/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Fink, Dieter
---	---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007572

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/25210 A (BAYER AG [DE]; ROSENRETER ULRICH [DE]; HENNING ROLF [DE]; BAUSER MARC) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt -----	1-15

**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl sich Ansprüche 14 und 15 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen / tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen / Zusammensetzungen.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

**Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006027142	A	16-03-2006	AR 050551 A1	01-11-2006
			AU 2005281941 A1	16-03-2006
			CA 2578596 A1	16-03-2006
			CN 101056875 A	17-10-2007
			DE 102004042607 A1	09-03-2006
			EP 1812430 A1	01-08-2007
			KR 20070057235 A	04-06-2007
			UY 29099 A1	28-04-2006
			WO 0162233	A
AU 780527 B2	24-03-2005			
AU 5464301 A	03-09-2001			
BR 0108611 A	06-05-2003			
CA 2398274 A1	30-08-2001			
CN 1438890 A	27-08-2003			
CZ 20023199 A3	14-05-2003			
DE 60110391 D1	02-06-2005			
DE 60110391 T2	26-01-2006			
ES 2240449 T3	16-10-2005			
HR 20020673 A2	31-12-2004			
HU 0300029 A2	28-05-2003			
JP 2003523380 T	05-08-2003			
MA 26878 A1	20-12-2004			
MX PA02008240 A	29-11-2002			
NO 20024006 A	22-08-2002			
NZ 520241 A	28-05-2004			
PL 365140 A1	27-12-2004			
RU 2277911 C2	20-06-2006			
US 2001027196 A1	04-10-2001			
UY 26598 A1	27-08-2001			
ZA 200206077 A	30-10-2003			
WO 03053441	A	03-07-2003		
			BR 0214870 A	28-12-2004
			CA 2469586 A1	03-07-2003
			CN 1617721 A	18-05-2005
			EP 1455785 A1	15-09-2004
			HR 20040618 A2	30-06-2005
			HU 0402264 A2	28-02-2005
			JP 2005516022 T	02-06-2005
			MA 26348 A1	01-10-2004
			MX PA04005624 A	06-12-2004
			US 2006217373 A1	28-09-2006
			US 2005227972 A1	13-10-2005
			UY 27571 A1	31-07-2003
WO 0125210	A	12-04-2001	AU 775159 B2	22-07-2004
			AU 7778000 A	10-05-2001
			BG 106546 A	31-03-2003
			BR 0014679 A	02-07-2002
			CA 2386147 A1	12-04-2001
			CN 1407971 A	02-04-2003
			CZ 20021143 A3	17-07-2002
			DE 19947154 A1	04-10-2001
			EE 200200175 A	15-04-2003
			EP 1240145 A2	18-09-2002
			HR 20020375 A2	30-04-2005
			HU 0202810 A2	28-12-2002

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125210	A	JP 2003511371 T	25-03-2003
		KR 20070106051 A	31-10-2007
		MA 25688 A1	01-04-2003
		MX PA02003271 A	04-11-2002
		NO 20021449 A	07-05-2002
		PL 353969 A1	15-12-2003
		SK 4342002 A3	06-08-2002
		UA 73957 C2	15-07-2002
		US 7135486 B1	14-11-2006
		US 2006264432 A1	23-11-2006
		ZA 200201806 A	05-03-2003