



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 18 955 T2 2007.01.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 339 695 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 18 955.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/43168**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 273 519.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/074747**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 233/64 (2006.01)**

A61K 31/4164 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

727230 30.11.2000 US

912677 25.07.2001 US

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:

Schieber · Farago, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**CLAIBORNE, K., Akiyo, Mundelein, IL 60060, US;
GWALTNEY, L., Stephen, Lindenhurst, IL 60046,
US; HASVOLD, A., Lisa, Grayslake, IL 60030, US;
LI, Qun, Libertyville, IL 60048, US; LI, Tomgmei,
Waukegan, IL 60085, US; LIN, Nan-Horng, Vernon
Hills, IL 60061, US; MANTEI, A., Robert, Franklin,
WI 53132, US; ROCKWAY, W., Todd, Gurnee, IL
60031, US; SHAM, L., Hing, Vernon Hills, IL 60061,
US; SULLIVAN, M., Gerard, Round Lake Beach, IL
60073, US; TONG, Yunsong, Grayslake, IL 60030,
US; WANG, T., Gary, Libertyville, IL 60048, US;
WANG, Le, Mundelein, IL 60060, US; WANG, Xilu,
Grayslake, IL 60030, US; WANG, Weibo, Oakland,
CA 94607, US**

(54) Bezeichnung: **FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung stellt substituierte Imidazole und Thiazole bereit, die die Farnesyltransferase hemmen, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Behandlung unter Verwendung der Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

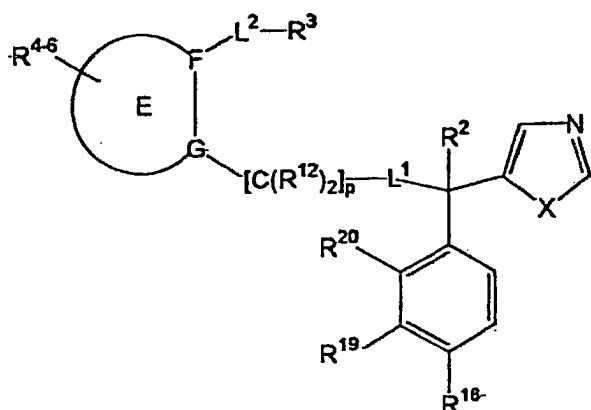
[0002] Ras-Onkogene sind die am häufigsten identifizierten aktivierten Onkogene in menschlichen Tumoren, und transformiertes Protein Ras ist in die Proliferation von Krebszellen involviert. Das Ras muss durch Farnesyl-Pyrophosphat farnesyliert werden bevor seine Proliferation stattfinden kann, und die Farnesylierung von Ras durch Farnesyl-Pyrophosphat wird durch Protein-Farnesyltransferase bewirkt. Hemmung der Protein-Farnesyltransferase und dadurch der Farnesylierung des Ras-Proteins blockiert die Fähigkeit von transformierten Zellen zu wuchern.

[0003] Die Aktivierung von Ras und verwandten Proteinen, welche farnesyliert werden, vermittelt auch teilweise die glatte Muskelzellproliferation (Circulation, 1-3: 88 (1993)). Hemmung der Protein-Isoprenyl-Transferasen und dadurch der Farnesylierung des Ras-Proteins hilft auch bei der Verbeugung von Intima-Hyperplasie, die mit Restenose und Arteriosklerose in Zusammenhang steht, ein Zustand, welcher den Erfolg von Angioplastie und operativem Bypass für obstruktive Gefäß-Läsionen beeinträchtigt.

[0004] Wegen der zentralen Rolle, die die Farnesyltransferase in der Tumorbildung und -Metastasierung spielt, waren Verbindungen wie zum Beispiel diejenigen, die in WO 97/36897, WO 97/36881, WO 97/36875, WO 97/36901, WO 99/17777, WO 99/18096, WO 99/20609, WO 99/27928, WO 99/27933, WO 99/27929, WO 99/28313, WO 99/28314, U.S. 5,872,136 und U.S. 5,939,557 berichtet sind, Gegenstand derzeitiger Forschung. Jedoch besteht noch ein andauerndes Bedürfnis nach Farnesyltransferase-Inhibitoren mit modifizierten oder verbesserten Aktivitäts-Profilen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] In seiner grundsätzlichen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung einen Farnesyltransferaseinhibitor mit der Formel (I) bereit



oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, worin

E ein fünf-, sechs- oder sieben-gliedriger aromatischer oder nicht aromatischer carbocyclischer Ring ist, worin von null bis drei Kohlenstoffatome ersetzt sind durch Stickstoff;

F und G sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus C und N; unter der Voraussetzung, daß, wenn eines von F und G N ist, das andere C ist;

L¹ und L² sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, C₂ Alkenylen, C₂-Alkinylen, O, NR⁹, C(O), S, S(O), SO₂, SO₂NR⁹, NR⁹SO₂, C(O)NR⁹, NR⁹C(O) und CO₂;

X ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus S und NR⁷;

R¹ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Arylalkyl, Heterocyclus und (Heterocyclus)alkyl;

R² ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy, Alkyl, Amino, Aminoalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halo, Haloalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy und Hydroxyalkyl;

R³ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heterocyclus und Cycloalkyl;

R^{4-6} sind jeweils unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Arylsulfonyl, Azido, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo und Thio(oxo); R^7 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl und Trialkylsilyl;

R^9 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxyalkyl, Alkyl, Amidoalkyl, Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Carboxyalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxyalkyl und einer Stickstoffschutzgruppe;

jedes R^{12} ist unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy, Alkyl, Amino, Halo und Hydroxy;

R^{18} , R^{19} und R^{20} sind jeweils unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Cyano und Halo.

[0006] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit, worin E, F, G und R^{4-6} wie in Formel (I) definiert sind, wobei E vorzugsweise Phenyl ist; und

L^1 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus O und C_2 Alkynylen;

L^2 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, NR^9SO_2 ; und $C(O)NR^9$; worin jede Gruppe gezeichnet ist mit seinem linken Ende gebunden an F und seinem rechten Ende gebunden an R^3 ;

X ist NR^7 ;

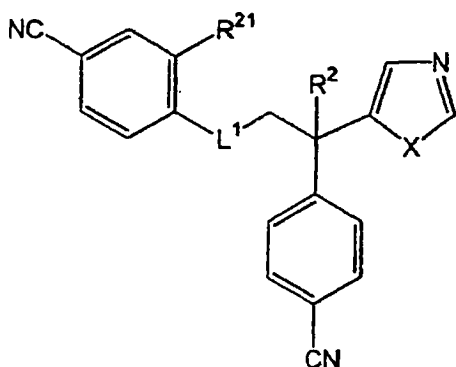
R^2 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Hydroxy;

R^3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heterocyclus;

R^{12} ist Wasserstoff; und

p ist 0 oder 1.

[0007] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung mit der Formel (II) bereit



oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, worin L^1 , X und R^2 wie in Formel (I) definiert sind; und R^{21} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heterocyclus.

[0008] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung mit der Formel (II) bereit, worin

L^1 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NR^9 und O;

X ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus NR^7 und S; und

R^2 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Halo und Hydroxy.

[0009] In einer bevorzugteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung mit der Formel (III) bereit, worin

L^1 O ist; und

X ist NR^7 .

[0010] In der am meisten bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung mit der Formel (II) bereit, worin

L^1 O ist,

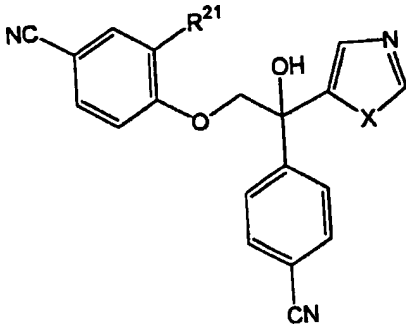
X NR^7 ist;

R^2 ist Hydroxy; und

R^{21} ist Aryl.

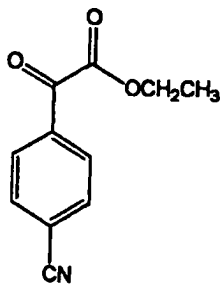
[0011] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines

einzelnen Enantiomers einer Verbindung mit der Formel (III) bereit



oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, worin R^{21} und X wie in Formel (II) definiert sind, wobei das Verfahren folgendes umfaßt:

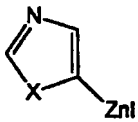
(a) Reagieren einer Verbindung mit der Formel (V)



(V),

mit (1R,2S,5R)-(-)-Menthol in der Anwesenheit von Titaniumethoxid;

(b) Reagieren des Produkts aus Schritt (a) mit einer Verbindung von Formel (VI)



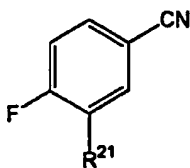
(VI),

worin X wie in Formel (III) definiert ist,

in der Anwesenheit von Magnesiumbromiddiethyletherat;

(c) Reagieren des Produkts aus Schritt (b) mit einem Reduktionsmittel; und

(d) Reagieren des Produkts aus Schritt (c) mit einer Verbindung von Formel (VII)



(VII),

in der Anwesenheit einer Base.

[0012] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines einzelnen Enantiomers einer Verbindung von Formel (IV) bereit, wobei das Verfahren folgendes umfaßt:

(a) Reagieren einer Verbindung von Formel (V) mit (1R,2S,5R)-(-)-Menthol in der Anwesenheit von Titaniumethoxid;

(b) Reagieren des Produkts aus Schritt (a) mit einer Verbindung von Formel (VI) in der Anwesenheit von Magnesiumbromiddiethyletherat;

(c) Reagieren des Produkts aus Schritt (b) mit einem Reduktionsmittel;

(d) Reagieren des Produkts aus Schritt (c) mit 4-Fluor-3-brombenzonitril in der Anwesenheit einer Base; und

(e) Reagieren des Produkts aus Schritt (d) mit einer Verbindung von Formel (VIII)



in der Anwesenheit eines Palladiumkatalysators.

[0013] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formeln (I)–(III) oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, in Kombination mit einem therapeutisch verträglichem Träger umfasst.

[0014] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Hemmen von Farnesyltransferase in einem Patienten bereit, bei dem die Notwendigkeit einer solchen Behandlung erkannt wurde, das das Verabreichen einer therapeutisch verträglichen Menge einer Verbindung der Formeln (I)–(III) oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon an den Patienten umfasst.

[0015] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Patienten bereit, bei dem die Notwendigkeit einer solchen Behandlung erkannt wurde, das das Verabreichen einer therapeutisch verträglichen Menge einer Verbindung der Formeln (I)–(III) oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon an den Patienten umfasst.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt substituierte Imidazole und substituierte Thiazole bereit, welche Farnesyltransferase hemmen. Wie in der Beschreibung verwendet, haben die folgenden Ausdrücke die angegebenen Bedeutungen:

Der Ausdruck "Alkanoyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe.

[0017] Der Ausdruck "Alkenyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine monovalente gerade- oder verzweigt-kettige Gruppe von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung.

[0018] Der Ausdruck "Alkenylen", wie hierin verwendet, bezeichnet eine divalente Gruppe, hergeleitet aus einem gerade- oder verzweigt-kettigem Kohlenwasserstoff, enthaltend mindestens eine Doppelbindung.

[0019] Der Ausdruck "C₂ Alkenylen", wie hierin verwendet, bezeichnet eine divalente Gruppe, abgeleitet aus einem Kohlenwasserstoff mit zwei Kohlenstoffatomen, enthaltend eine Doppelbindung.

[0020] Der Ausdruck "Alkoxy", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Sauerstoffatom.

[0021] Der Ausdruck "Alkoxyalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkoxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0022] Der Ausdruck "Alkoxycarbonyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkoxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe.

[0023] Der Ausdruck "Alkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine monovalente Gruppe, abgeleitet aus einem gerade- oder verzweigt-kettigen gesättigten Kohlenwasserstoff durch das Entfernen eines einzelnen Wasserstoffatoms.

[0024] Der Ausdruck "Alkylen", wie hierin verwendet, bezeichnet eine divalente Gruppe, abgeleitet aus einem gerade- oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoff.

[0025] Der Ausdruck "Alkylsulfonyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Sulfonylgruppe.

[0026] Der Ausdruck "Alkinyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine monovalente gerade- oder verzweigt-kettige Gruppe von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, enthaltend mindestens eine Dreifachbindung.

tert-Butoxid; Alkylolithium, wie beispielsweise tert-Butyllithium, n-Butyllithium und Methyllithium; Dialkylamide, wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid; Disilylamide, wie beispielsweise Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid und Natriumhexamethyldisilazid; Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylamin und diisopropylethylamin; Heterocyclusamine, wie beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin, 2,6-Lutidin, 1-Methylimidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin; bicyclische Amine, wie beispielsweise 1,8-Diazabicyclo (4.3.0)undec-7-en; und Hydride, wie beispielsweise Lithiumhydrid, Natriumhydrid und Kaliumhydrid. Die für eine besondere Umwandlung gewählte Base hängt von der Natur des Ausgangsmaterials, dem Lösungsmittel oder den Lösungsmitteln, in welchem/welchen die Reaktion durchgeführt wird, und der Temperatur, bei welcher die Reaktion durchgeführt wird, ab.

[0040] Der Ausdruck "Carbonyl", wie hierin verwendet, bezeichnet $-C(O)-$.

[0041] Der Ausdruck "Carbonyloxy", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkanoylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Sauerstoffatom.

[0042] Der Ausdruck "Carboxy", wie hierin verwendet, bezeichnet $-CO_2H$.

[0043] Der Ausdruck "Carboxyalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Carboxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0044] Der Ausdruck "Cyano", wie hierin verwendet, bezeichnet $-CN$.

[0045] Der Ausdruck "Cyanoalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Cyanogruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0046] Der Ausdruck "Cycloalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet ein nicht-aromatisches cyclisches Ringsystem, welches drei bis acht Kohlenstoffatome hat, worin jeder fünf-gliedrige Ring null bis eine Doppelbindung hat, jeder sechs-gliedrige Ring null bis zwei Doppelbindungen hat und jeder sieben- und acht-gliedrige Ring null bis drei Doppelbindungen hat. Beispiele für Cycloalkylgruppen schließen Cyclohexenyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl und dergleichen ein. Die Cycloalkylgruppen der vorliegenden Erfindung können wahlweise substituiert werden mit ein, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkanoyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Amino, Aminoalkyl, Carbonyloxy, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl und Thio(oxo).

[0047] Der Ausdruck "Cycloalkylalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Cycloalkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0048] Der Ausdruck "Formyl", wie hierin verwendet, bezeichnet einen Wasserstoff, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Carbonylgruppe.

[0049] Die Ausdrücke "Halo" oder "Halogen", wie hierin verwendet, bezeichnet F, Cl, Br oder I.

[0050] Der Ausdruck "Haloalkoxy", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Haloalkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Sauerstoffatom.

[0051] Der Ausdruck "Haloalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkylgruppe substituiert durch ein, zwei, drei oder vier Halogenatome.

[0052] Der Ausdruck "Heterocyclus", wie hierin verwendet, bezeichnet einen fünf-, sechs- oder sieben-gliedrigen Ring, enthaltend ein, zwei oder drei Heteroatome, unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Der fünf-gliedrige Ring hat null bis zwei Doppelbindungen und die sechs- und sieben-gliedrigen Ringe haben null bis drei Doppelbindungen. Der Ausdruck "Heterocyclus" schließt auch bicyclische Gruppen ein, in welchen der heterocyclische Ring an eine Arylgruppe oder an einen anderen Heterocyclus ankondensiert ist. Die Heterocyclusgruppen der vorliegenden Erfindung können an einem Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom in der Gruppe substituiert sein. Repräsentative Beispiele von Heterocyclus schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf Pyridinyl, Dihydropyridinyl, 2(1H)-Pyridonyl, 4(1H)-Pyridonyl, Pyrimidinyl, Dihydropyrimidinyl, Thienyl, Furyl, Pyrazinyl und dergleichen. Die Heterocyclusgruppen der vorliegenden Erfindung können wahlweise substituiert werden mit ein, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-car-

bonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Arylsulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl, Thio(oxo), und eine zusätzliche Heterocyclusgruppe; worin die zusätzliche Heterocyclusgruppe, der Heterocyclusanteil von dem (Heterocyclus)alkyl, das Aryl, der Arylteil von dem Arylalkyl, der Arylteil von dem Aryloxy und der Arylteil von dem Arylsulfonyl weiter wahlweise substituiert sein können mit ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl und Thio(oxo).

[0053] Der Ausdruck "(Heterocyclus)alkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Heterocyclusgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0054] Der Ausdruck "Hydroxy", wie hierin verwendet, bezeichnet -OH.

[0055] Der Ausdruck "Hydroxyalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Hydroxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0056] Der Ausdruck "Nitro", wie hierin verwendet, bezeichnet $-\text{NO}_2$.

[0057] Der Ausdruck "Nitroalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Nitrogruppe gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0058] Der Ausdruck "Stickstoffschutzgruppe", wie hierin verwendet, bezeichnet Gruppen, die zum Schutz einer Aminogruppe gegen unerwünschte Reaktionen während synthetischer Verfahren beabsichtigt sind. Übliche N-Schutzgruppen umfassen Acylgruppen, wie beispielsweise Acetyl, Benzoyl, 2-Bromacetyl, 4-Brombenzoyl, tert-Butylacetyl, Carboxaldehyd, 2-Chloracetyl, 4-Chlorbenzoyl, α -Chlorbutyryl, 4-Nitrobenzoyl, o-Nitrophenoxyacetyl, Phthalyl, Pivaloyl, Propionyl, Trichloracetyl und Trifluoracetyl; Sulfonylgruppen, wie beispielsweise Benzensulfonyl und p-Toluensulfonyl; Carbamat bildende Gruppen, wie beispielsweise Benzyloxycarbonyl (Cbz), tert-Butyloxycarbonyl (Boc), p-Chlorbenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl und dergleichen.

[0059] Der Ausdruck "Oxo", wie hierin verwendet, bezeichnet (=O).

[0060] Der Ausdruck "Kopplungskatalysator", wie hierin verwendet, bezeichnet einen Palladiumkomplex, welcher die Geschwindigkeit einer Biarylkopplung beschleunigt. Beispiele von Katalysatoren schließen Palladium(II) Acetat, Tetrakis(triphenylphosphin) palladium(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{dba})$ und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ein. Jeder dieser Katalysatoren kann verwendet werden mit einem Zusatzstoff, wie beispielsweise Triphenylphosphin, 2-Dicyclohexylphosphino-2'-dimethylaminobiphenyl, Triphenylarsin oder einem Trialkylphosphin, wie beispielsweise Tributylphosphin, der wahlweise vorhanden ist.

[0061] Der Ausdruck "Reduktionsmittel", wie hierin verwendet, bezeichnet ein Reagens das in der Lage ist ein Keton in einen Alkohol umzuwandeln. Bevorzute Reduktionsmittel für die Praxis der vorliegenden Erfindung schließen Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid und Lithiumborhydrid ein.

[0062] Der Ausdruck "Sulfonyl", wie hierin verwendet, bezeichnet $-\text{SO}_2-$.

[0063] Der Ausdruck "Thioalkoxy", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Alkylgruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch ein Schwefelatom.

[0064] Der Ausdruck "Thioalkoxyalkyl", wie hierin verwendet, bezeichnet eine Thioalkoxygruppe, gebunden an den molekularen Stammanteil durch eine Alkylgruppe.

[0065] Der Ausdruck "Thio(oxo)", wie hierin verwendet, bezeichnet (=S).

[0066] Der Ausdruck "Trialkylsilyl", wie hierin verwendet, bezeichnet $-\text{SiR}^{13}_3$, worin R^{13} Alkyl ist.

[0067] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können als therapeutisch verträgliche Salze existieren.

Der Ausdruck "therapeutisch verträgliches Salz", wie hierin verwendet, repräsentiert Salze oder zwitterionische Formen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, welche Wasser- oder Öl-löslich oder -dispergierbar sind, welche geeignet sind für die Behandlung von Krankheiten ohne übermäßige Toxizität, Reizung und allergische Reaktion; welche mit einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis in Einklang stehen und welche für ihre beabsichtigte Verwendung wirksam sind. Die Salze können während der Endisolation und Reinigung der Verbindungen hergestellt werden oder separat durch Reagieren einer Aminogruppe mit einer geeigneten Säure. Repräsentative Säure-Additions-Salze schließen ein: Acetat, Adipat, Alginat, Zitrat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulphat, Butyrat, Camphorat, Camphorsulfat, Diglukonat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Hexanoat, Formiat, Fumarat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxyethansulfonat (isethionat), Laktat, Maleat, Mesitylsulfonat, Methansulfonat, Naphthylsulfonat, Nikotinat, 2-Naphthalensulfonat, Oxalat, Pamoat, Pektinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Pikrat, Pivalat, Propionat, Succinat, Tartrat, Trichloracetat, Trifluoracetat, Phosphat, Glutamat, Bikarbonat, Para-toluensulfonat und Undekanoat. Auch können Aminogruppen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung quaternisiert werden mit Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden, und -jodiden; Dimethyl, Diethyl, Dibutyl und Diamylsulfaten; Decyl, Lauryl, Myristyl und Sterylchloriden, Bromiden und Jodiden; und Benzyl und Phenethylbromiden. Beispiele für Säuren, welche verwendet werden können, um therapeutisch verträgliche Additions-Salze zu bilden, schließen anorganische Säuren, wie zum Beispiel Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure und organische Säuren, wie zum Beispiel Oxal-, Malein-, Bernstein- und Zitronensäure ein.

[0068] Die vorliegenden Verbindungen können auch als therapeutisch verträgliche Prodrugs existieren. Der Ausdruck "therapeutisch verträgliches Prodrug" bezieht sich auf diejenigen Prodrugs oder Zwitterionen, welche geeignet sind für die Verwendung in Kontakt mit den Geweben von Patienten ohne übermäßige Toxizität, Reizung und allergische Reaktion, und die in Einklang stehen mit einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis, und die für ihre beabsichtigte Verwendung wirksam sind. Der Ausdruck "Prodrug" bezieht sich auf Verbindungen, welche in vivo schnell in die Stamm-Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden, zum Beispiel durch Hydrolyse in Blut.

[0069] Asymmetrische Zentren existieren in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Wenn die absolute Stereochemie bekannt ist, werden sie bezeichnet unter Verwendung der Ausdrücke "R" und "S", wie definiert in "JUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry", Pure Appl. Chem. 1976, 45, 13-30, oder den Symbolen (+) oder (-), wie durch die optische Drehung bestimmt. Wenn die absolute Stereochemie nicht bekannt ist, werden die Ausdrücke "R", "S", (+) und (-) weggelassen. In der Abwesenheit solcher Ausdrücke wird die Anwesenheit eines einzelnen Enantiomers durch die spektroskopischen Daten demonstriert werden, die für dieses Beispiel gezeigt sind (d. h. optische Drehung, chirale HPLC). Es sollte verstanden werden, dass die Erfindung beide stereochemischen Isomeren-Formen oder Mischungen davon, welche die Fähigkeit besitzen Farnesyltransferase zu hemmen, umfasst. Einzelne Stereoisomere von Verbindungen können hergestellt werden durch Synthese von Ausgangsmaterialien, die chirale Zentren enthalten, oder durch Herstellung von Mischungen von enantiomeren Produkten, gefolgt von Trennung, wie zum Beispiel Umwandlung in eine Mischung von Diastereomeren, gefolgt von Trennung oder Rekrystallisation, chromatographischen Techniken oder direkter Trennung von Enantiomeren auf chiralen chromatographischen Säulen. Ausgangs-Verbindungen mit spezieller Stereochemie sind entweder kommerziell erhältlich oder können durch Techniken, die im Fachgebiet bekannt sind, hergestellt und aufgespalten werden.

[0070] Gemäß den Behandlungsverfahren können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich sein für die Prävention von Metastasen von den oben beschriebenen Tumoren, entweder wenn sie alleine verwendet werden oder in Kombination mit Strahlen-Therapie und/oder anderen chemotherapeutischen Behandlungen, die üblicherweise Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung für die Chemotherapie verwendet werden, wird der spezifische therapeutisch wirksame Dosispiegel für jeden speziellen Patienten von Faktoren abhängen, wie zum Beispiel: der behandelten Krankheit und der Schwere der Krankheit; der Aktivität der speziellen verwendeten Verbindung; der spezifischen verwendeten Zusammensetzung; dem Alter, Körpergewicht, dem allgemeinem Gesundheitszustand, dem Geschlecht und der Ernährung des Patienten; der Verabreichungszeit; dem Verabreichungsweg; der Ausscheidungs-Geschwindigkeit der verwendeten Verbindung; der Dauer der Behandlung und den Arzneistoffen, die in Kombination mit oder gleichzeitig mit der verwendeten Verbindung verwendet werden. Zum Beispiel können Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wenn sie in der Behandlung von festen Tumoren verwendet werden, mit chemotherapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden, wie zum Beispiel Alpha-Interferon, COMP (Cyclophosphamid, Vinkristin, Methotrexat und Prednison), Etoposid, mBACOD (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vinkristin und Dexamethason), PRO-MECE/MOPP (Prednison, Methotrexat (w/Leucovin Wiedergewinnung), Doxorubicin, Cyclophosphamid, Taxol, Etoposid/Mechlorethamin, Vinkristin, Prednison und Procarbazine), Vinkristin, Vinblastin, Angiioinhibitoren, TNP-470, Pentosan Polysulfat, Plättchen-

fakot 4, Angiostatin, LM-609, SU-101, CM-101, Techgalan, Thalidomid, SP-PG un dergleichen. Zum Beispiel kann ein Tumor konventionell behandelt werden, mit Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie und einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, die darauf folgend verabreicht wird, um den Schlafzustand von Mikro-metastasen zu verlängern und um das Wachstum von jeglichem restlichen Primärtumor zu stabilisieren und zu hemmen.

[0071] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, osmotisch (Nasal-Sprays), rektal, vaginal oder topisch in Einheits-Dosis-Formulierungen, die Träger, Hilfsstoffe, Verdünnungsmittel, Vehikel oder Kombinationen daraus enthalten, verabreicht werden. Der Ausdruck "parenteral" schließt Infusionen ebenso wie subkutane, intravenöse, intramuskuläre und intrasternale Injektion ein.

[0072] Parenteral verabreichte wässrige oder ölige Suspensionen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit Dispersions-, Benetzungs- oder Suspendiermitteln formuliert werden. Die injizierbare Zubereitung kann auch eine injizierbare Lösung oder Suspension in einem Verdünnungs- oder Lösungsmittel sein. Unter den verträglichen Verdünnungsmitteln oder Lösungsmitteln, die verwendet werden, sind Wasser, Salzlösung, Ringer-Lösung, Puffer, verdünnte Säuren oder Basen, verdünnte Aminosäure-Lösungen, Monoglyceride, Diglyceride, Fettsäuren, wie zum Beispiel Ölsäure, und fette Öle, wie zum Beispiel Monoglyceride oder Diglyceride.

[0073] Die chemotherapeutische Wirkung von parenteral verabreichten Verbindungen kann durch Verlangsamen ihrer Absorption verlängert werden. Ein Weg, um die Absorption einer speziellen Verbindung zu verlangsamen, ist das Verabreichen von injizierbaren Depotformen, welche Suspensionen von kristallinen, amorphen oder anderweitig wasser-unlöslichen Formen der Verbindung umfassen. Die Geschwindigkeit der Absorption der Verbindung ist abhängig von ihrer Auflösungs-Geschwindigkeit, welche wiederum von ihrem physikalischen Zustand abhängt. Ein anderer Weg, um die Absorption einer speziellen Verbindung zu verlangsamen, ist das Verabreichen von injizierbaren Depotformen, die die Verbindung als eine ölige Lösung oder Suspension umfassen. Wiederum ein anderer Weg, um die Absorption einer speziellen Verbindung zu verlangsamen, ist die Verabreichung von injizierbaren Depotformen, die Mikrokapsel-Matrizen der Verbindung umfassen, eingeschlossen innerhalb von Liposomen, Mikroemulsionen oder bioabbaubaren Polymeren, wie zum Beispiel Polylaktid-Polyglykolid, Polyorthoestern oder Polyanhydriden. Anhängig von dem Verhältnis von Arzneistoff zu Polymer und der Zusammensetzung des Polymers kann die Geschwindigkeit der Arzneistoff-Freisetzung gesteuert werden.

[0074] Transdermale Pflaster stellen auch eine kontrollierte Zuführung der Verbindungen bereit. Die Geschwindigkeit der Absorption kann verlangsamt werden durch Verwendung von Geschwindigkeits-kontrollierenden Membranen oder durch Einschließen der Verbindung innerhalb einer Polymer-Matrix oder Gel. Umgekehrt können Absorptions-Verbesserer verwendet werden, um die Absorption zu erhöhen.

[0075] Feste Dosierformen für die orale Verabreichung schließen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate ein. In diesen festen Dosierformen kann die aktive Verbindung wahlweise Streckmittel umfassen, wie zum Beispiel Saccharose, Laktose, Stärke, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikate, Polyamidpulver, Schmiermittel für die Tablettierung und Tablettierhilfen, wie zum Beispiel Magnesiumstearat oder mikrokristalline Zellulose. Kapseln, Tabletten und Pillen können auch Puffer-Substanzen umfassen; und Tabletten und Pillen können mit Magensaft-resistenten Beschichtungen hergestellt werden oder mit anderen Freisetzungskontrollierenden Beschichtungen. Pulver und Sprays können auch Bindemittel enthalten, wie zum Beispiel Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat, Polyamidpulver oder Mischungen davon. Sprays können zusätzlich herkömmliche Treibmittel enthalten, wie zum Beispiel Fluorchlorkohlenwasserstoffe oder Substitute dafür.

[0076] Flüssige Dosierformen für die orale Verabreichung schließen Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein, die inerte Verdünnungsmittel umfassen, wie zum Beispiel Wasser. Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe umfassen, wie zum Beispiel Benetzungsmittel, Emulgatoren, Suspendiermittel, Süßungs-, Geschmacks- und Duftstoffe.

[0077] Topische Dosierformen schließen Salben, Pasten, Cremes, Lotionen, Gele, Pulver, Lösungen, Sprays, Inhalantien und transdermale Pflaster ein. Die Verbindung wird unter sterilen Bedingungen mit einem Träger und jeglichem benötigten Konservierungstoff oder Puffer gemischt. Diese Dosierformen können auch Bindemittel einschließen, wie zum Beispiel tierische und pflanzliche Fette, Öle, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Zellulosederivate, Polyethylenglycole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Mischungen daraus.

[0078] Suppositorien für die rektale oder vaginale Verabreichung können hergestellt werden, durch Mischen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem geeigneten nicht reizenden Bindemittel, wie zum Beispiel Kakaobutter oder Polyethylenglycol, wobei jedes davon bei üblicher Temperatur fest ist, aber flüssig in dem Rektum oder der Vagina. Ophthalmologische Formulierungen, die Augentropfen, Augensalben, Pulver und Lösungen umfassen, sollen auch innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

[0079] Die gesamte tägliche Dosis der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die einem Wirt in einzelnen oder geteilten Dosen verabreicht werden, kann in Mengen sein von ungefähr 0,1 bis ungefähr 200 mg/kg Körpergewicht oder vorzugsweise von ungefähr 0,25 bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht. Einzeldosis-Zusammensetzungen können diese Mengen oder Untermengen davon enthalten, um die tägliche Dosierung auszumachen.

[0080] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (II), worin L¹ gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NR⁹ und O; X ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus NR⁷ und S; und R² ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Halo und Hydroxy.

[0081] Die Verbindungen der Erfindung haben gezeigt, dass sie eine verstärkte Wirksamkeit haben, ebenso wie verbesserte pharmakokinetische und elektrophysiologische Profile.

Bestimmung der biologischen Wirksamkeit

[0082] Die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Farnesyltransferase zu hemmen, kann gemessen werden gemäß dem Verfahren, das beschrieben ist in J. Biol. Chem., 266: 14603 (1991) oder J. Biol. Chem., 270: 660–664 (1995). Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der Farnesylierung des Onkogen-Proteins Ras sind beschrieben in J. Biol. Chem., 266: 15575–15578 (1991) und US 5,245,061. Die Hemmung der Rattengehirn-Farnesyltransferase kann auch in vitro gemessen werden, unter Verwendung eines Amersham Life Science Handels-üblichen Scintillations-Proximitäts-Assay-Kits und unter Substitution eines Biotin-K-Ras-B-Fragments (0,1 µM Endkonzentration) für das Biotin-Lamin-Substrat, das von Amersham bereit gestellt wird. Das Enzym kann gereinigt werden, gemäß Cell, 62: 81–88 (1990), unter Verwendung von Schritten eins, zwei und drei. Die spezifische Aktivität des Enzyms ist ungefähr 10 nmol Substrat farnesyliert/mg von Enzym/Stunde. Die prozentuale Hemmung der Farnesylierung, die durch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung (bei 10⁻⁶ M) bewirkt wird, verglichen mit einer ungehemmten Kontroll-Probe, kann in dem selben Amersham-Testsystem bewertet werden.

[0083] Kurz gesagt wurden ³H-Farnesyldiphosphat (Endkonzentration 0,6 µM), H-Ras (Endkonzentration 5,0 µM) und die Testverbindung (verschiedene Endkonzentrationen von einer Vorratslösung in 50 DMSO/Wasser; Endkonzentration DMSO < 2%) in einem Puffer gemischt, der 50 mM HEPES (pH 7,5), 30 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 10 µM ZnCl₂, 5 mM DTT und 0,01% Triton X-100 umfasste), um ein Endvolumen von 50 µl zu ergeben. Die Mischung wurde auf 37°C gebracht, mit Enzym behandelt, für 30 Minuten inkubiert, mit 1 M HCl/Ethanol (1 ml) behandelt, um die Reaktion zu stoppen, für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethanol (2 ml) verdünnt, durch einen 2,5 cm Glas-Mikrofaserfilter (Whatman) mit Ethanol-Waschungen (4 × 2 ml) filtriert. Der Glasfilter wurde eine Scintillations-Viole überführt und mit Scintillations-Flüssigkeit behandelt (5 ml). Das Radioisotop, das auf dem Glasfaser-Filter zurück gehalten wurde, wurde gezählt und spiegelte die Aktivität des Enzyms wieder. Die prozentuale Hemmung der Farnesyltransferase wurde für repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei Konzentrationen 10⁻⁷ M, 10⁻⁸; oder 10⁻⁹M bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Inhibitorische Wirksamkeiten von repräsentativen Verbindungen

Tabelle 1

Beispiel	% Hemmung bei 10^{-7}M	Beispiel	% Hemmung bei 10^{-7}M
1	73	28	>85
2	>66	29	92
3	90	30	92
4	89	31	>97
5	79	32	>98
6	>91	33	>98
7	>85	34	>97
8	96	35	96
9	>91	36	70
10	94	37	>96
11	92	38	80
12	92	39	74
13	84	40	>83
14	96	41	10
15	82	42	87
16	>83	43	>81
17	>85	44	89
18	97	45	87
19	>95	46	100
20	94	47	100
21	91	48	100
22	64	49	100
23	>92	50	100
24	94	51	100
25	87	52	100
26	98	53	100
27	47	54	100

Inhibitorische Wirksamkeiten von repräsentativen Verbindungen

Tabelle 2

Beispiel	% Hemmung bei 10^{-8}M	Beispiel	% Hemmung bei 10^{-9}M
55	98	74	95
56	97	75	96
57	98	76	95
58	96	77	98
59	83	78	97
60	73	79	96
61	96	80	90
62	93	81	90
63	97	82	15
64	90	83	96
65	75 (10^{-9}M)	84	92
66	93	85	65
67	94	86	94
68	91	87	91
69	95	88	90
70	94	89	75 (10^{-9}M)
71	97	90	92
72	94	91	77
73	96	92	94
		93	90 (10^{-9}M)

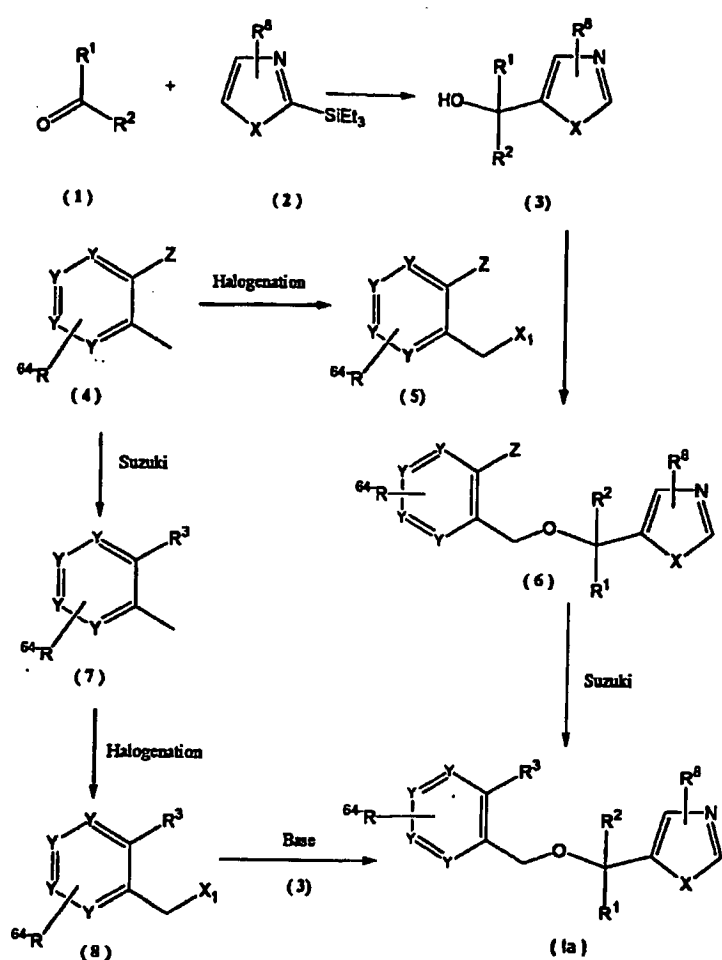
[0084] Wie durch die Daten in Tabelle 1 gezeigt, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf diejenigen, die in den Beispielen angegeben sind, nützlich für die Behandlung von Krankheiten, die durch Farnesyltransferase ausgelöst oder verschlechtert werden. Als Farnesyltransferase-Inhibitoren sind diese Verbindungen nützlich in der Behandlung von sowohl primären als auch metastatischen festen Tumoren und Karzinomen der Brust; des Kolons; des Rektums; der Lunge; des Oropharynx; des Hypopharynx; des Ösophagus; des Magens; der Bauchspeicheldrüse; der Leber; der Gallenblase; der Gallengänge; des Dünndarms; des Urogenitaltrakts (Niere, Blase und Urothel); des weiblichen Genitaltrakts (Zervix, Uterus und Eierstöcke); des männlichen Genitaltrakts (Prostata, Samenbläschen und Hoden); der endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Nebenniere und Hirnanhangdrüse); der Haut (Hemangiome, Melanome und Sarkome); Tumoren des Gehirns, der Nerven und der Augen; Meninges (Astrozytome, Gliome, Glioblastome, Retinoblastome, Neurome, Neuroblastome und Meningiome); feste Tumoren, die aus hematopoetischen Malignitäten entstehen (Leukämien und Chlorome); Plasmactome; Plaques; Tumore des Mykosis Fungoides; Haut-T-Zell-Lymphome/Leukämien; Lymphome einschließlich Hodgkin's und non-Hodgkin's Lymphomen; Prophylaxe von Autoimmun-Erkrankungen (rheumatoide, immune und degenerative Arthritis); Augenkrankheiten (diabetische Retinopathie, frühzeitige Retinopathie, Hornhaut-Transplantat-Abstoßung, retrolentale Fibroplasie, neovaskuläres Glaukom, Rubeosis, Netzhaut-Neovaskularisation auf Grund von Makula-Degeneration und Hypoxie); Hautkrankheiten (Psoriasis, Hemangiome und Kapillar-Proliferation innerhalb von atherosklerotischen Plaques).

Synthetische Verfahren

[0085] Abkürzungen, welche in den Beschreibungen der Schemata und der Beispiele, die folgen, verwendet wurden, sind folgende: THF für Tetrahydrofuran; MTBE für Methyl-tert-butylether; NBS für N-Bromsuccinimid; AIBN für 2,2'-Azobisisobutyronitril; dba für Dibenzylidenaceton; DMF für N,N-Dimethylformamid; NMP für N-Methylpyrrolidinon; TBAF für Tetrabutylammoniumfluorid; PDC für Pyridiniumdichromat; OAc für Acetat; DMSO für Dimethylsulfoxid; dba für Dibenzylidenaceton; Et für Ethyl; und DME für 1,2-Dimethoxyethan.

[0086] Die Verbindungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung werden besser verstanden werden in Zusammenhang mit den folgenden synthetischen Schemata, welche die Verfahren veranschaulichen, durch welche die Verbindungen der Erfindung hergestellt werden können. Ausgangs-Materialien können erhalten werden von kommerziellen Quellen oder sie können durch gut etablierte Verfahren aus der Literatur hergestellt werden, die denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet bekannt sind. Die Gruppen R^{1-9} sind oben definiert, solange nicht anderweitig unten angegeben. Diese Erfindung soll Verbindungen mit den Formeln (I), (II) und (III) einschließen, wenn sie durch synthetische Verfahren oder durch metabolische Prozesse hergestellt sind. Die Herstellung der Verbindungen der Erfindung durch metabolische Prozesse schließt diejenigen ein, die in dem menschlichen oder tierischen Körper (in vivo) vorkommen oder Prozesse, die in vitro auftreten.

Schema 1



[0087] Schema 1 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (1a), (worin Y CH oder N ist). Verbindungen der Formel (2) können nacheinander mit starker Base, Verbindungen der Formel (1) und Säure behandelt werden, um Verbindungen der Formel (3) bereitzustellen. Eine repräsentative Base ist tert-Butyllithium, während repräsentative Säuren HCl, HF und Essigsäure einschließen. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen THF, MTBE und Diethylether ein. Die Reaktion wird bei ungefähr -78°C für ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 2 Stunden durchgeführt.

[0088] Verbindungen der Formel (5), worin X_1 Br ist und Z ist ein Halogen (hergestellt durch Radikal-Haloge-

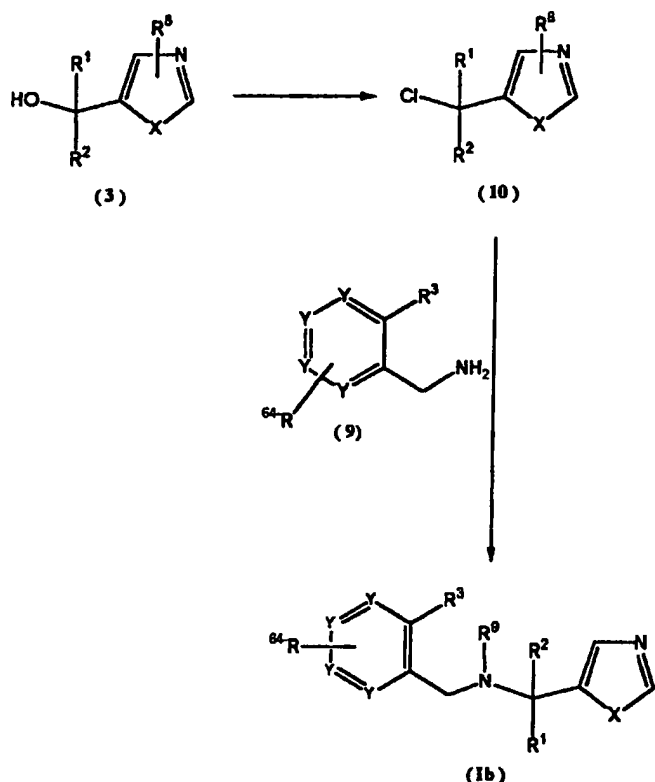
nierung der Verbindung (4) mit NBS in der Anwesenheit eines Zusatzstoffs, wie zum Beispiel Benzoylperoxid oder AIBN) können mit Verbindungen der Formel (3) in der Anwesenheit einer Base, wie zum Beispiel Silber(I)oxid reagiert werden, um Verbindungen der Formel (6) bereitzustellen. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen Dichlormethan, Kohlenstofftetrachlorid und Chloroform ein. Die Reaktion wird bei ungefähr 20°C bis ungefähr 35°C durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 8 bis ungefähr 24 Stunden.

[0089] Verbindungen der Formel (6) können zu Verbindungen der Formel (1a) umgewandelt werden, worin R³ Aryl oder Heterozyklus ist, durch Koppeln mit der entsprechenden Boronsäure in der Anwesenheit von katalytischem Palladium und Base. Repräsentative Palladium-Katalysatoren schließen Pd(PPh₃)₉, PdCl₂(PPh₃)₂ und Pd₂(dba)₃ mit tris-2-Furylphosphin ein. Beispiele für Basen, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen Na₂CO₃, Cs₂CO₃ und K₂CO₃ ein. Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen typischerweise verwendet werden, schließen Toluol, Ethanol, Wasser und Mischungen davon ein. Die Reaktion wird üblicherweise bei ungefähr 80°C bis ungefähr 110°C durchgeführt und Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 8 bis ungefähr 24 Stunden.

[0090] Alternativ können Verbindungen der Formel (4) zu Verbindungen der Formel (7) umgewandelt werden, durch Suzuki, Negishi oder Stille-Kopplung. Die Radikal-Halogenierung der Verbindungen der Formel (7) mit einer Halogenid-Quelle, wie zum Beispiel NBS und einem Initiator, wie zum Beispiel AIBN in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Kohlenstofftetrachlorid bei einer Temperatur von ungefähr 80°C bis ungefähr 110°C über ungefähr 6 bis 24 Stunden, ergibt Verbindungen der Formel (8).

[0091] Verbindungen der Formel (8) können direkt mit Verbindungen der Formel (3) reagiert werden, in der Anwesenheit einer Base (wie zum Beispiel Silberoxid oder NaH), um Verbindungen der Formel (1a) bereitzustellen.

Schema 2

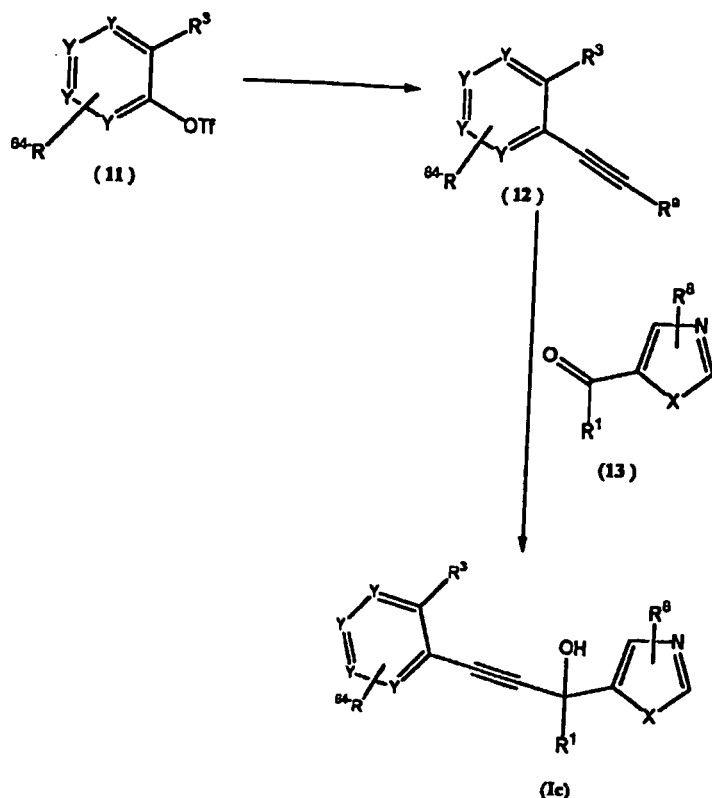


[0092] Wie in Schema 2 gezeigt, können Verbindungen der Formel (3) zu Verbindungen der Formel (10) umgewandelt werden, durch Behandlung mit einem Chlorierungsmittel, wie zum Beispiel Thionylchlorid in einem nicht reaktiven Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF. Verbindungen der Formel (10) können mit Verbindungen der Formel (9) (gebildet durch Behandlung der Verbindungen Formel (8) mit Natriumazid und Triphenylphosphin) reagiert werden, um Verbindungen der Formel (1b) bereitzustellen, worin R⁹ Wasserstoff ist.

[0093] Verbindungen der Formel (1b), worin R⁹ Wasserstoff ist, können intrakonvertiert werden, zu Verbindun-

gen der Formel (1b), worin R^9 Alkyl, eine Stickstoff-Schutzgruppe oder Phenyl ist, durch Verfahren, die denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet bekannt sind.

Schema 3



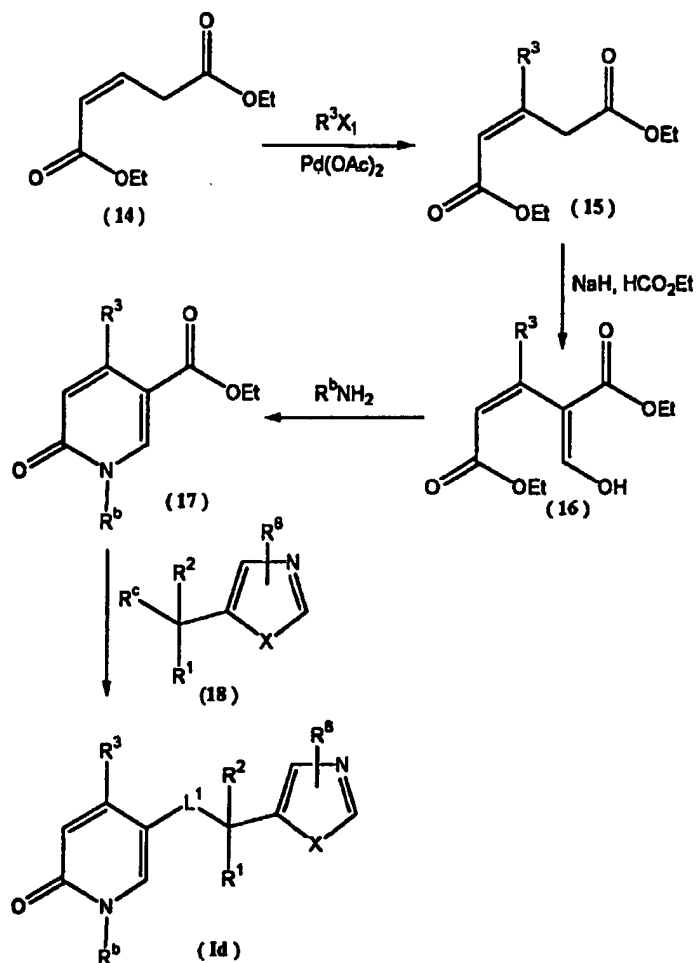
[0094] Schema 3 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (1c), worin Y CH oder N ist und R^3 ist Aryl. Verbindungen der Formel (11) können zu Verbindungen der Formel (12) umgewandelt werden, (worin R^9 Trimethylsilyl ist), durch Kopplung mit Trimethylsilylacetylen in der Anwesenheit von Base und katalytischem Palladium. Repräsentative Basen schließen Triethylamin, Diisopropylethylamin und Pyridin ein. Beispiele für Palladium-Katalysatoren schließen $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ und $Pd_2(dba)_3$ mit PPh_3 ein. Lösungsmittel, die üblicherweise in dieser Reaktion verwendet werden, schließen DMF, NMP und Dioxan ein. Die Reaktion wird durchgeführt bei ungefähr $60^\circ C$ bis ungefähr $90^\circ C$ und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 1 bis ungefähr 4 Stunden.

[0095] Umwandlung der Verbindungen von Formel (12), (worin R^9 Trimethylsilyl ist) zu Verbindungen der Formel (12), (worin R^9 Wasserstoff ist) kann erzielt werden, durch Behandlung mit einem Desilylierungsmittel, wie zum Beispiel K_2CO_3 oder TBAF, unter Verwendung von Bedingungen, die denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet wohl bekannt sind.

[0096] Verbindungen der Formel (12) können mit starker Base behandelt werden und mit Verbindungen der Formel (13), (hergestellt durch Oxidation von Verbindungen der Formel (3), unter Verwendung von Reagenzien, wie zum Beispiel MnO_2 , $KMnO_4$ oder PDC) reagiert werden, um Verbindungen der Formel (1c) bereitzustellen. Repräsentative Basen schließen tert-Butyllithium, n-Butyllithium und Lithiumhexamethyldisilazit ein. Beispiele für Lösungen, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen THF, Pentan, Hexan, Diethylether und Mischungen daraus ein. Die Reaktion wird üblicherweise durchgeführt bei ungefähr $-78^\circ C$ bis ungefähr $30^\circ C$ und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 6 bis ungefähr 24 Stunden.

[0097] Verbindungen der Formel (1c) können umgewandelt werden, zu der entsprechenden Alkenylen- oder Alkylen-Verbindung, durch Hydrierung in der Anwesenheit eines Katalysators. Repräsentative Hydrierungs-Katalysatoren schließen $Pd-CaCO_3$ mit Chinolin, $Pd(OAc)_2$, $Pd-BaSO_4$ mit Chinolin, Pd/c und $PdCl_2$ mit DMF ein.

Schema 4



[0098] Schema 4 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (Id). Verbindungen der Formel (14) können zu Verbindungen der Formel (15) umgewandelt werden durch Kopplung mit einem geeignet substituierten Halogenid (R^3X_1) in der Anwesenheit eines Palladium-Katalysators. Repräsentative Palladium-Katalysatoren schließen $Pd(OAc)_2$ und $PdCl_2$ ein. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen DMF, NMP und Dioxan ein. Die Reaktion wird üblicherweise bei ungefähr $80^\circ C$ bis ungefähr $110^\circ C$ durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 12 bis ungefähr 36 Stunden.

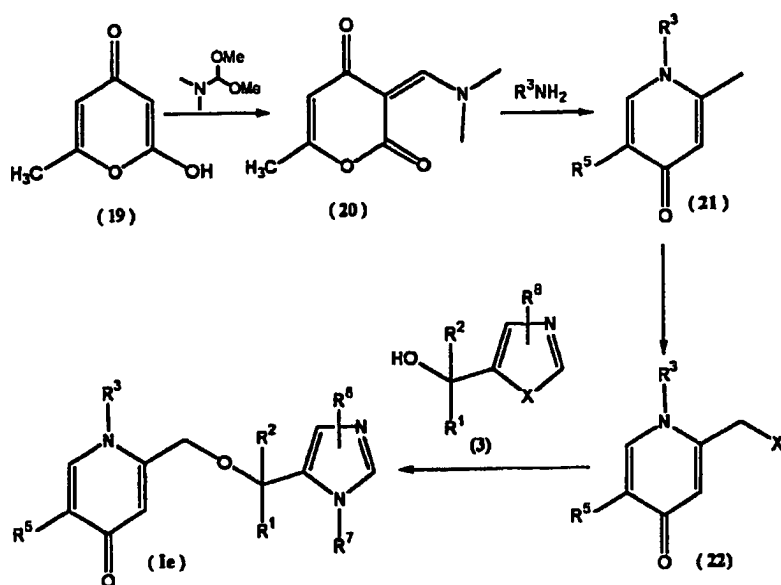
[0099] Verbindungen der Formel (15) können mit Ethylformiat in der Anwesenheit von Base kondensiert werden, um Verbindungen der Formel (16) bereitzustellen. Beispiele für Basen schließen NaH , KH und Lithium-hexamethyldisilazit ein. Lösungsmittel, die typischerweise in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen Diethylether, MTBE und THF ein. Die Reaktion wird üblicherweise bei ungefähr $20^\circ C$ bis ungefähr $30^\circ C$ durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 2 bis ungefähr 6 Stunden.

[0100] Umwandlung der Verbindungen der Formel (16) zu Verbindungen der Formel (17) kann erzielt werden, durch Behandlung mit einem geeignet substituierten Amin (R^bNH_2 , worin R^b Alkyl, Aryl oder Benzyl ist) in der Anwesenheit von Säure. Repräsentative Säuren schließen Essigsäure und Trifluoressigsäure ein. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen THF, Acetonitril, Ethanol und Mischungen daraus ein. Die Reaktion wird üblicherweise bei ungefähr $65^\circ C$ bis ungefähr $100^\circ C$ durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 2 Stunden.

[0101] Verbindungen der Formel (17) können zu Verbindungen der Formel (Id) umgewandelt werden, worin L^1 CO_2 oder $CONH$ ist, durch Hydrolyse des Esters (unter Verwendung von Verfahren, die denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet bekannt sind), Umwandlung in das Säurechlorid, durch Behandlung mit Oxalylchlorid und DMF und Kondensation mit Verbindungen der Formel (18), (R^c ist OH , hergestellt wie in Schema 1 beschrieben; oder NH_2 , hergestellt durch Reagieren der Verbindungen von Formel (10) mit Ammoniak). Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen THF, MTBE und Diethylether ein. Die Reaktion wird bei ungefähr $-10^\circ C$ bis ungefähr $30^\circ C$ durchgeführt und die Reaktionszeiten

sind typischerweise ungefähr 12 bis ungefähr 24 Stunden.

Schema 5



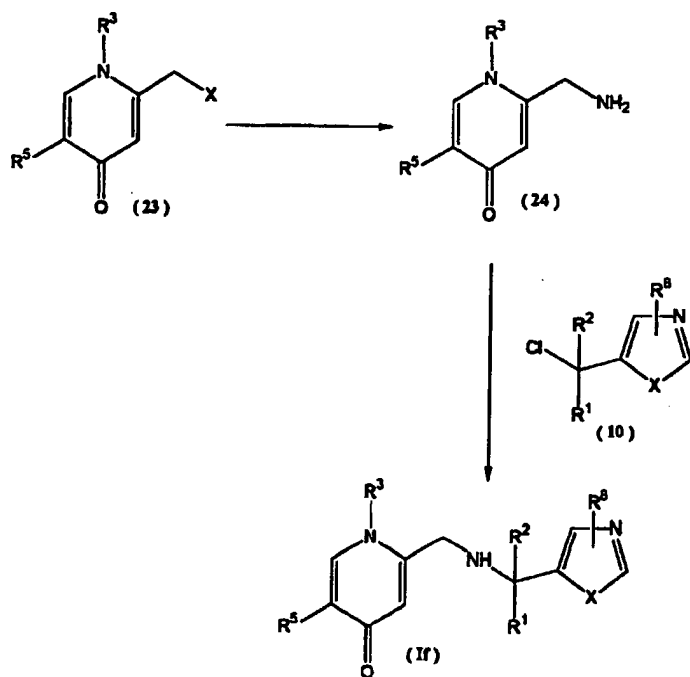
[0102] Schema 5 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (1e). Verbindungen der Formel (19) können zu Verbindungen der Formel (20) umgewandelt werden, durch Behandlung mit Dimethylformamid-Dimethylacetal. Beispiele für Lösungsmittel, die in dieser Reaktion verwendet werden, schließen Toluol, Benzen und Xylen ein. Die Reaktion wird bei ungefähr 20°C bis ungefähr 3,0°C durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 2 bis ungefähr 8 Stunden.

[0103] Verbindungen der Formel (20) können zu Verbindungen der Formel (21) umgewandelt werden (R^5 ist CO_2H), durch Behandlung mit einem geeignet substituierten Amin (R^3NH_2) in der Anwesenheit von Base. Repräsentative Basen schließen Natrium-tert-Butoxid, Natriummethoxid und Kalium-tert-Butoxid ein. Beispiele für Lösungsmittel schließen Ethanol, Methanol und Isopropanol ein. Die Reaktion wird bei ungefähr 80°C bis ungefähr 100°C durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise ungefähr 12 bis ungefähr 24 Stunden.

[0104] Verbindungen der Formel (21), worin R^5 CH_2H ist, können zu Verbindungen der Formel (21) umgewandelt werden, worin R^5 Cyano ist, durch Verfahren, die denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet bekannt sind.

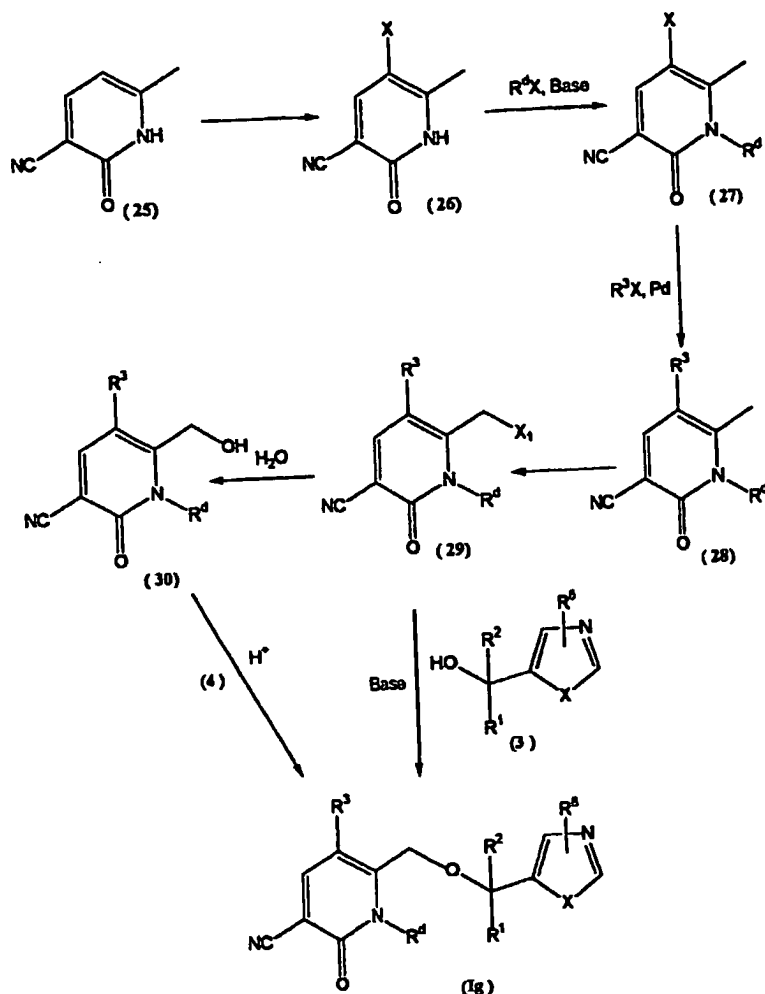
[0105] Umwandlung der Verbindungen von Formel (21) zu Verbindungen der Formel (1e) kann erzielt werden, gemäß den Verfahren, die in Schema 1 beschrieben sind.

Schema 6



[0106] Schema 6 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (If). Verbindungen der Formel (23) können zu Verbindungen der Formel (If) umgewandelt werden, in zwei Schritten, unter Verwendung der Verfahren, die in Schema 2 beschrieben sind.

Schema 7



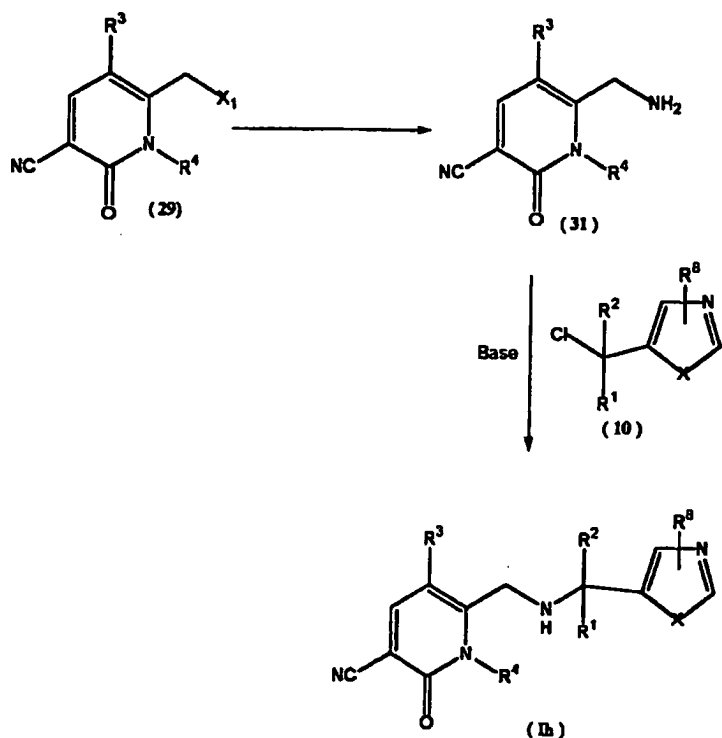
[0107] Schema 7 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (Ic). Verbindungen der Formel (25) können zu Verbindungen der Formel (26) umgewandelt werden, worin X ein Halogen ist. Typischerweise ist X Br, welches durch Behandlung der Verbindung (25) mit NBS in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Kohlenstofftetrachlorid gebildet werden kann.

[0108] Verbindungen der Formel (26) können zu Verbindungen der Formel (27) umgewandelt werden, durch Reaktion mit R^dX_1 (üblicherweise ist R^d Alkyl, Acyl, Allyl oder Benzyl) und Base. Palladium-assistierte Kopplung der Verbindungen von Formel (27) und R^3X_1 erzeugt Verbindungen der Formel (28). Typischerweise ist R^3X_1 eine Boronsäure, die mit einer Verbindung der Formel (27), einem Palladium-Katalysator und einer Base in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Toluol, Ethanol, Wasser oder Mischungen davon bei ungefähr 80°C bis ungefähr 110°C über einen Reaktionszeitraum von ungefähr 2 bis 24 Stunden. Typische Palladium-Katalysatoren sind $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ oder $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und typische Basen sind K_2CO_3 , Cs_2CO_3 oder Na_2CO_3 .

[0109] Radikal-Halogenierung von Verbindungen der Formel (28) mit einer Halogenid-Quelle, wie zum Beispiel NBS und einem Initiator, wie zum Beispiel AIBN in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Kohlenstofftetrachlorid bei einer Temperatur von ungefähr 80°C bis ungefähr 110°C über ungefähr 4 bis 24 Stunden ergibt Verbindungen der Formel (29).

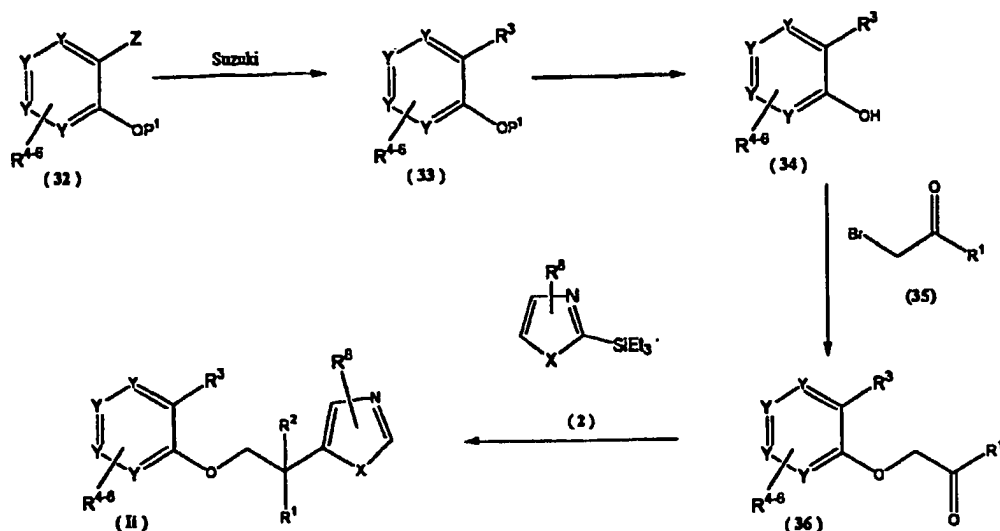
[0110] Verbindungen der Formel (29) können Hydrolysiert werden, um Verbindungen der Formel (30) zu ergeben, welche dann mit Verbindungen der Formel (3) und einer Säure, wie zum Beispiel Para-Toluensulfonsäure in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Toluol, Benzen oder Xylenen bei ungefähr 80°C bis ungefähr 140°C reagiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel (Ic) bereitzustellen. Alternativ können die Verbindungen der Formel (29) direkt mit Verbindungen der Formel (3) in der Anwesenheit einer Base (wie zum Beispiel NaH, KH und Lithiumhexamethyldisilazid) reagiert werden, um Verbindungen der Formel (Ic) bereitzustellen.

Schema 8



[0111] Schema 8 zeigt die Synthese von Verbindungen der Formel (Ib). Verbindungen der Formel (29) können zu Verbindungen der Formel (Ib) umgewandelt werden in zwei Schritten, unter Verwendung der Verfahren, die in Schema 2 beschrieben sind.

Schema 9



[0112] Verbindungen der Formel (II), (worin Y CH oder N ist) können hergestellt werden, wie in Schema 9 gezeigt. Verbindungen der Formel (32), (worin Z ein Halogen ist und P¹ ist eine Hydroxy-Schutzgruppe, wie zum Beispiel Methylethylether) können umgewandelt werden, zu Verbindungen der Formel (33), unter Verwendung von Kopplungs-Verfahren, wie zum Beispiel diejenigen, die in Beispiel 1 beschrieben sind.

[0113] Die Entfernung von P¹ von Verbindungen der Formel (33) stellt Verbindungen der Formel (34) bereit. Die Bedingungen, die für die Entschützung verwendet wurden, sind abhängig von der Natur der Schutzgruppe, ebenso wie den anderen Substituenten auf dem Molekül und werden im Allgemeinen denjenigen mit durchschnittlichem Können im Fachgebiet bekannt sein.

[0114] Reaktion der Verbindungen von Formel (34) mit Base und einer Verbindung der Formel (35) liefert Ver-

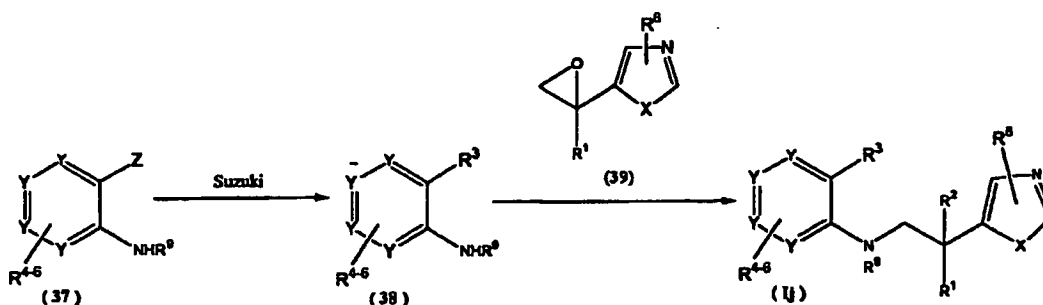
bindungen der Formel (36). Repräsentative Basen schließen K_2CO_3 , NaH und Na_2CO_3 ein. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet wurden, schließen DMF, NMP und DME ein. Die Reaktion wird typischerweise bei Temperaturen zwischen ungefähr $20^\circ C$ und ungefähr $40^\circ C$ durchgeführt und die Reaktionszeiten sind typischerweise zwischen ungefähr 1 und ungefähr 6 Stunden.

[0115] Verbindungen der Formel (36) können mit Verbindungen der Formel (2) unter den Bedingungen, die in Schema 1 beschrieben sind, reagiert werden, um Verbindungen der Formel (II), (worin R^2 OH ist) bereitzustellen.

[0116] Verbindungen der Formel (II), worin R^2 OH ist, können zu Verbindungen der Formel (II), worin R^2 F ist, umgewandelt werden, durch Reaktion mit (Diethylamino)schwefeltrifluorid. Repräsentative Lösungsmittel, die in dieser Reaktion verwendet wurden, schließen Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und Chloroform ein. Die Reaktion wird typischerweise bei Temperaturen zwischen ungefähr $-25^\circ C$ bis ungefähr $0^\circ C$ für ungefähr 1 bis ungefähr 4 Stunden durchgeführt.

[0117] Verbindungen der Formel (II), worin R^2 OH ist, können zu Verbindungen der Formel (II), worin R^2 NH_2 ist, umgewandelt werden, durch Reaktion mit Ammoniumhydroxid und Ammoniak. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet wurden, schließen 1,4-Dioxan und DME ein. Die Reaktion wird bei ungefähr $-78^\circ C$ bis ungefähr $-45^\circ C$ für ungefähr 6 bis ungefähr 24 Stunden durchgeführt.

Schema 10



[0118] Verbindungen der Formel (Ij), (worin Y CH oder N ist) können hergestellt werden, wie in Schema 10 gezeigt. Verbindungen der Formel (37), (worin Z ein Halogen ist) können zu Verbindungen der Formel (38) umgewandelt werden, unter Verwendung von Kopplungs-Verfahren, wie zum Beispiel denjenigen, die in Schema 1 beschrieben sind.

[0119] Umwandlung von Verbindungen der Formel (38) zu Verbindungen der Formel (Ij), (worin R^2 OH ist), kann erzielt werden, durch Behandlung mit Base und Reaktion mit einer Verbindung der Formel (39). Repräsentative Basen schließen NaH, LiHMDS und LDA ein. Beispiele für Lösungsmittel, die in diesen Reaktionen verwendet werden, schließen DMF, DME und 1,4-Dioxan ein. Die Reaktion wird üblicherweise bei ungefähr $20^\circ C$ bis ungefähr $40^\circ C$ für ungefähr 1 bis ungefähr 6 Stunden durchgeführt.

[0120] Verbindungen der Formel (Ij), worin R^2 OH ist, können zu Verbindungen der Formel (Ij) umgewandelt werden, worin R^2 F ist oder zu Verbindungen der Formel (Ij), worin R^2 NH_2 ist, durch die Verfahren, die in Schema 9 beschrieben sind.

[0121] Die vorliegende Erfindung wird nun in Zusammenhang mit bestimmten bevorzugten Ausführungsformen beschrieben werden, welche den Schutzzumfang nicht einschränken sollen. Im Gegenteil, deckt die vorliegende Erfindung alle Alternativen, Modifikationen und Äquivalente ab, die innerhalb des Schutzzumfangs der Ansprüche eingeschlossen werden können. Somit werden die folgenden Beispiele, welche bevorzugte Ausführungsformen einschließen, die bevorzugte Praxis der vorliegenden Erfindung veranschaulichen, wobei verstanden werden soll, dass die Beispiele zum Zweck der Veranschaulichung von bestimmten bevorzugten Ausführungsformen dienen und gezeigt werden, um bereitzustellen, was als die nützlichste und am leichtesten verständliche Beschreibung ihrer Verfahren und grundlegenden Aspekte erachtet wird.

[0122] Verbindungen der Erfindung wurden benannt durch ACD/ChemSketch Version 4.01 (entwickelt durch Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Kanada) oder es wurden ihnen Namen gegeben, welche mit der ACD-Nomenklatur in Übereinstimmung zu sein erschienen.

Beispiel 1

4-(((4-Chlor-2-jodbenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

Beispiel 1A

1-(Brommethyl)-4-chlor-2-jodbenzen

[0123] Eine Mischung von 4-Chlor-2-jod-1-methylbenzen (3,95 g, 15,6 mmol), N-Bromsuccinimid (3,10 g, 17,6 mmol) und Benzoylperoxid (0,1 g) in Carbontetrachlorid (100 ml) wurde unter Rückfluß für 48 Stunden erwärmt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:100 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 3,34 g (64%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS(DCI/NH₃) m/z 330, 332 (M + H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 4.59 (s, 2H).

Beispiel 1B

4-(Hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0124] Eine Lösung von 1-Methyl-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol (3,35 g, 17,08 mmol) in THF (50 ml) bei –78°C wurde tropfenweise mit 2,5M tert-Butyllithium in Pentan (22,4 ml, 17,1 mmol) behandelt, für 30 Minuten gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von 4-Cyanobenzaldehyd (2,04 g, 15,56 mmol) in THF (10 ml) behandelt und für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit Methanol (4 ml) abgelöscht, mit 1N HCl (40 ml) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt auf einen pH 12 mit 30% NaOH eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit 4:1 Hexanen/Ethylacetat pulverisiert, um 2,95 g (89%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 214 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

Beispiel 1C

4-(((4-Chlor-2-jodbenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl) benzonitril

[0125] Eine Mischung von Beispiel 1B (0,5 g, 2,34 mmol), Beispiel 1A (1, 16 g, 3, 5 mmol) und Silber (I) Oxid (1,60 g, 6,9 mmol) in Dichlormethan (30 ml) bei Raumtemperatur wurde in Dunkelheit für 12 Stunden gerührt, durch ein Kissen von Diatomeenerde (Celite®) filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 100:3:0,3 Ethylacetat/Hexanen/NH₄OH gereinigt, um 0,70 g (70%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS (ESI) m/z 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.68–7.66 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.34–7.32 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).

Beispiel 2

4-(((5-Chlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0126] Eine Mischung von Beispiel 1 (0,080 g, 0,177 mmol), Phenylboronsäure (0,043 g, 0,035 mmol), Natriumcarbonat (0,042 g, 0,531 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 g, 0,0089 mmol) in einer Mischung von Toluol (3 ml), Ethanol (3 ml) und Wasser (1 ml) wurde unter Rückfluß für 12 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat (10 ml) behandelt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 100:3:0,3 Ethylacetat/Methanol/NH₄OH gereinigt, um 0,045 g (62%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS (ESI) m/z 414 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40–7.25 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.29 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₅H₂₀ClN₃O·0.41C₄H₈O₂: C, 71.10; H, 5.21; N, 9.31. Found: C, 71.04; H, 5.11; N, 9.42.

Beispiel 3

4-(((2',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0127] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung von Rotamere durch Substituieren mit 2-Chlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 448 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62–7.56 (m, 2H), 7.48–7.16 (m, 11H), 6.78 and 6.69 (s, 1H total), 5.38 (s, 1H), 4.40–4.18 (m, 2H total), 3.32 and 3.24 (s, 3H total); Anal. Calcd for C₂₅H₁₉Cl₂N₃O·0.35C₄H₈O₂: C, 66.17; H, 4.59; N, 8.77. Found: C, 66.41; H, 4.88; N, 8.64.

Beispiel 4

4-(((5-Chlor-2'-methyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0128] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung von Rotamere durch Substituieren mit 2-Methylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 428 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H), 7.48–7.00 (m, 11H), 6.72 and 6.69 (s, 1H total), 5.35 (s, 1H), 4.30–4.05 (m, 2H), 3.32 and 3.30 (s, 3H total), 2.01 and 1.98 (s, 3H total); Anal. Calcd for C₂₆H₂₂ClN₃O·0.51C₄H₈O₂: C, 71.22; H, 5.56; N, 8.89. Found: C, 71.31; H, 5.50; N, 8.69.

Beispiel 5

4-(((5-Chlor-2'-methoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0129] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung von Rotamere durch Substituieren mit 2-Methoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60–6.70 (m, 13H), 6.72 and 6.69 (s, 1H total), 5.36 (s, 1H), 4.30–4.05 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 and 3.17 (s, 3H total); Anal. Calcd for C₂₆H₂₂ClN₃O₂·0.45C₄H₈O₂: C, 69.05; H, 5.34; N, 8.69. Found: C, 68.89; H, 5.41; N, 9.03.

Beispiel 6

4-(((3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0130] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Chlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 448 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 8H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₅H₁₉Cl₂N₃O·0.45C₄H₈O₂: C, 65.95; H, 4.67; N, 8.61. Found: C, 66.22; H, 4.83; N, 8.34.

Beispiel 7

4-(((5-Chlor-3'-methyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0131] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Methylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 428 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.40–7.20 (m, 9H), 7.08–7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₆H₂₂ClN₃O·0.28C₄H₈O₂: C, 71.97; H, 5.40; N, 9.28. Found: C, 71.89; H, 5.46; N, 9.28.

Beispiel 8

4-(((5-Chlor-3'-(trifluormethyl)(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0132] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Trifluormethylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67–7.31 (m, 12H), 6.86 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.27 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₆H₁₉ClF₃N₃O·0.52C₄H₈O₂: C, 63.91; H, 4.42; N, 7.96. Found: C, 63.85; H, 4.42; N, 7.96.

Beispiel 9

4-(((5-Chlor-3'-methoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0133] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Methoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 2H), 7.41–7.28 (m, 7H), 6.92 (m, 1H), 6.85–6.80 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₆H₂₂ClN₃O₂·0.35C₄H₈O₂: C, 69.32; H, 5.27; N, 8.85. Found: C, 69.40; H, 5.47; N, 8.82.

Beispiel 10

4-(((5-Chlor-3'-fluor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0134] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Fluorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (DCI/NH₃) m/z 432 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H), 7.40–7.29 (m, 7H), 7.11–7.00 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₅H₁₉ClFN₃O·0.35C₄H₈O₂: C, 68.53; H, 4.75; N, 9.08. Found: C, 68.55; H, 4.89; N, 9.21.

Beispiel 11

4-(((4',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0135] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Chlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 448 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H), 7.40–7.18 (m, 11H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.27 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₅H₁₉Cl₂N₃O·0.34C₄H₈O₂: C, 66.20; H, 4.58; N, 8.79. Found: C, 66.29; H, 4.72; N, 8.67.

Beispiel 12

4-(((4-Chlor-2-(1-naphthyl)benzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0136] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung von Rotamere durch Substituieren mit 1-Naphthylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (m, 2H), 7.51–7.28 (m, 11H), 7.10 and 7.03 (s, 1H total), 5.22 and 5.19 (s, 1H total), 4.26–4.10 (m, 2H), 3.27 and 3.07 (s, 3H total); Anal. Calcd for C₂₉H₂₂ClN₃O·0.50C₄H₈O₂: C, 73.30; H, 5.16; N, 8.27. Found: C, 73.23; H, 5.20; N, 8.35.

Beispiel 13

4-(((3'-Amino-5-chlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0137] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Aminophenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 429 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (dd, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07–6.95 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 14

3'-Chlor-6'-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0138] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Cyanophenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 3H), 7.69–7.52 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.62 (s, 3H).

Beispiel 15

4-(((2'-Acetyl-5-chlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0139] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung von Rotamere durch Substituieren mit 2-Acetylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.64–7.54 (m, 5H), 7.46 (m, 1H),

7.37 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.37 and 4.26 (2d, 1H total), 4.19 and 4.09 (2d, 1H total), 3.63 and 3.59 (s, 3H total), 2.23 and 2.16 (s, 3H total).

Beispiel 16

4-(((4'-Acetyl-5-chlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0140] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Acetylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.65–7.52 (m, 2H), 7.46 (t, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

Beispiel 17

4-(((5-Chlor-3',4'-dimethyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0141] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4-Dimethylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 442 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62–7.52 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01–6.99 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Beispiel 18

4-(((4'-tert-Butyl-5-chlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0142] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-tert-Butylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.48–7.45 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Beispiel 19

4-(((5-Chlor-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0143] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Ethoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 458 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.63–7.52 (m, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86–6.83 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.03 (t, 3H).

Beispiel 20

4-(((5-Chlor-2',5'-dimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0144] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64–7.52 (m, 4H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.45–4.15 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.53 (s, 3H).

Beispiel 21

4-(((5-Chlor-3',4'-dimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrifluorid

[0145] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z: 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.64–7.42 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.81

(s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 22

N-(5'-Chlor-2'-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-3-yl)acetamid

[0146] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-(Acetylamino)phenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.64–7.48 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Beispiel 23

4-(((2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-chlorbenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrinitril

[0147] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 1,3-Benzodioxol-5-ylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 458 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.07 (d, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Beispiel 24

4-(((5-Chlor-3',4',5'-trimethoxy(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrinitril

[0148] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4,5-Trimethoxyphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64–7.53 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.70 (m, 9H), 3.60 (s, 3H).

Beispiel 25

4-(((1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)((2',3',5'-trichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzotrinitril

[0149] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 2,3-Dichlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.85–7.82 (m, 2H), 7.72–7.52 (m, 5H), 7.45–7.25 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.42 and 4.31 (2d, 1H total), 4.23 and 4.09 (2d, 1H total), 3.64 and 3.61(2s, 3H total).

Beispiel 26

4-(((5-Chlor-4'-(trifluormethyl)(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrinitril

[0150] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS(APCI) m/z 498(M + H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.64–7.37 (m, 9H), 7.17 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Beispiel 27

4-(((1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)((3',5,5'-trichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzotrinitril

[0151] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,5-Dichlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Beispiel 28

4-(((1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)((3',4',5-trichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)methyl)benzonitril

[0152] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4-Dichlorphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 29

4-(((4-Chlor-2-(5-formyl-2-thienyl)benzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0153] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 5-Formyl-2-thienylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 448 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.67–7.51 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 30

4-(((5-Chlor-3'-formyl(1,1'-biphenyl)-2-yl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0154] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Formylphenylboronsäure für Phenylboronsäure in Beispiel 2.

MS (APCI) m/z 442 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.69–7.52 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.61 (s, 3H).

Beispiel 31

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-methoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

Beispiel 31A

3'-Methoxy-6-methyl(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0155] Eine Mischung von 3-Chlor-4-methylbenzonitril (3,3 g, 20 mmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (4,56 g, 30 mmol), Palladiumacetat (89,8 mg, 0,4 mmol), 2-Dicyclohexylphosphanyl-2'-dimethylaminobiphenyl (0,236 g, 0,6 mmol) und CsF (9,11 g, 60 mmol) in Dioxan (60 ml) bei Raumtemperatur wurde für 12 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Ethylacetat (10 ml) aufgelöst, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:100 Ethylacetat/Hexane gereinigt, um 4,38 g (98%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55–7.52 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Beispiel 31B

6-(Brommethyl)-3'-methoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0156] Eine Mischung von Beispiel 31A (4,38 g, 19,6 mmol), N-Bromsuccinimid (3,84 g, 21,5 mmol) und AIBN (0,2 g) in Kohlenstofftetrachlorid (100 ml) wurde unter Rückfluß für 12 Stunden erwärmt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:100 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 5,20 (88%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66–7.63 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.01–6.94 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Beispiel 31C

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-methoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0157] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 31B für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (ESI) m/z 435 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69–7.54 (m, 6H), 7.39–7.26 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.80–6.75 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₇H₂₂N₄O₂·0.50C₄H₈O₂: C, 72.79; H, 5.48; N, 11.71. Found: C, 72.71; H, 5.48; N, 11.79.

Beispiel 32

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

Beispiel 32A

3'-Ethoxy-6-methyl(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0158] Eine Mischung von 3-Chlor-4-methylbenzonitril (3,03 g, 20 mmol), 3-Ethoxyphenylboronsäure (4,98 g, 30 mmol), Palladiumacetat (74 mg, 0,4 mmol), 2-Dicyclohexylphosphanylbi-phenyl (0, 210 g, 0, 6 mmol) und KF (3, 48 g, 60 mmol) in THF (25 ml) bei Raumtemperatur wurde für 12 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:100 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 4,68 g (99%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7:54–7.51 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.85–6.78 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

Beispiel 32B

6-(Brommethyl)-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0159] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 32A für Beispiel 31A in Beispiel 31B.

MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.54–7.51 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.85–6.78 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

Beispiel 32C

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3'-ethoxy(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0160] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 32B für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (ESI) m/z 449 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69–7.54 (m, 6H), 7.39–7.27 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.80–6.75 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.42 (t, 3H). Anal. Calcd for C₂₈H₂₄N₄O₂·0.27C₄H₈O₂: C, 73.95; H, 5.58; N, 11.86. Found: C, 73.78; H, 5.45; N, 11.86.

Beispiel 33

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)benzonitril

Beispiel 33A

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-methylbenzonitril

[0161] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 1,3-Benzodioxol-5-ylboronsäure für 3-Ethoxyphenylboronsäure in Beispiel 32A.

MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52–7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74–6.70 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Beispiel 33B

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(brommethyl)benzotrifluorid

[0162] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 33A für Beispiel 31A in Beispiel 31B.

MS (DCI/NH₃) m/z 334 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.92–6.82 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

Beispiel 33C

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)benzotrifluorid

[0163] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 33B für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67–7.55 (m, 6H), 7.41 (d, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.70.6.51 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.38 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₇H₂₀N₄O₃·0.51C₄H₈O₂: C, 70.69; H, 4.92; N, 11.35. Found: C, 70.63; H, 4.87; N, 11.35.

Beispiel 34

3'-Chlor-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

Beispiel 34A

Methyl 3'-Chlor-5-nitro(1,1'-biphenyl)-2-carboxylat

[0164] Eine Mischung von Methyl 2-Chlor-4-nitrobenzoat (0,432 g, 2,0 mmol), 3-Chlorphenylboronsäure (0,375 g, 2,4 mmol), trans-Dichlorbis(tricyclohexylphosphin)-palladium(II) (0,074 g, 0,1 mmol) und Natriumcarbonat (0,64 g, 6,0 mmol) in einer Mischung von Toluol (10 ml), Dioxan (10 ml) und Ethanol (2 ml) wurde unter Rückfluß für 12 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:10 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 0,58 g (99%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 309 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27–8.22 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.41–7.34 (m, 3H), 7.23–7.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H).

Beispiel 34B

Methyl 5-Amino-3'-chlor(1,1'-biphenyl)-2-carboxylat

[0165] Eine Lösung von Beispiel 34A (0,57 g, 1,96 mmol) und 37% HCl (10 ml) in Ethanol (20 ml) bei Raumtemperatur wurde mit Zinnchlorid-dihydrat (1,76 g, 7,82 mmol) behandelt, für 4 Stunden gerührt, konzentriert, um das Ethanol zu entfernen, auf 0°C gekühlt, auf einen pH 12 mit 50% NaOH eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 3:7 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 0,48 g (94%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 262 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.61 (s, 3H).

Beispiel 34C

Methyl 3'-Chlor-5-jod(1,1'-biphenyl)-2-carboxylat

[0166] Eine Lösung von Beispiel 34B (4,30 g, 16,5 mmol) in Aceton (50 ml) bei Raumtemperatur wurde mit konzentriertem HCl (150 ml) behandelt, auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von NaNO₂ (1,41 g, 20,5 mmol) in Wasser (10 ml) behandelt. Die Mischung wurde bei 0°C für 1 Stunde gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von KI (8,22 g, 49,5 mmol) in Wasser (20 ml) behandelt, für 1 Stunde gerührt und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Na₂S₂O₅ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit

1:10 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 3,70 g (61%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 390 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81–7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.38–7.28 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

Beispiel 34D

Methyl 3'-Chlor-5-cyano(1,1'-biphenyl)-2-carboxylat

[0167] Eine Lösung von Beispiel 34C (3,72 g, 10 mmol) in DMF (20 ml) wurde mit blasenbildenden Argon für 1 Stunde entgast, mit Zinkcyanid (0,704 g, 6,0 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin) palladium (O) (0,57 g, 0,5 mmol) behandelt und auf 80°C für 2 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre erwärmt. Die Mischung wurde zwischen Ethylacetat Wasser aufgeteilt und die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2:8 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 2,5 g (92%) das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92 (d, 1H), 7.74–7.66 (m, 2H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.18–7.14 (m, 1H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 34F

3' Chlor-6-(hydroxymethyl)(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0168] Eine Lösung von CaCl₂ (2,04 g, 18,4 mmol) in Ethanol (50 ml) bei Raumtemperatur wurde mit einer Lösung von Beispiel 34D (2,50 g, 9,2 mmol) in THF (50 ml) behandelt, mit NaBH₄ (1,39 g, 36,8 mmol) behandelt, für 24 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Ethylacetat verdünnt, mit 5% HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 3:7 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 2,1 g (90%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 261 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77–7.67 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.66 (s, 2H).

Beispiel 34F

6-(Brommethyl)-3'-chlor(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0169] Eine Lösung von Beispiel 34E (2,43 g, 10 mmol) in DMF (820 ml) wurde mit LiBr (1,0 g, 11,5 mmol) behandelt, auf 0°C gekühlt, mit Pbr₃ (7,85 g, 10,6 mmol) behandelt, für 1 Stunde gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt und die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:9 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 3,00 g (98%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68–7.62 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 4.38 (s, 2H).

Beispiel 34G

3'-Chlor-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy) methyl)(1,1'-biphenyl)-3-carbonitril

[0170] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 34F für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (DCI/NH₃) m/z 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (br s, 1H), 7.71–7.57 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₆H₁₉ClN₄O·0.30C₄H₈O₂: C, 70.21; H, 4.64; N, 12.04. Found: C, 70.30; H, 4.60; N, 11.96.

Beispiel 35

4-(((6-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

Beispiel 35A

(2-Chlor-3-pyridinyl)methanol

[0171] Eine Lösung von 2-Chlornikotinsäure (2,0 g, 12,6 mmol) in THF (15 ml) bei 0°C wurde tropfenweise mit 1M LAH in THF (15 ml, 15,0 mmol) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt, für 5 Stunden gerührt, nacheinander mit Wasser (0,5 ml), 40% NaOH Lösung (0,5 ml) und Wasser (1,5 ml) behandelt, für 2 Stunden gerührt, durch ein Kissen von Diatomeenerde (Celite) filtriert und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um 1,56 g (87%) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 144 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H).

Beispiel 35B

(2-(3-Chlorphenyl)-3-pyridinyl)methanol

[0172] Eine Suspension von Beispiel 35A (1,56 g, 10,8 mmol) und 3-Chlorphenylboronsäure (2,47 g, 15,8 mmol) in einer Mischung von Toluol (10 ml), Dioxan (10 ml) und 2N Na₂CO₃ (10 ml) werden behandelt mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (=) (0,61 g, 0,54 mmol), auf 100°C für 40 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:1 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 1,32 g (56%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 220(M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (dd, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46–7.30 (m, 4H), 4.66 (s, 2H).

Beispiel 35C

(2-(3-Chlorphenyl)-1-oxid-3-pyridinyl)methanol

[0173] Eine Lösung von Beispiel 35B (1,5 g, 6,8 mmol) in Essigsäure (4 ml) bei Raumtemperatur wurde mit Wasserstoffperoxid (30% Lösung, 1,4 ml) behandelt, auf 60°C erwärmt, für 13 Stunden gerührt, auf einen pH 7 mit festem Natriumhydroxid eingestellt, mit gesättigtem Natriumbisulfat gewaschen und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 237.

Beispiel 35D

(6-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-3-pyridinyl)methanol

[0174] Eine Lösung von Beispiel 35C (1,02 g, 4,3 mmol) in Phosphoroxychlorid (5 ml) wurde unter Rückfluß für 18 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser behandelt, auf einen pH > 7 mit K₂CO₃ eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 340 mg (20%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53–7.37 (m, 4H), 4.55 (s, 2H).

Beispiel 35E

3-(Brommethyl)-6-chlor-2-(3-chlorphenyl)pyridin

[0175] Eine Lösung von Beispiel 35D (160 mg, 0,63 mmol) in DMF (2 ml) bei Raumtemperatur wurde mit PBr₃ (72 ml, 0,76 mmol) und Lithiumbromid (66 mg, 0,76 mmol) für 3 Stunden gerührt, mit Wasser behandelt, auf einen pH > 7 mit K₂CO₃ eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um 199 mg (quantitativ) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

Beispiel 35F

4-(((6-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

[0176] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 35E für Beispiel 1A in Beispiel 1C und Reinigung des resultierenden Produkts durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:0,4:0,1 Ethylacetat/Methanol/Ammoniumhydroxid. Das gereinigte Konzentrat wurde in Ethanol aufgelöst und mit p-Toluensulfonsäure behandelt, um das Sulfonatsalz zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 449 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.51–7.37 (m, 6H), 7.22–7.19 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₄H₁₈Cl₂N₄O·1.1(C₇H₈O₃S·H₂O):C, 57.97; H: 4.42; N: 8.53, Found: C: 57.95; H: 4.37; N: 8.22.

Beispiel 36

4-(((2-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

Beispiel 36A

2-(3-Chlorphenyl)-6-methylnikotinnitril

[0177] Eine Suspension von 2-Chlor-6-methylnikotinnitril (2,0 g, 13,1 mmol) und 3-Chlorphenylboronsäure (3,0 g, 19,7 mmol) in einer Mischung von Toluol (20 ml), Dioxan (20 ml) und 2N Na₂CO₃ (20 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) (0,76 g, 0,65 mmol) behandelt, unter Rückfluß erwärmt, für 16 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 3:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 3,2 g (100) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 229 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68–7.49 (m, 3H), 2.70 (s, 3H).

Beispiel 36B

2-(3-Chlorphenyl)-6-methylnikotinsäure

[0178] Eine Lösung von Beispiel 36A (0,5 g, 2,2 mmol) in Ethylenglykol (12 ml) wurde mit 40% KOH (15 ml) behandelt, auf 130°C für 5 Stunden erwärmt, mit Wasser verdünnt, auf einen pH 5 mit Citronensäure (7,0 g) eingestellt, mit NaCl gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 248 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41–7.30 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 2.65 (s, 3H).

Beispiel 36C

(2-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-3-pyridinyl)methanol

[0179] Eine Lösung von Beispiel 36B (3,0 g, 12,6 mmol) in THF (24 ml) bei 0°C wurde tropfenweise mit 1M BH₃ in THF (24 ml, 24 mmol) behandelt, unter Rückfluß für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Methanol abgelöscht, für 5 Minuten gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Ethanol (17 ml) aufgelöst, mit Caesiumfluorid (5,7 g, 36,0 mmol) behandelt, unter Rückfluß für 14 Stunden erwärmt, filtriert und konzentriert, um 732 mg (26%) mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 234 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.70–1.34 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 4.64 (d, 2H), 2.61 (s, 3H).

Beispiel 36D

3-(Brommethyl)-2-(3-chlorphenyl)-6-methylpyridin

[0180] Eine Lösung von Beispiel 36C (230 mg, 1,0 mmol) in DMF (1,5 ml) bei 0°C wurde mit PBr₃ (114 ml, 1,2 mmol) und Lithiumbromid (104 mg, 1,2 mmol) behandelt, für 3 Stunden gerührt, mit Wasser behandelt, auf einen pH > 7 mit K₂CO₃ eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrock-

net (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

Beispiel 36E

4-(((2-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

[0181] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 36D für Beispiel 1A in Beispiel 1C, dann Reinigung des resultierenden Produkts durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:0,4:0,1 Ethylacetat/Methanol/Ammoniumhydroxid. Das gereinigte Konzentrat wurde in Ethanol aufgelöst und mit p-Toluensulfonsäure behandelt, um das p-Toluensulfonsalz zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 429 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.51–7.38 (m, 7H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₅H₂₁ClN₄O·1.6C₇H₈O₃S:C, 61.72; H: 4.84; N: 7.95. Found: C: 61.50; H: 4.95; N: 8.14.

Beispiel 37

4-(3-(3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)-1-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-propinyl)benzonnitril

Beispiel 37A

3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl Methylether

[0182] Eine Suspension von 4-Chlor-2-jod-1-methoxybenzen (2,5 g, 9,3 mmol) und 3-Chlorphenylboronsäure (2,2 g, 13,9 mmol) in einer Mischung von Toluol (10 ml), Dioxan (10 ml) und 2N Na₂CO₃ (10 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) (0,54 g, 0,47 mmol) behandelt, unter Rückfluß für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 20:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 2,5 g (100) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75–7.23 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

Beispiel 37B

3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-ol

[0183] Eine Lösung von Beispiel 37A (1,5 g, 5,9 mmol) in Dichlormethan (925 ml) bei Raumtemperatur wurde tropfenweise mit 1M BBr₃ (17,8 ml, 17,8 mmol) behandelt, für 18 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 7:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 1,03 g (73%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃): m/z: 255 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50–7.33 (m, 4H), 7.33–7.20 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 5.07 (br s, 1H).

Beispiel 37C

3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl Trifluormethansulfonat

[0184] Eine Lösung von Beispiel 37B (0,2 g, 0,83 mmol) und Diisopropylethylamin (0,44 ml, 2,49 mmol) in Dichlormethan (1 ml) bei Raumtemperatur wurde mit N-Phenyl bis (Trifluormethansulfonimid) (0,45 g, 1,25 mmol) behandelt, für 18 Stunden gerührt, mit 3N HCl gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Hexanen gereinigt, um 0,3 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 388 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60–7.19 (m, 7H).

Beispiel 37D

3,3'-Dichlor-6-((trimethylsilyl)ethinyl)-1,1'-biphenyl

[0185] Eine Lösung von Beispiel 37C (0,3 g, 0,79 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,17 ml, 1,2 mmol) und Triethylamin (0,5 ml) in DMF (2,5 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) (0,54 g, 0,47 mmol) be-

handelt, auf 70°C für 2 Stunden erwärmt, mit Wasser behandelt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Hexanen gereinigt, um 115 mg (42%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 336 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (m, 1H), 7.52–7.38 (m, 3H), 7.37–7.32 (m, 3H), 0.15 (s, 9H).

Beispiel 37E

3,3'-Dichlor-6-ethinyl-1,1'-biphenyl

[0186] Eine Lösung von Beispiel 37D (0,11 g, 0,23 mmol) in Methanol (4 ml) bei Raumtemperatur wurde mit 1N K₂CO₃ (0,5 ml, 0,5 mmol) behandelt, für 3 Stunden gerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Hexanen gereinigt, um 64 mg (79%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57–7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.39–7.34 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 3.10 (s, 1H).

Beispiel 37F

4-((1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl)benzotrinitril

[0187] Eine Lösung von Beispiel 1B (0,86 g, 4,0 mmol) in Dioxan (15 ml) bei 45°C wurde mit Manganeseoxid (0,86 g, 9,9 mmol) behandelt, unter Rückfluß für 5 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Kissen von Diatomeenerde (Celite®) mit Ethylacetat filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 6:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 0,52 g (61%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 212 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42–7.28 (m, 6H), 4.69 (s, 1.5H), 4.67 (s, 1.5H).

Beispiel 37G

4-(3-(3',5-Dichlor(1,1'-biphenyl)-2-yl)-1-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-propinyl)benzotrinitril

[0188] Eine Lösung von Beispiel 37E (64 mg, 0,26 mmol) in THF (1 ml) bei –78°C wurde mit 1,5M tert-Butyllithium in Pentan (0,18 ml, 0,26 mmol) behandelt, für 1 Stunde gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von Beispiel 37F (58 mg, 0,27 mmol) in THF (1 ml) behandelt, auf Raumtemperatur über 16 Stunden erwärmt, mit Wasser abgelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:0,6:0,1 Ethylacetat/Methanol/Ammoniumhydroxid gereinigt. Das Konzentrat wurde in Ethanol aufgelöst und mit Produkt-Toluensulfonsäure behandelt, um das Sulfonatsalz zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 458 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48–7.34 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₆H₁₇N₃Cl₂O·1.5C₇H₈O₃S: C, 61.17; H, 4.08; N, 5.86, Found: C, 61.30; H, 4.32; N, 5.99.

Beispiel 38

4-(((4-(3-Chlorphenyl)-6-fluor-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzotrinitril

Beispiel 38A

2-Fluor-4-jod-5-methylpyridin

[0189] Eine Lösung von Diisopropylamin (7,0 ml, 50,5 mmol) in THF (100 ml) bei –78°C wurde mit 2,5M n-Butyllithium in Hexanen (20 ml, 50,0 mmol) behandelt, für 15 Minuten gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von 2-Fluor-5-methylpyridin (5,55 g, 50,0 mmol) in THF (20,0 ml) behandelt, für 4 Stunden gerührt, langsam mit einer Lösung von Jodin (12,7 g, 50,0 mmol) in THF (50 ml) behandelt, mit Wasser abgelöscht und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden nacheinander mit Na₂S₂O₃, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 6:1 Hexanen/Diethylether gereinigt, um 7,24 g (61%) von 2-Fluor-3-jod-5-methylpyridin zu liefern.

[0190] Eine Lösung von Diisopropylamin (4,3 ml, 30,5 mmol) in THF (50 ml) bei -78°C wurde mit 2,5M n-Butyllithium in Hexanen (12,2 ml, 30,5 mmol) behandelt, für 30 Minuten gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von 2-Fluor-3-jod-5-methylpyridin (7,24 g, 30,5 mmol) in THF (30 ml) behandelt, für 4 Stunden gerührt, mit Wasser abgelöscht und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden nacheinander mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, um 6,3 g (87%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 238 ($\text{M} + \text{H}^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 2.38 (m, 3H).

Beispiel 38B

4-(3-Chlorphenyl)-2-fluor-5-methylpyridin

[0191] Eine Mischung von Beispiel 38A (5,90 g, 24,9 mmol), 3-Chlorphenylboronsäure (5,80 g, 37,3 mmol), Natriumcarbonat (6,60 g, 62,3 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1,44 g, 1,25 mmol) in einer Mischung von Ethanol (60 ml), Toluol (60 ml) und Wasser (20 ml) wurde unter Rückfluß für 1,5 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 6:1 Hexanen/Diethylether gereinigt, um 4,41 g (80%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 222 ($\text{M} + \text{H}^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.23 (s, 3H).

Beispiel 38C

5-(Brommethyl)-4-(3-chlorphenyl)-2-fluorpyridin

[0192] Eine Mischung von Beispiel 38B (2,00 g, 9,00 mmol), N-Bromsuccinimid (1,78 g, 9,90 mmol) und 2,2'-Azobisisobutyronitril (200 mg) in Kohlenstofftetrachlorid (50 ml) wurde unter Rückfluß für 18 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2,5:2 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 2,02 g (75%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 300 ($\text{M} + \text{H}^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.40 (s, 2H).

Beispiel 38D

4-(((4-(3-Chlorphenyl)-6-fluor-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

[0193] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 38C für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (DCI/ NH_3) m/z 433 ($\text{M} + \text{H}^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.29 (s, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{ClFO}$: C, 66.59; H, 4.19; N, 12.94. Found: C, 66.23; H, 4.20; N, 12.68.

Beispiel 39

4-(((4-(3-Chlorphenyl)-6-methoxy-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

[0194] Eine Lösung von Beispiel 38 60 mg, 0,139 mmol) und 0,5M Natriummethoxid in Methanol (5,0 ml, 2,5 mmol) wurde unter Rückfluß für 4 Stunden erwärmt, konzentriert, in Dichlormethan aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 20:1 Dichlormethan/Methanol gereinigt, um 27 mg (44%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 445 ($\text{M} + \text{H}^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{ClO}_2$: C, 67.54; H, 4.67; N, 12.32. Found: C, 67.49; H, 4.76; N, 12.59.

Beispiel 40

4-(3-Chlorphenyl)-5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-2-pyridincarbonitril

Beispiel 40A

4-(3-Chlorphenyl)-5-methyl-2-pyridincarbonitril

[0195] Eine Mischung von Beispiel 38B (200 mg, 0,90 mmol) und Natriumcyanid (44 mg, 1,0 mmol) in DMSO (4 ml) wurde auf 80°C erwärmt, für 12 Stunden gerührt, in Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:2 Hexanen/Diethylether gereinigt, um 48 mg (23%) des gewünschten Produkts zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 229 (M + H)⁺.

Beispiel 40B

5-(Brommethyl)-4-(3-chlorphenyl)-2-pyridincarbonitril

[0196] Eine Mischung von Beispiel 40A (48 mg, 0,211 mmol), N-Bromsuccinimid (44 mg, 0,247 mmol) und 2,2'-Azobisisobutyronitril (5 mg) in Kohlenstofftetrachlorid (2 ml) wurde unter Rückfluß für 3 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2,5:2 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 53 mg (82%) des gewünschten Produkts zu liefern.

Beispiel 40C

4-(3-Chlorphenyl)-5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-2-pyridincarbonitril

[0197] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 40B für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

MS (ESI) m/z 440 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.30 (s, 3H).

Beispiel 41

4-(3-Chlorphenyl)-N-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridincarboxamid

Beispiel 41A

Diethyl (2E)-3-(3-Chlorphenyl)-2-pentendioat

[0198] Eine Mischung von Diethylglutaconat (10,0 g, 53,7 mmol), 3-Chlorjodbenzen (11,5 g, 48,2 mmol), Natriumacetat (4,40 g, 53,7 mmol) und Palladiumacetat (1,1 g, 4,9 mmol) in DMF (30 ml) wurde auf 100°C erwärmt, für 21 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser gegossen, filtriert und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel 8:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 2,88 g (20%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 4.19 (m, 4H), 1.21 (t, 3H), 1.31 (t, 3H).

Beispiel 41B

Diethyl 3-(3-Chlorphenyl)-4-(hydroxymethylen)-2-pentendioat

[0199] Eine Suspension von 60% NaH in Öl (1,16 g, 29,0 mmol) in Diethylether (15 ml) bei Raumtemperatur wurde mit Ethylformat (4,70 ml, 58,2 mmol) behandelt, für 2 Stunden gerührt, mit einer Lösung von Beispiel 41A (2,88 g, 9,70 mmol) in Diethylether (10 ml) über 40 Minuten behandelt, für 1 Stunde gerührt, in eiskaltem 1N HCl gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um 3,0 g (96%) des gewünschten Produkts mit

ausreichender Reinheit für nachfolgende Verwendung zu liefern.

Beispiel 41C

Ethyl 4-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridincarboxylat

[0200] Eine Mischung von Beispiel 41B (1,50 g, 4,62 mmol), 2M Methylamin in THF (3,5 ml, 7,0 mmol) und Essigsäure (1,5 ml) in Ethanol (20 ml) wurde unter Rückfluß für 30 Minuten erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Acetonitril (15 ml) aufgelöst, mit K_2CO_3 (3,2 g, 23,0 mmol) behandelt, für 18 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Dichlormethan aufgelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 19:1 Dichlormethan/Aceton gereinigt, um 586 mg (41%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 292 (M + H)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.04 (t, 3H).

Beispiel 41D

4-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridincarbonsäure

[0201] Eine Mischung von Beispiel 41C (150 mg, 0,514 mmol) und LiOH·H₂O (180 mg, 4,29 mmol) in einer Mischung von THF (4 ml) und Wasser (2 ml) wurde auf 60°C erwärmt, für 8 Stunden gerührt und konzentriert, um das THF zu entfernen. Die zurückbleibende wässrige Suspension wurde mit Wasser behandelt, filtriert und unter Vakuum getrocknet, um 105 mg (77%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 264 (M + H)⁺; ¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 7.41 (m., 2H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

Beispiel 41E

4-(Chlor(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0202] Eine Lösung von Beispiel 1B (1,42 g, 6,66 mmol) in Dichlormethan (40 ml) bei 0°C wurde mit $SOCl_2$ (2,8 ml, 38,4 mmol) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt, für 4 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde azeotropisch mit Toluol destilliert, um 2,0 g (quantitativ) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

Beispiel 41F

4-(Amino(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0203] Eine Lösung von Beispiel 41E (200 mg, 0,746 mmol) in THF (5 ml) bei Raumtemperatur wurde tropfenweise mit konzentriertem NH_4OH (2,0 ml) behandelt, für 2 Stunden gerührt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und konzentriert, um 123 mg (77%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (ESI) m/z 213 (M + H)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.49 (s, 3H).

Beispiel 41G

4-(3-Chlorphenyl)-N((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridincarboxamid

[0204] Eine Lösung von Beispiel 41D (50 mg, 0,190 mmol) in Dichlormethan (2,0 ml) bei 0°C wurde mit Oxalylchlorid (50 ml, 0,573 mmol) und DMF (2 Tropfen) behandelt, für 1 Stunde gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, konzentriert und azeotropisch mit Toluol destilliert. Das Konzentrat wurde in THF (2,0 ml) verdünnt, auf 0°C gekühlt, mit einer Lösung von Beispiel 41F (61 mg, 0,193 mmol) in THF (1,5 ml) behandelt, auf Raumtemperatur über 18 Stunden erwärmt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Methyl 100:10:1 Dichlormethan/Methanol/Essigsäure gereinigt, um 66 mg (67%) des gewünschten Produkts zu lie-

fern.

MS (ESI) m/z 458 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.20 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Beispiel 42

1-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 42A

3-((Dimethylamio)methylen)-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dion

[0205] Eine Suspension von 2-Hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-on (23,92 g, 0,189 mmol) und Dimethylformamid Dimethylacetal (45,2 ml, 0,34 mmol) in Toluol (100 ml) wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt und konzentriert, um 25,8 g (75%) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 182 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Beispiel 42B

1-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonsäure

[0206] Eine Suspension von Beispiel 42A (10,0 g, 55,2 mmol) in Ethanol (500 ml) bei Raumtemperatur wurde mit 3-Chloranilin (7,34 ml, 69,4 mmol) und Natrium tert-Butoxid (16,0 g, 167 mmol) behandelt, auf 90°C erwärmt, für 18 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit Wasser (600 ml) und 3N HCl (57 ml) behandelt, filtriert und unter Vakuum konzentriert, um 11,38 g (78%) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 16.19 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

Beispiel 42C

1-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarboxamid

[0207] Eine Mischung von Beispiel 42B (5,00 g, 19,0 mmol) und 1,1-Carbonyldiimidazol (7,70 g, 43,1 mmol) in DMF (70 ml) wurde auf 110°C erwärmt, für 18 Stunden gerührt, auf 0°C gekühlt, mit sprudelndem NH₃ für 15 Minuten behandelt, auf 4°C für 18 Stunden gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Dichlormethan und Hexanen gewaschen, dann unter Vakuum getrocknet, um 4,5 g (91%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9.44 (br d, 1H), (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.55 (br d, 1H), 6.49 (d, 1H), 2.04 (d, 3H).

Beispiel 42D

1-(3-Chlorphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0208] Eine Lösung von Beispiel 42C (600 mg, 2,23 mmol) in NMP (10,0 ml) bei Raumtemperatur wurde langsam mit POCl₃ (2,0 ml, 21,5 mmol) behandelt, für 3 Stunden gerührt, mit Wasser abgelöscht, auf einen pH < 7 mit gesättigtem K₂CO₃ eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 55:45 Ethylacetat/Dichlormethan gereinigt, um 210 mg (38%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 245 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

Beispiel 42E

6-(Brommethyl)-1-(3-chlorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0209] Eine Suspension von Beispiel 42D (210 mg, 0,858 mmol) und N-Bromsuccinimid (150 mg, 0,843 mmol) in Kohlenstofftetrachlorid (5 ml) wurde mit Benzoylperoxid (110 mg, 0,454 mmol) behandelt, unter Rückfluß erwärmt, für 18 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 75:25/Dichlormethan/Ethylacetat gereinigt, um 13 mg (5%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 323 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).

Beispiel 42F

1-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0210] Eine Mischung von Beispiel 42E (13 mg, 0,04 mmol), Beispiel 1B (20 mg, 0,09 mmol) und Silber (I) Oxid (43 mg, 0,18 mmol) in Dichlormethan (2 ml) bei Raumtemperatur wurde für 18 Stunden gerührt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 93:1:1 Dichlormethan/Methanol/NH₄OH gereinigt, um 8 mg (44%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (ESI) m/z 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.07 (d1H), 3.25 (s, 3H).

Beispiel 43

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 43A

5-Brom-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0211] Eine Mischung von 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril (26,23 g, 95,5 mmol) und N-Bromsuccinimid (36,54 g, 205 mmol) in 1,2-Dichlorethan (500 ml) erwärmt, unter Rückfluß für 18 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser (1 l) behandelt, für 2 Stunden gerührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um 36,85 g (88%) des gewünschten Produkts mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 230 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.96 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

Beispiel 43B

5-Brom-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0212] Eine Mischung von Beispiel 43A (10,0 g, 46,9 mmol), Caesiumcarbonat (15,3 g, 79,3 mmol) und Methyljodid (3,2 ml, 51,4 mmol) in DMF (100 ml) wurde auf 70°C für 1 Stunde erwärmt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 98:2 Dichlormethan/Ethylacetat gereinigt, um 5,10 g (48%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z: 244 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

Beispiel 43C

5-(3-Chlorphenyl)-1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0213] Eine Mischung von Beispiel 43B (2,90 g, 12,8 mmol), 3-Chlorphenylboronsäure (3,99 g, 25,54 mmol), Tetrakis (triphenylphosphin)palladium (0) (0,738 g, 0,639 mmol), Lithiumchlorid (1,62 g, 38,2 mmol) und Na₂CO₃ (4,06 g, 38,3 mmol) in einer Mischung von Wasser (20 ml), Toluol (20 ml) und Ethanol (20 ml) unter Rückfluß für 24 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit Salzlö-

sung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:1 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 3,1 g (94%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 259 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.11–7.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Beispiel 43D

6-(Brommethyl)-5-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0214] Eine Mischung von Beispiel 43C (3,20 g, 12,4 mmol), N-Bromsuccinimid (4,44 g, 24,8 mmol) und Benzoylperoxid (0,1 g, 0,41 mmol) in Kohlenstofftetrachlorid (100 ml) wurde unter Rückfluß für 24 Stunden erwärmt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 93:7 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 3,80 g (80%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 355 (M + NH_4)⁺; ¹H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.46–7.32 (m, 2H), 7.38–7.37 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).

Beispiel 43E

5-(3-Chlorphenyl)-6-(hydroxymethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0215] Eine Mischung von Beispiel 43D (2,30 g, 6,7 mmol) und CaCO_3 (3,4 g, 33,8 mmol) in einer Mischung von Wasser (50 ml) und Dioxan (100 ml) wurde unter Rückfluß für 12 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und konzentriert. Das Konzentrat wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt und auf einen pH4 mit 1N HCl eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:1 Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um 1,25 g (67%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 292 (M + NH_4)⁺; ¹H NMR (DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.42–7.40 (m, 2H), 7.32–7.31 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (t, 1H).

Beispiel 43F

(4-Chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methanol

[0216] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Chlorbenzaldehyd für 4-Cyanobenzaldehyd in Beispiel 1B.

Beispiel 43G

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-chlorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0217] Eine Mischung von Beispiel 43F (100 mg, 0,45 mmol) Beispiel 43F (0,1 mg, 0,37 mmol) und p-Toluensulfonsäure (0,1 g) in Benzen (20 ml) wurde unter Rückfluß für 10 Stunden unter Dean-Stark Bedingungen erwärmt, mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit 2M Na_2CO_3 und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch präparative HPLC mit 0,1:100 Trifluoressigsäure/Acetonitril gereinigt, um 30 mg (17%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (ESI) m/z 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41–7.26 (m, 8H), 7.15–7.10 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.64–4.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Beispiel 44

4-(((4-(3-Chlorphenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0218] Beispiel 38D (156 mg, 0,36 mmol) wurde mit Essigsäure (20 ml) und Wasser (5 ml) behandelt, auf 90°C für 12 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit 2M Na_2CO_3 behandelt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über (MgSO_4) getrocknet, filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt als das saure Säuresalz zu liefern.

MS (APCI) m/z 431 (M + H)⁺; ¹H NMR (MeOH-d_4): δ 7.88 (s, 1H), 7.67–7.69 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47–7.39

(m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (dt, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Beispiel 45

4-(((4-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl) methoxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0219] Eine Lösung von Beispiel 44 (0,041 g, 0,1 mmol) in DMF (1,0 ml) bei 0°C wurde mit 60% NaH in Mineralöl (4 mg, 0,1 mmol) behandelt, für 15 Minuten gerührt, mit einer 0°C Lösung von Jodmethan (15,6 mg, 0,11 mmol) in DMF (0,5 ml) behandelt, für 30 Minuten gerührt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:1:0,1 EtOA:MeOH:NH₄OH gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (APCI) m/z 431 (M + H)⁺; ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.50–7.41 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Beispiel 46

N-(5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methylphenyl)-2-thiophensulfonamid

Beispiel 46A

1-(Brommethyl)-4-jod-2-nitrobenzen

[0220] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Jod-1-methyl-2-nitrobenzen für Beispiel 31A in Beispiel 31B.

Beispiel 46B

4-(((4-Jod-2-nitrobenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl) benzonitril

[0221] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 46A für Beispiel 1A in Beispiel 1C.

Beispiel 46C

4-(((2-Amino-4-jodbenzyl)oxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl) benzonitril

[0222] Eine Lösung von Beispiel 46B (0,8 g, 2,1 mmol) in Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur wurde mit SnCl₂·2H₂O (1,41 g, 6,3 mmol) und konzentriertem HCl (20 ml) behandelt, für 12 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit wässrigem NaOH behandelt und mit Ethylacetat extrahiert. Das kombinierte Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH (100:3:3, v/v) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 445 (M + H)⁺.

Beispiel 46D

N-(2-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy) methyl)-5-jodphenyl)-2-thiophensulfonamid

[0223] Eine Lösung von Beispiel 46C (0,1g, 0,23 mmol) in Dichlormethan (5 ml) bei Raumtemperatur wurde mit 2-Thiophensulfonylchlorid (0,043 g, 0,24 mmol) und Pyridin (0,2 ml) behandelt, für 2 Tage gerührt und durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH (100:3:3, v/v) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern. MS (DCI/NH₃) m/z 590 (M + H)⁺.

Beispiel 46E

N-(5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)phenyl)-2-thiophensulfonamid

[0224] Eine Lösung von Beispiel 46D (0,10 g, 0,17 mmol) in DMF (2 ml) wurde mit Zn(CN)₂ (11 mg, 0,093

mmol), Pd(PPh₃)₄ (10,8 mg, 0,00935 mmol) behandelt, mit Stickstoff gespült, auf 80°C für 5 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit CH₂Cl:CH₃OH:NH₄OH (100:3:3, v/v) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (ESI) m/z 490 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72–7.69 (m, 3H), 7.60–7.57 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.06–7.01 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.37 (s, 3H).

Beispiel 47

N-(5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)phenyl)-4-methylbenzensulfonamid

[0225] Die gewünschte Verbindung wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Toluensulfonylchlorid für 2-Thiophensulfonylchlorid in Beispiel 46.

MS (ESI) m/z 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72–7.69 (m, 3H), 7.53–7.47 (m, 6H), 7.38 (dd, 1H), 7.24–7.19 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Beispiel 48

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0226] Eine Lösung von Beispiel 43E (1,0 g, 3,64 mmol) und Beispiel 1B (776 mg, 3,64 mmol) in Toluol (20 ml) wurde mit Produkt-Toluensulfonsäure (1,04 g, 5,46 mmol) behandelt, unter Rückfluß für 5 Stunden unter Dean-Stark Bedingungen erwärmt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das zurückbleibende Toluol wurde dekantiert, um ein dickes Öl zu hinterlassen, welches in Ethylacetat mit einer minimalen Menge von Methanol aufgelöst wurde. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit gesättigtem NaHCO₃, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Dichlormethan dann 99:1 bis 49:1 Dichlormethan/Methanol gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (ESI) m/z 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.16–7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.53 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

Beispiel 49

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 49A

5-Brom-6-(brommethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0227] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 43B für Beispiel 43C in Beispiel 43D.

MS (ESI) m/z 305 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

Beispiel 49B

5-Brom-6-(hydroxymethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0228] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 49A für Beispiel 43D in Beispiel 43E.

MS (ESI) m/z 243 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 5.86 (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 49C

5-(3,5-Difluorphenyl)-6-(hydroxymethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0229] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 49B und 3,5-Difluorphenylboronsäure für Beispiel 43B bzw. 3-Chlorphenylboronsäure in Beispiel 43C.

Beispiel 49D

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0230] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 49C für Beispiel 43F in Beispiel 48. Eine Lösung von gereinigtem Produkt in 4M HCl in Dioxan (2 ml) wurde für 1 Stunde gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit Wasser (2 ml) behandelt und lyophilisiert, um das Hydrochloridsalz zu liefern.

MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35–7.23 (m, 2H), 7.15–6.95 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.52 (dd, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

Beispiel 50

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-5-(3-(trifluormethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 50A

1,6-Dimethyl-2-oxo-5-(3-(trifluormethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0231] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Trifluormethoxyphenylboronsäure für 3-Chlorphenylboronsäure in Beispiel 43C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.08–7.07 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Beispiel 50B

6-(Brommethyl)-1-methyl-2-oxo-5-(3-(trifluormethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0232] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 50A für Beispiel 43C in Beispiel 43D.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.28–7.26 (m, 1H), 4.24 (2H), 3.79 (s, 3H).

Beispiel 50C

6-(Hydroxymethyl)-1-methyl-2-oxo-5-(3-(trifluormethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0233] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 50B für Beispiel 43D in Beispiel 43E.

MS (ESI) m/z 325 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Beispiel 50D

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-5-(3-(trifluormethoxy)phenyl)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0234] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 50C für Beispiel 43E in Beispiel 48.

MS (ESI) m/z 520 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.55–7.41 (m, 4H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.27–7.24 (m, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 6.69–6.68 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.55 (abq, 2H), 3.78 (3H), 3.35 (s, 3H).

Beispiel 51

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-dichlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 51A

5-(3,5-Dichlorphenyl)-6-(hydroxymethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0235] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,5-Dichlorphenylboronsäure und Beispiel 49B für 3-Chlorphenylboronsäure bzw. Beispiel 43B in Beispiel 43C.

Beispiel 51B

6-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3,5-dichlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0236] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 51A für Beispiel 43E in Beispiel 48.

MS (ESI) m/z 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); Anal. calcd for C₂₆H₁₉Cl₂N₅O₂·0.45CH₂Cl₂: C, 58.55; H, 3.70; N, 12.91. Found: C, 58.55; H, 3.57; N, 12.72.

Beispiel 52

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyano-3-fluorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 52A

Methyl 4-Cyano-3-fluorbenzoat

[0237] Eine Lösung von 4-Brom-2-fluorbenzonitril (10,0 g, 0,05 mol) in Methanol (150 ml) wurde mit (1,1'-bis(Diphenylphosphino)ferrocen)dichlorpalladium(II) Komplex behandelt mit Dichlormethan (1:1) (0,408 g, 0,5 mmol) und Triethylamin (13,9 ml) auf 115°C unter 450 psi CO Druck für 24 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt mit ausreichender Reinheit für die nachfolgende Verwendung ohne weitere Reinigung zu liefern.

Beispiel 52B

2-Fluor-4-(hydroxymethyl)benzonitril

[0238] Eine Lösung von Beispiel 52A (1,0 g, 5,58 mmol) in THF (20 ml) bei Raumtemperatur wurde mit einer Lösung von CaCl₂ (1,24 g, 11,16 mmol) in Ethanol (20 ml) behandelt. Die resultierende Lösung wurde mit NaBH₄ (845 mg, 22,33 mmol) über 20 Minuten behandelt, für 1,25 Stunden gerührt, dann langsam mit gesättigtem Ammoniumchlorid (100 ml) abgelöscht und konzentriert. Der zurückbleibende wässrige Anteil wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (APCI) m/z 169 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 4.80 (s, 2H).

Beispiel 52C

2-Fluor-4-formylbenzonitril

[0239] Eine Lösung von Beispiel 52B (1,23 g, 8,17 mmol) in 1,4-Dioxan (30 ml) wurde mit MnO₂ behandelt, auf 100°C für 1 Stunde erwärmt und auf Raumtemperatur gekühlt. Die gekühlte Lösung wurde durch Diatomeenerde (Celite) auf einer Filtertrichterspülung mit 1:1 Dichlormethan/Methanol (200 ml) filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit einem Lösungsmittelgradienten von 19:1 bis 4:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (APCI) m/z 149 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 7.88–7.71 (m, 3H).

Beispiel 52D

2-Fluor-4-(hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonnitril

[0240] Eine Lösung von 5-Jod-1-methyl-1H-imidazol (250 mg, 1,2 mmol) in Dichlormethan (2 ml) bei 0°C wurde mit 3M Phenylmagnesiumbromid in Diethylether (0,4 ml, 1,2 mmol) behandelt, für 30 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, für 30 Minuten gerührt, auf 0°C gekühlt und mit einer Lösung von Beispiel 52C (150 mg, 1,0 mmol) in Dichlormethan (1 ml) behandelt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 2 Tage gerührt und mit Ethylacetat und gesättigtem Ammoniumchlorid abgelöscht. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde in 1:1 Ethylacetat/Diethylether aufgelöst, filtriert mit 1:1 Ethylacetat/Diethylether gespült und getrocknet, um das gewünschte Produkt zu liefern.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28–6.24 (m, 1H), 5.93–5.91 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

Beispiel 52E

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyano-3-fluorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0241] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 52D für Beispiel 1B in Beispiel 48.

Ms (ESI) m/z 488 (M + H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.74–7.71 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 3H), 7.17–7.15 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.55 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Beispiel 53

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyano-2-fluorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 53A

4-(Brommethyl)-3-fluorbenzonnitril

[0242] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Fluor-4-methylbenzonnitril für Beispiel 43C in Beispiel 43D.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.36 (m, 3H), 4.50–4.49 (m, 2H).

Beispiel 53B

3-Fluor-4-(hydroxymethyl)benzonnitril

[0243] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 53A für Beispiel 43D in Beispiel 43E.

MS (APCI) m/z 169 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.58 (m, 1H), 7.29–7.22 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

Beispiel 53C

3-Fluor-4-formylbenzonnitril

[0244] Eine Lösung von Beispiel 53B (340 mg, 2,25 mmol) in Dichlormethan (10 ml) bei Raumtemperatur wurde mit Dess-Martin Periodinan (1,9 g, 4,5 mmol) behandelt, für 5 Minuten gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Ethylacetat aufgelöst, mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:1 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H);

Beispiel 53D

3-Fluor-4-(hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0245] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 53C für Beispiel 52C in Beispiel 52D.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89 (s, 3H).

Beispiel 53E

5-(3-Chlorphenyl)-6-(((4-cyano-2-fluorphenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0246] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 53D für Beispiel 1B in Beispiel 48.

MS (ESI) m/z 488 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.64–7.51 (m, 4H), 7.43–7.29 (m, 3H), 7.17–7.13 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.59 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

Beispiel 54

6-(((3-Chlor-4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

Beispiel 54A

2-Chlor-4-jodbenzonitril

[0247] Eine Lösung von 4-Amino-2-chlorbenzonitril (30,5 g, 0,2 mol) in 1:1 Diethylether/3M HCl (600 ml) bei 0°C wurde tropfenweise über 15 Minuten mit einer Lösung von Natriumnitrit (18 g, 0,26 mol) in Wasser (100 ml) behandelt, 15 Minuten gerührt, dann mit einer Lösung von Kaliumjodid (50 g, 0,3 mol) in Wasser (50 ml) tropfenweise über 45 Minuten behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 1,5 Stunden gerührt. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen und die kombinierten wässrigen Schichten wurden mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden kombiniert, nacheinander mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, 25% Na₂S₂O₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 19:1/Hexanen:Ethylacetat gereinigt, in Hexanen pulverisiert, filtriert und getrocknet, um das gewünschte Produkt zu liefern.

Beispiel 54B

Methyl 3-Chlor-4-cyanobenzoat

[0248] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 54A für 4-Brom-2-fluorbenzonitril in Beispiel 52A.

Beispiel 54C

2-Chlor-4-(hydroxymethyl)benzonitril

[0249] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 54B für Beispiel 52A in Beispiel 52B.

Beispiel 54D

2-Chlor-4-formylbenzonitril

[0250] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 54C für Beispiel 52B in Beispiel 52C.

Beispiel 54E

2-Chlor-4-(hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl)benzonitril

[0251] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 54D für 4-Cyanobenzaldehyd in Beispiel 1B. MS (ESI) m/z 248 (M + H)⁺.

Beispiel 54F

6-(((3-Chlor-4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-5-(3-chlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril

[0252] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 54E für Beispiel 43E in Beispiel 48. Das rohe Produkt wurde durch präparative HPLC mit 0,1:100 Trifluoressigsäure/Acetonitril gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (ESI) m/z 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46–7.35 (m, 4H), 7.28–7.27 (m, 1H), 7.16–7.14 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.65 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Beispiel 55

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitril

Beispiel 55A

3-Brom-4-(ethoxymethoxy)benzonitril

[0253] Eine Lösung von 3-Brom-4-hydroxybenzonitril (25 g, 125 mmol) in THF (375 ml) bei Raumtemperatur wurde mit 95% NaH (4,3 g, 170 mmol) in einigen wenigen Anteilen behandelt. Die resultierende Aufschlämmung wurde auf 60°C für 30 Minuten erwärmt, mit Chlormethylethylether (25 g, 260 mmol) behandelt und die Mischung wurde bei 60°C für weitere 2 Stunden gerührt.

[0254] Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt, zu einem Schlamm konzentriert, mit Wasser (200 ml) behandelt und filtriert. Der Feststoff wurde für ungefähr 16 Stunden unter Vakuum in der Anwesenheit von P₂O₅ getrocknet, um 30 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 273, 275 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.76 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

Beispiel 55B

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(ethoxymethoxy)benzonitril

[0255] Eine Mischung von Beispiel 55A (2,6 g, 10 mmol), 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure, Toluol (40 ml) und 2M wässriges Na₂CO₃ (40 ml) wurde mit Stickstoff gereinigt, mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,45 g, 0,39 mmol) behandelt, unter Rückfluß für ungefähr 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, dann aufgeteilt zwischen Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wurde mit 2M Na₂CO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 85:15 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 2,8 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 315 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 55C

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-hydroxybenzonitril

[0256] Eine Lösung von Beispiel 55B (2,8 g, 9,5 mmol) in THF (35 ml), Wasser (7 ml), MeOH (3 ml) und 37% HCl (2 ml) wurde unter Rückfluß für 75 Minuten erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, konzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert, um 2 g (97%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (d,

1H), 6.87 (m, 2H), 6.04 (s, 2H).

Beispiel 55D

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethoxy) benzonitril

[0257] Eine Mischung von 4-Cyanophenacylbromid (2,7 g, 12 mmol), Beispiel 55C (2,2 g, 9,2 mmol) und K_2CO_3 (1,8 g, 13 mmol) in DMF (20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer trockenen Tube für 2,5 Stunden gerührt und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und die kombinierten wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden (Na_2SO_4) getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 70:30 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 2,9 g (86%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 400 (M + H + NH_3)⁺; ¹H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.32 (s, 2H).

Beispiel 55E

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitril

[0258] Eine Lösung von 1-Methyl-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol (2,0 g, 10 mmol) in THF (25 ml) bei $-78^\circ C$ wurde mit 1,7M tert-Butyllithium in Pentan (6,0 ml, 10,2 mmol) behandelt, für 30 Minuten gerührt, dann (alle auf einmal) zu einer Lösung von Beispiel 55D (2,9 g, 7,6 mmol) in THF (25 ml) hinzugefügt und für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit Methanol (2 ml) abgelöscht, mit 1,0M Tetrabutylammoniumfluorid in THF (10 ml) behandelt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Pulverisierung mit Ethylacetat gereinigt, um 1,5 g (42%) der freien Base zu liefern. Der Feststoff wurde in CH_3CN (20 ml) aufgeschlämmt, mit 2N HCl (3 ml) behandelt, konzentriert, in Wasser (50 ml) aufgelöst, bis zum Gefrieren gekühlt und lyophilisiert, um das Hydrochloridsalz zu liefern.

MS (ESI) m/z 465 (M + H)⁺; ¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.10 (d, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for $C_{27}H_{21}ClN_4O_4 \cdot 1.00H_2O$: C, 62.49; H, 4.47; N, 10.80. Found: C, 62.31; H, 4.28; N, 10.75.

Beispiel 56

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitril

[0259] Eine Lösung von (Diethylamino)schwefeltrifluorid (1,8 ml, 2,4 g, 14,8 mmol) in Dichlormethan (160 ml) bei $-10^\circ C$ wurde mit Beispiel 55E (1,1 g, 2,4 mmol) behandelt, für 1 Stunde gerührt, in Eis gegossen, dann zwischen 2M Na_2CO_3 , Isopropanol und Dichlormethan aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 98:1,5:0,25 Ethylacetat/Ethylacetat/konzentriertes NH_4OH , um 0,94 g (85%)^{der} freien Base. Der Feststoff wurde in CH_3CN (20 ml) aufgeschlämmt, mit 2N HCl (3 ml) behandelt, konzentriert, in Wasser (50 ml) aufgelöst, bis zum Gefrieren gekühlt und lyophilisiert, um das Hydrochloridsalz zu liefern.

MS (ESI) m/z 467 (M + H)⁺; ¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.08, 5.00 (both m, total 2H), 3.45 (s, 3H); Anal. Calcd. for $C_{27}H_{20}ClFN_4O_3 \cdot 0.90H_2O$: C, 62.47; H, 4.23; N, 10.79. Found: C, 62.50; N, 4.48; N, 10.76.

Beispiel 57

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 57A

6-(Ethoxymethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0260] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Methoxyphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 525 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 57B

6-Hydroxy-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0261] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 57A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

Beispiel 57C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethyl)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0262] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 57B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 386 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

Beispiel 57D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0263] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 57C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (APCI) m/z 451 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₇H₂₃ClN₄O₃·0.95H₂O: C, 64.34; H, 4.98; N, 11.11. Found: C, 64.27; H, 4.83; N, 11.12.

Beispiel 58

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0264] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 57D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 453 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₇H₂₂ClFN₄O₂·1.65H₂O: C, 62.52; H, 4.92; N, 10.80. Found: C, 62.49; H, 4.72; N, 10.64.

Beispiel 59

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-chinolin-8-ylbenzonitril

Beispiel 59A

4-(Ethoxymethoxy)-3-chinolin-8-ylbenzonitril

[0265] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 8-Chinolinboronsäure für 3,4-(Methylendioxy) phenylboronsäure und Hinzufügen von Ethanol (25 ml) und LiCl (1,0 g, 23 mmol) zu der Reaktion in Beispiel 55B. Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2:1 Hexanen/Ethylacetat liefert das gewünschte Produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 305 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.52 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

Beispiel 59B

4-Hydroxy-3-chinolin-8-ylbenzotrifl

[0266] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 59A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 247 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.93 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H).

Beispiel 59C

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3-chinolin-8-ylbenzotrifl

[0267] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 59B für Beispiel 55C in Beispiel 55D. Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 1:1 Hexanen/Ethylacetat lieferte das gewünschte Produkt. MS (DCI/NH₃) m/z 390 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.11 (s, 2H).

Beispiel 59D

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-chinolin-8-ylbenzotrifl

[0268] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 59C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (APCI) m/z 472 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.18 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₂·2.30H₂O: C, 59.45; H, 4.75; N, 11.95. Found: C, 59.47; H, 4.76; N, 11.78.

Beispiel 60

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-chinolin-8-ylbenzotrifl

[0269] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 59D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (APCI) m/z 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₉H₂₂Cl₂FN₅O·1.85H₂O: C, 60.08; H, 4.47; N, 12.08. Found: C, 60.07; H, 4.42; N, 12.13.

Beispiel 61 6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 61A

6-(Ethoxymethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0270] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4-Difluorphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 307 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 61B

3',4'-Difluor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0271] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 61A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 249 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.68 (s, 1H).

Beispiel 61C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0272] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 61B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 392 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

Beispiel 61D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0273] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 61C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉ClF₂N₄O₂·0.50H₂O: C, 62.22; H, 4.02; N, 11.16. Found: C, 62.20; H, 3.78; N, 11.10.

Beispiel 62

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0274] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 61D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (ddd, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₈ClF₃N₄O·0.90H₂O: C, 61.10; H, 3.90; N, 10.96. Found: C, 61.14; H, 4.06; N, 10.86.

Beispiel 63

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 63A

6-(Ethoxymethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0275] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 355 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 63B

6-Hydroxy-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0276] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 63A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.73 (s, 1H).

Beispiel 63C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0277] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 63B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 440 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (m,

2H), 7.27 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.36 (s, 2H).

Beispiel 63D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0278] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 63C für Beispiel 55 in Beispiel 55.

MS (ESI) m/z 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₇H₂₀ClF₃N₄O₃·0.50H₂O: C, 58.97; H, 3.85; N, 10.19. Found: C, 59.09; H, 3.97; N, 10.26.

Beispiel 64

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0279] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 63D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 507 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₇H₁₉ClF₄N₄O₂·1.15H₂O: C, 57.54; H, 3.81; N, 9.94. Found: C, 57.52; H, 3.78; N, 9.90.

Beispiel 65

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 65A

3'-Chlor-6-(ethoxymethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0280] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 323, 325 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 65B

3',4'-Difluor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0281] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 65A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 265, 267 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.59 (s, 1H).

Beispiel 65C

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0282] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 65B für Beispiel 55C in Beispiel 55D. Reinigung durch Pulverisieren mit Ethylacetat lieferte das gewünschte Produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 408, 410 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.85 (s, 2H).

Beispiel 65D

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0283] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 65C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 473, 475 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉Cl₂FN₄O₂·0.65H₂O: C, 59.93; H, 3.93; N, 10.75. Found: C, 59.89; H, 3.97; N, 10.85.

Beispiel 66

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0284] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 65D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 475, 477 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.42 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₈Cl₂F₂N₄O·1.30H₂O: C, 58.40; H, 3.88; N, 10.48. Found: C, 58.44; H, 3.94; N, 10.41.

Beispiel 67

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 67A

6-(Ethoxymethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0285] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,5-Difluorphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 307 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 67B

3',5'-Difluor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0286] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 67A für Beispiel 55B in Beispiel 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 249 (M + H + NH₃)⁺.

Beispiel 67C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0287] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 67B für Beispiel 55C in Beispiel 55D. Reinigung durch Pulverisieren mit Ethylacetat lieferte das gewünschte Produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 392 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 5.87 (s, 2H).

Beispiel 67D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0288] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 67C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉ClF₂N₄O₂·1.00H₂O: C, 61.12; H, 4.14; N, 10.97. Found: C, 60.92;

H, 3.85; N, 11.01.

Beispiel 68

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0289] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 67D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₈ClF₃N₄O·0.50H₂O: C, 61.97; H, 3.80; N, 11.12. Found: C, 61.91; H, 3.93; N, 10.79.

Beispiel 69

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 69A

6-(Ethoxymethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0290] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 355 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 69B

6-Hydroxy-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0291] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 69A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.89 (s, 1H).

Beispiel 69C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0292] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 69B für Beispiel 55C in Beispiel 55D. MS (DCI/NH₃) m/z 440 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.33 (s, 2H).

Beispiel 69D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0293] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 69C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₇H₂₀ClF₃N₄O₃·0.40H₂O: C, 59.16; H, 3.82; N, 10.22. Found: C, 59.18; H, 3.73; N, 10.31.

Beispiel 70

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0294] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 69D für Beispiel 55E in

Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 507 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.41 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₇H₁₉ClF₄N₄O₂·0.60H₂O: C, 58.57; H, 3.68; N, 10.12. Found: C, 58.59; H, 3.96; N, 9.97.

Beispiel 71

3',4'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 71A

3',4'-Dichlor-6-(ethoxymethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0295] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,4-Dichlorphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 339, 341 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 71B

3',4'-Dichlor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0296] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 71A für Beispiel 55B in Beispiel 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 281, 283 (M + H + NH₃)⁺.

Beispiel 71C

3',4'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0297] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 71B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 424, 426 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.83 (s, 2H).

Beispiel 71D

3',4'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0298] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 71C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 489, 491 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉Cl₃N₄O₂·0.80H₂O: C, 57.81; H, 3.84; N, 10.37. Found: C, 57.82; H, 3.64; N, 10.02.

Beispiel 72

3',4'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0299] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 71D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 491, 493 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₈Cl₂FN₄O·1.45H₂O: C, 56.38; H, 3.80; N, 10.11. Found: C, 56.43; H, 3.78; N, 9.76.

Beispiel 73

3',5'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 73A

3',5'-Dichlor-6-(ethoxymethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0300] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3,5-Dichlorphenylboronsäure für 3,4-(Methylendioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 339, 341(M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 73B

3',5'-Dichlor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0301] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 73A für Beispiel 55B in Beispiel 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 281, 283 (M + H + NH₃)⁺.

Beispiel 73C

3',5'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0302] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 73B für Beispiel 55C in Beispiel 55D. Reinigung durch Pulverisieren mit Chloroform lieferte das gewünschte Produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 424, 426 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.85 (s, 2H).

Beispiel 73D

3',5'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0303] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 73C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 489, 491 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉Cl₃N₄O₂·0.80H₂O: C, 51.81; H, 3.84; N, 10.37. Found: C, 57.81; H, 3.85; N, 10.18.

Beispiel 74

3',5'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0304] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 73D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 491, 493 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.37 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₈Cl₂FN₄O·0.85H₂O: C, 57.50; H, 3.66; N, 10.32. Found: C, 57.55; H, 3.84; N, 10.01.

Beispiel 75

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 75A

6-(Ethoxymethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0305] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Fluorphenylboronsäure für 3,4-(Methylendioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 289 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (m, 2H), (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 75B

3'-Fluor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0306] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 75A für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 231 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.92 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 75C

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0307] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 75B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 374 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H).

Beispiel 75D

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0308] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 75C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (m, 4H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₂₀ClFN₄O₂·1.00H₂O: C, 63.35; H, 4.50; N, 11.37. Found: C, 63.39; H, 4.36; N, 11.35.

Beispiel 76

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0309] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 75D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 441 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉ClF₂N₄O·0.90H₂O: C, 63.33; H, 4.25; N, 11.36. Found: C, 63.38; H, 4.42; N, 11.19.

Beispiel 77

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 77A

3'-Chlor-6-(ethoxymethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0310] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 3-Chlorphenylboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 305, 307 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 77B

3'-Chlor-6-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0311] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 77A für Beispiel 55B in

Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 247, 249 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.92 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.45 (m 3H), 7.10 (d, 1H).

Beispiel 77C

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0312] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 77B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 390, 392 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 5.86 (s, 2H).

Beispiel 77D

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0313] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 77C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 455, 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₆H₂₀Cl₂N₄O₂·1.20H₂O: C, 60.88; H, 4.40; N, 10.92. Found: C, 60.87; H, 4.28; N, 10.71.

Beispiel 78

3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0314] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 77D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 457, 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.43 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₉Cl₂N₄O·0.85H₂O: C, 61.39; H, 4.10; N, 11.01. Found: C, 61.44; H, 3.94; N, 10.81.

Beispiel 79

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)benzonitril

Beispiel 79A

2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-5-ylboronsäure

[0315] Eine Lösung von 1,5M tert-Butyllithium in Pentan (130 ml, 195 mmol) in Diethylether (500 ml) bei -78°C wurde mit 5-Brom-2,2-difluor-1,3-benzodioxol (18 g, 76 mmol) in Diethylether (80 ml) behandelt, für 1 Stunde gerührt, mit Triisopropylborat (37 ml, 160 mmol) behandelt, auf Raumtemperatur über 1 Stunde erwärmt, in 4M NaOH (700 ml) gegossen, für 15 Minuten gerührt, gekühlt, auf einen pH 1 mit konzentriertem HCl eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Das Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert, um 14,7 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 1H).

Beispiel 79B

3-(2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(ethoxymethoxy) benzonitril

[0316] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 79A für 3,4-(Methylenedioxy) phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 79C

3-(2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-hydroxybenzotrinitril

[0317] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 79B für Beispiel 55B in Beispiel 55C.

MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 5.55 (s, 1H).

Beispiel 79D

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)benzotrinitril

[0318] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 79C für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 436 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

Beispiel 79E

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)benzotrinitril

[0319] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 79D für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 501 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.40 (s, 3H-under water peak); Anal. Calcd. for C₂₇H₁₉F₂CIN₄O₄·1.65H₂O: C, 57.32; H, 3.96; N, 9.90. Found: C, 57.51; H, 4.38; N, 10.04.

Beispiel 80

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)benzotrinitril

[0320] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 79E für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 503 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.42 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₇H₁₈F₃CIN₄O₃·0.65H₂O: C, 58.90; H, 3.53; N, 10.35. Found: C, 58.93; H, 3.60; N, 9.81.

Beispiel 81

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(1-naphthyl)benzotrinitril

Beispiel 81A

4-(Ethoxymethoxy)-3-(1-naphthyl)benzotrinitril

[0321] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 1-Naphthalenboronsäure für 3,4-(Methylenedioxy) phenylboronsäure in Beispiel 55B.

MS (DCI/NH₃) m/z 321 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 5.10 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.10 (t, 3H).

Beispiel 81B

4-(Hydroxy-3-(1-naphthyl)benzotrinitril

[0322] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 81A für Beispiel 55B in Beispiel 55C. MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 (m,

2H), 7.53 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.33 (s, 1H).

Beispiel 81C

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-oxoethoxy)-3-(1-naphthyl)benzonnitril

[0323] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 81B für Beispiel 55C in Beispiel 55D.

MS (DCI/NH₃) m/z 406 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.11 (s, 2H).

Beispiel 81D

4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(1-naphthyl)benzonnitril

[0324] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 81C für Beispiel 55D in Beispiel 55E.

MS (ESI) m/z 471 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.91, 8.89 (both s, total 1H), 8.00 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20, 7.14 (both d, total 2H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.68, 4.57 (both d, total 1H), 4.30, 4.25 (both d, total 1H), 3.12, 3.10 (both s, total 3H); Anal. Calcd. for C₃₀H₂₃ClN₄O₂·0.80H₂O: C, 69.17; H, 4.95; N, 10.54. Found: C, 69.17; H, 4.95; N, 10.54.

Beispiel 82

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1,3-thiazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0325] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 1-(Trimethylsilyl)thiazol für 1-Methyl-2-(triethylsilyl)-1H-imidazol in Beispiel 63D. Die freie Base wurde durch Flashsäulenchromatographie unter Verwendung von 3:7 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

MS (ESI) m/z 508 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.74 (d, 1H); Anal. Calcd. for C₂₆H₁₇ClF₃N₃O₃S: C, 57.41; H, 3.15; N, 7.72. Found: C, 57.09; H, 3.24; N, 7.71.

Beispiel 83

6-(2-Amino-2-(4-cyanophenyl)-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0326] Eine Mischung von Beispiel 64 (0,9 g, 1,64 mmol) in NH₄OH (15 ml) und 1,4-Dioxan (6 ml) bei -70°C in einer Tube wurde mit Ammoniakgas behandelt, um ein flüssiges Ammoniak (1 ml) zu bilden. Die Tube wurde verschlossen, über Nacht bei 90°C erwärmt, auf -70°C gekühlt, vorsichtig geöffnet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (1 × 150 ml) extrahiert und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit einem Lösungsmittelgradienten von 0-3% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um 234 mg (28%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (ESI) m/z 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.73 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.38-7.25 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 4.56 (dd, 2H), 3.24 (s, 3H).

Beispiel 84

6-((2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethyl)(methyl)amino)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 84A

4-(2-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)oxiran-2-yl)benzonnitril

[0327] Eine Aufschlämmung von 95% NaH (1,0 g, 39,6 mmol) in DMSO (23 ml) wurde auf 75% für 45 Minuten erwärmt. Das erwärmte Bad wurde entfernt, THF (28 ml) wurde hinzugefügt und die Lösung wurde auf -7°C

gekühlt. Die Mischung wurde mit einer -10°C Lösung von Trimethylsulfoniummethylsulfat (7,2 g, 38,3 mmol) behandelt in DMSO (15 ml) und THF (10 ml) wurde hinzugefügt, gefolgt durch eine Aufschlammung von Beispiel 37F (5,7 g, 27,0 mmol) in DMSO (15 ml) und THF (15 ml). Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt, die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 70 Minuten gerührt und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 97,5:2,5 Dichlormethan/Ethanol gereinigt, um 3,9 g (64%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 226 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.20 (d, 1H).

Beispiel 84B

3-Chlor-4-(methylamino)benzonitril

[0328] Eine Mischung von 3-Chlor-4-fluorbenzonitril (5,2 g, 33 mmol), THF (55 ml) und 40% Methylamin in Wasser (25 ml, 290 mmol) in einer verschlossenen Tube wurde auf 65°C für 1,5 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Der resultierende Feststoff wurde getrocknet für ungefähr 16 Stunden unter Hochvakuum in der Anwesenheit von P_2O_5 getrocknet, um 6,3 g (95%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 184, 186 (M + H + NH_3)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.72 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.52 (br q, 1H), 2.80 (d, 3H).

Beispiel 84C

3'-Methoxy-6-(methylamino)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0329] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 84B für 3-Chlor-4-methylbenzonitril in Beispiel 31A und Erwärmen der Reaktion auf 55°C für 16 Stunden. Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:1 Hexanen/Ethylacetat lieferte das gewünschte Produkt.

MS (DCI/ NH_3) m/z 256 (M + H + NH_3)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.74 (br q, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (d, 3H).

Beispiel 84D

6-((2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethyl)(methylamino)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0330] Eine Lösung von Beispiel 84C (3,5 g, 14,9 mmol) in DMF (35 ml) wurde mit 95% NaH (0,42 g, 16,7 mmol) behandelt, bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt, mit einer Lösung von Beispiel 84A (2,8 g, 12,6 mmol) in DMF (10 ml) behandelt, und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde in Wasser gegossen und filtriert. Der Feststoff wurde für 16 Stunden unter Hochvakuum in der Anwesenheit von P_2O_5 getrocknet, dann durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 97:3:0,5 dann 93:7:1 Ethylacetat/Ethanol/konzentriertem NH_4OH gereinigt, um 2,1 g (36%) der freien Base zu liefern. Das Hydrochloridsalz wurde hergestellt wie beschrieben in Beispiel 55E.

MS (APCI) m/z 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 1.85\text{H}_2\text{O}$: C, 63.06; H, 5.61; N, 13.13. Found: C, 62.99; H, 5.47; N, 13.45.

Beispiel 85

6-((2-(4-Cyanophenyl)-2-fluor-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethyl)(methylamino)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0331] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 84D für Beispiel 55E in Beispiel 56.

MS (ESI) m/z 466 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.60 (d, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O} \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$: C, 64.67; H, 5.23; N, 13.47. Found: C, 64.64; H, 5.00; N, 13.30.

Beispiel 86

6-((2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethyl)(methylamino)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3- carbonitril

Beispiel 86A

6-(Methylamino)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0332] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 84B für 3-Chlor-4-methylbenzonitril und 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure für 3-Methoxyphenylboronsäure in Beispiel 31A und Erwärmen der Reaktion auf 55°C für 16 Stunden. Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 4:1 Hexanen/Ethylacetat lieferte das gewünschte Produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 310 (M + H + NH₃)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.54 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.39 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H).

Beispiel 86B

6-((2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethyl)(methylamino)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0333] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 86A für Beispiel 84C in Beispiel 84D.

MS (ESI) m/z 518 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₈H₂₃ClF₃N₅O₂·0.90H₂O: C, 58.98; H, 4.38; N, 12.25. Found: C, 58.99; H, 4.36; N, 12.40.

Beispiel 87

5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy) methyl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid

Beispiel 87A

Methyl 5-Cyano-2-methylbenzoat

[0334] Eine Lösung von 3-Chlor-4-methylbenzonitril (25,0 g, 0,165 mol) in Methanol (250 ml) in einem Stahlreaktionsgefäß wurde mit Lithiumcarbonat (13,4 g, 0,182 mol) und PdCl₂·dppf (6,75 g) behandelt. Das Gefäß wurde mit Stickstoff gespült, verschlossen und auf 140°C bei 400 psi für 17 Stunden erwärmt, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde mit Ethylacetat behandelt, mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 95:5 bis 85:15 Hexanen/Ethylacetat gereinigt, um 14,4 g (50%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 193.0 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

Beispiel 87B

Methyl 2-(Brommethyl)-5-cyanobenzoat

[0335] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 87A für Beispiel 31A in Beispiel 31B.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

Beispiel 87C

Methyl 5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methoxy)methyl)benzoat

[0336] Eine Mischung von Beispiel 87B (0,100 g, 0,394 mmol) und Beispiel 1B (0,101 g, 0,472 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit einem heißen Gummi erwärmt, bis eine klare Lösung entstand, mit Silber (I) Oxid (0,365 g, 1,58 mmol) behandelt, in Aluminiumfolie eingewickelt und bei Raumtemperatur für zwei Tage gerührt.

Der Feststoff wurde durch Diatomeenerde (Celite®) filtriert, konzentriert und durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:0,2:0,02 bis 10:1:0,1 Ethylacetat/Methanol/NH₄OH gereinigt, um 78,5 mg (52%) des gewünschten Produkts als eine pinke Form zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 387.1 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.01 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

Beispiel 87D

5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)benzamid

[0337] Eine Lösung von 2-Amino-4-picolin (112 mg, 1,04 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1,5 ml) bei 0°C wurde mit 1M (CH₃)₂AlCl in Hexanen (1,0 ml, 1,04 mmol) behandelt, bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt, mit einer Lösung von Beispiel 87C (40,0 mg, 0,104 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1,5 ml) behandelt, auf 75°C für ungefähr 18 Stunden erwärmt, gekühlt, mit Dichlormethan und Wasser verdünnt und für 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde durch Diatomeenerde (Celite) filtriert, mit gesättigtem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde unter Verwendung von Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 10:0,2:0,02 bis 10:1:0,1 Ethylacetat/Methanol/NH₄OH gereinigt, um 38 mg (79%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (HR-FAB): calculated: 463.1882 (M + H)⁺; observed: 463.1883 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54–7.45 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 6.97–6.94 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.84 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Beispiel 88

N-(3-Chlorphenyl)-5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)benzamid

Beispiel 88A

5-Cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)benzoesäure

[0338] Eine Lösung von Beispiel 87C (0,426 g, 1,10 mmol) in THF/Methanol (12 ml/4 ml) bei 0°C wurde mit einer Lösung von LiOH·H₂O (0,139 g, 3,30 mmol) in Wasser (1 ml) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt, für ungefähr 18 Stunden gerührt und konzentriert. Das Konzentrat wurde in Wasser und Ethylacetat verdünnt und die wässrige Schicht wurde auf einen pH 5 mit 1N HCl eingestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert, um das Hydrochloridsalz zu liefern. Das Konzentrat (0,349 g, 78%) wurde direkt ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.11 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81–7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (q, 2H), 3.37 (s, 3H).

Beispiel 88B

N-(3-Chlorphenyl)-5-cyano-2-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)benzamid

[0339] Eine Lösung von Beispiel 88A (25,0 mg, 0,0611 mmol) in DMF (1,5 ml) wurde mit 3-Chloranilin (9,7 µl, 0,0917 mmol), EDC (17,6 mg, 0,0917 mmol), HOBT (12,4 mg, 0,0917) und Diisopropylethylamin (31,9 µl, 0,183 mmol) behandelt, bei Raumtemperatur für ungefähr 24 Stunden gerührt und mit Ethylacetat und gesättigtem NH₄Cl verdünnt. Nach dem Trennen wurde die organische Phase mit gesättigtem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Flashchromatographie gereinigt, unter Elution mit Ethylacetat/Methanol/NH₄OH (10:0,2:0,02 bis 1=1:0,1), um 14,0 mg (48%) des gewünschten Produkts als einen gebrochen weißen Feststoff zu liefern.

MS (ESI) m/z 482.0 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 2H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.76 (q, 2H), 3.28 (s, 3H).

Beispiel 89

5-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-6-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridin-2-carbonitril

Beispiel 89A

2-Brom-3-methylpyridin 1-Oxid

[0340] Eine Lösung von 2-Brom-3-methylpyridin (10,0 ml, 0,0898 mol) in Dichlormethan (150 ml) bei 0° wurde mit mCPBa (~77%, 22,1 g, 0,0987) in drei äquivalenten Anteilen behandelt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 18 Stunden gerührt, auf 0°C gekühlt und mit 1N NaOH (50 ml) behandelt. Die organische Phase wurde mit 1N NaOH und gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit Ethylacetat und 9:1 Ethylacetat/Methanol gereinigt, um 7,83 g (47%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/NH₃) m/z 187.9 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Beispiel 89B

6-Brom-5-methylpyridin-2-carbonitril

[0341] Eine Lösung von Beispiel 89A (36,4 g, 0,194 mol) in 1,2-Dichlorethan (480 ml) wurde mit Trimethylsilylcyanid (31,4 ml, 0,252 mol) und Dimethylcarbamyldichlorid (23,4 ml, 0,252 mol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C für 5 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und für ungefähr 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit 10% NaHCO₃ Lösung behandelt, für 10 Minuten gerührt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden (MgSO₄) getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde rekristallisiert aus Ethylacetat dreimal, um 17,7 g des gewünschten Produkts zu liefern, gemischt mit dem Biscyanonebenprodukt in einem 2,7:1 Verhältnis. Die Mischung wurde direkt ohne Reinigung verwendet.

Beispiel 89C

6-Brom-5-(brommethyl)pyridin-2-carbonitril

[0342] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung mit dem Biscyanobyprodukt beschrieben in Beispiel 89B durch Substituieren mit Beispiel 89B für Beispiel 31A in Beispiel 31B. Die Mischung wurde direkt ohne Reinigung verwendet.

Beispiel 89D

6-Brom-5-(((4-cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)pyridin-2-carbonitril

[0343] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie eine Mischung mit dem Biscyanobyprodukt beschrieben in Beispiel 89B durch Substituieren mit Beispiel 89C für Beispiel 87B in Beispiel 87C. Die Mischung wurde direkt ohne Reinigung verwendet.

Beispiel 89E

2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-5-ylboronsäure

[0344] Eine Lösung von 5-Brom-2,2-difluorbenzodioxol (1,18 g, 4,97 mmol) in wasserfreiem Diethylether (8 ml) bei -78°C wurde mit 2,5M n-BuLi in Hexan (2,4 ml, 5,97 mmol) behandelt, für 1 Stunde gerührt und mit Triisopropylborat (1,5 ml, 6,46 mmol) behandelt. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für ungefähr 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem NH₄Cl/10% HCl abgelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde direkt ohne weitere Reinigung verwendet. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.26–7.11 (m, 3H).

Beispiel 89F

5-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-6-(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridin-2-carbonitril

[0345] Eine Lösung von Beispiel 89D (45,0 mg) in Toluol (1,8 ml) und Ethanol (1,8 ml) wurde mit Beispiel 89E (44,4 mg, 2 Äquivalente), Na₂CO₃ (25,6 mg, 2,2 Äquivalente) und Pd(PPh₃)₄ (6,4 mg, 0,05 Äquivalente) behandelt. Die Mischung wurde auf 50°C in einem bedeckten Glasfläschchen für ungefähr 18 Stunden erwärmt und konzentriert. Das Konzentrat wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO₃ aufgeteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch präparative HPLC gereinigt, um 23 mg des gewünschten Produkts als die Bis-Trifluoracetatsalz (Dynamx C18 (5 µm, 21,4 × 250 mm) Säule zu liefern, die bei einem erhaltenden Rainin Dynamax Lösungsmittel Fördersystem mit einem Dynamax UV-D II Detektor verwendet wurde. Das Lösungsmittelsystem verwendet ein 20% bis 100% Acetonitril/Wasser, enthaltend 0,1% TFA linearer Gradient. Die Elutionsgeschwindigkeit war 10 ml/Min. Und die UV Detektionswellenlänge war im Set 254 nm).

MS (HR-FAB) m/z calculated: 486.1378 (M + H)⁺; observed: 486.1395 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 90

5-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-6-(3,5-difluorphenyl)pyridin-2-carbonitril

[0346] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt wie das bis-Trifluoracetatsalz durch Substituieren mit 3,5-Difluorphenylboronsäure für Beispiel 89E in Beispiel 89F.

MS (HR-FAB) m/z calculated: 442.1479 (M + H)⁺; observed: 442.1471 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.90 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14–7.08 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.74 (s, 3H); Anal. calcd. C, 52.03, H, 2.85, N, 10.46; observed: C, 52.82, H, 2.98, N, 10.60.

Beispiel 91

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-oxo-1-propyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzonitril

Beispiel 91A

3-Jod-4-methylbenzonitril

[0347] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 4-Amino-2-chlorbenzonitril mit 2-Amino-3-methylbenzonitril, folgend dem Verfahren in Beispiel 54A.

MS (DCI/NH₃) m/z 261 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.32 (d, Hz), 2.50 (s, 3H).

Beispiel 91B

4-(Brommethyl)-3-jodbenzonitril

[0348] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 91A für Beispiel 31A in Beispiel 31B.

MS (DCI/NH₃) m/z 338.8 (M + NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.143 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.57 (s, 2H).

Beispiel 91C

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-jodbenzonitril

[0349] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit Beispiel 91B für Beispiel 87B in Beispiel 87C.

MS (DCI/NH₃) m/z 455.0 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 7.71–7.67 (m, 3H), 7.56 (t, 3H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.55 (q, 2H), 3.41 (s, 3H).

Beispiel 91D

6-Fluorpyridin-3-ylboronsäure

[0350] Das gewünschte Produkt wurde hergestellt durch Substituieren mit 5-Brom-2-fluorpyridin für 5-Brom-2,2-difluorbenzodioxol in Beispiel 89E. Das rohe Produkt wurde direkt ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 91E

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-fluorpyridin-3-yl)benzonnitril

[0351] Eine Lösung von Beispiel 91C (0,385 g, 0,848 mmol) in Toluol (7,5 ml) und Ethanol (7,5 ml) wurde mit Beispiel 91D (0,239 g, 1,70 mmol) Na_2CO_3 (0,198 g, 1,87 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49,0 mg) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C in einem Druckgefäß für ungefähr 18 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde konzentriert und das Konzentrat wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem NaHCO_3 aufgeteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie mit 10:0,2:0,02 bis 10:1:0,1 Ethylacetat/Methanol/ NH_4OH gereinigt, um 0,246 g (69%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (DCI/ NH_3) m/z 424.1 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl_3) δ 8.17 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.42–7.39 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.30 (s, 3H).

Beispiel 91F

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzonnitril

[0352] Eine Mischung von Beispiel 91E (0,230 g, 0,543 mmol) in Essigsäure (28 ml) und Wasser (7 ml) wurde bei 90°C für 3 Tage erwärmt und konzentriert. Das Konzentrat wurde lyophilisiert, um 0,251 g (96%) des gewünschten Essigsäuresalzes zu liefern. Das Konzentrat wurde in Dichlormethan aufgelöst und mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert, um 0,109 g des gewünschten Produkts zu liefern. Das rohe Produkt wurde direkt ohne weitere Reinigung verwendet.

MS (DCI/ NH_3) m/z 422.1 (M + H)⁺ (data for acetic acid salt); ¹H NMR (CD_3OD) δ (data for free base) 7.78–7.71 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.57 (q, 2H), 3.45 (s, 3H).

Beispiel 91G

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-oxo-1-propyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)benzonnitril

[0353] Eine Lösung von Beispiel 91F (27,3 mg, 0,0648 mmol) in DMF (2 ml) bei 0°C wurde mit NaH (60%, 3,1 mg, 0,0777 mmol) behandelt, für 15 Minuten gerührt und mit n-Propylbromid (11,8 μl , 0,130 mmol) behandelt. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für ungefähr 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigtem NH_4Cl abgelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie mit 10:0,2:0,02 bis 10:1:0,0,1 Ethylacetat/Methanol/ NH_4OH gereinigt, um 10,5 mg (35%) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (HR-FAB) m/z calculated: 464.2087 (M + H)⁺; observed: 464.2078 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl_3) δ : 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47–7.44 (m, 3H), 7.26–7.24 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.60–6.58 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.80–1.74 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Beispiel 92

4-(((4-Cyanophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methoxy)methyl)-3-(6-propoxyppyridin-3-yl)benzonnitril

[0354] Das gewünschte Produkt (6,5 mg, 22%) wurde isoliert aus der Mischung gebildet in Beispiel 91G.

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H), 7.70–7.63 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.46–7.38 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.49 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Beispiel 93

6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

Beispiel 93A

(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl (4-cyanophenyl)(oso) acetat

[0355] Eine Mischung von Ethyl (4-Cyanophenyl)(oxo)acetat (35,2 g, 173 mmol), (1R, 2S, 5R)-(-)-Menthol (41, 0 g, 262 mmol) und Titaniummethoxid (3,6 ml, 17 mmol) wurde auf 80°C unter Vakuum für 60 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde verdünnt mit MTBE (1,5 l), nacheinander mit 10% HCl (2 × 300 ml), gesättigter wässriger NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Silikagel mit 2% Ethylacetat/Hexanen gereinigt, um das gewünschte Produkt (50,0 g, 92% Ertrag) zu liefern.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 5.01 (ddd, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.97 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.83 (d, 3H).

Beispiel 93B

(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl (4-cyanophenyl) (hydroxy)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)acetat

[0356] Eine Mischung von Zinkstaub (9,4 g, 143,7 mmol) in THF (5 ml) wurde mit 1,2-Dibromethan (0,62 ml, 7,2 mmol) behandelt, auf 50°C erwärmt, für 15 Minuten gerührt und auf 30°C gekühlt. Die Mischung wurde mit Chlortrimethylsilan (0,91 ml, 7,2 mmol) behandelt, für 5 Minuten gerührt, unter Rückfluß erhitzt, langsam mit 5-Jod-1-methyl-1H-imidazol (20,0 g, 96,2 mmol) behandelt und unter Rückfluß für 30 Minuten fortgesetzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt und wurde vorzeitig gerührt, der Überschuß von Zink wurde auf dem Boden des Kolben absetzen lassen.

[0357] Eine Lösung von Magnesiumbromiddiethyletherat (10,3 g, 39,9 mmol) und Beispiel 93A (50, 0 g, 79, 8 mmol) in THF (8100 ml) wurde auf -10°C gekühlt und mit einer Lösung von 1-Methyl-5-zinkjod-1H-imidazol von oben in THF (120 ml) über 15 Minuten behandelt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 18 Stunden gerührt, mit gesättigtem NH₄Cl (100 ml) abgelöscht und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (300 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen. Die Reaktionsmischung wurde durch Diatomeenerde (Celite®) filtriert, mit Toluol (250 ml) behandelt, bei einer Badtemperatur von 60°C konzentriert. Der Mischung wurde erlaubt für 18 Stunden zu sitzen und dann filtriert zu werden. Der Filterkuchen wurde mit Toluol gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet, um 30,0 g (81% potent, 77% Ertrag, 97,4 de) zu liefern.

MS (ACPI) m/e 396 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.02 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.13 (br s, 1H), 4.76 (ddd, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.06 (br d, 1H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.14 (q, 1H), 1.07–0.98 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.94–0.84 (m, 1H), 0.66 (d, 3H), 0.50 (d, 3H).

Beispiel 93C

4-(1,2-Dihydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl)benzonitril

[0358] Eine Mischung von Beispiel 93B (2,15 g, 78% Potenz, 4,24 mmol) in Thf (6,5 ml) wurde mit einer Lösung von 2M LiBH₄ in THF (3,3 ml, 6,1 mmol) behandelt, auf 55°C für 3 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 20% Citronensäure (12 ml) behandelt, auf 50°C für 30 Minuten erwärmt und mit MTBE (2 × 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf einen pH > 10 mit 50% NaOH eingestellt und mit 5:1 THF/Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden konzentriert, mit Citronensäure (1,0 g) behandelt und zu einem Volumen von ungefähr 6 ml konzentriert. Die Lösung wurde auf eine pH > 10 mit 50% NaOH eingestellt, für 2 Stunden gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (2 ml) gewaschen und unter Vakuum mit einer air bleed getrocknet, um 670 mg (61% Potenz, 40% Wirksamkeits-eingestellte Ausbeute) des gewünschten Produkts als ein Enantiomer in hohem Überschuß zu liefern.

MS (ACPI) m/e 244 (M + H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H) 7.55 (s, 1H) 7.54 (d, 2H) 7.18 (s, 1H) 4.00 (d, 1H) 3.89 (d, 1H) 3.30 (s, 3H).

Beispiel 93D

6-Fluoro-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0359] Ein 100 ml 3-Hals-Kolben, ausgestattet mit einem stir bar, einem Kondensator und einem Stickstoffeinlaß, wurde mit Stickstoff gespült und dann befüllt mit 3-Brom-4-fluorbenzonitril (2,507 g, $1,23 \times 10^{-2}$ mol), 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure (2,825 g, $1,23 \times 10^{-2}$ mol, 1,01 Äquivalent), bis(Triphenylphosphin)-palladium(II) Chlorid (2,0 mg, $2,85 \times 10^{-6}$ mol, 0,02 mol%) und Natriumbicarbonat (1,577 g, $1,82 \times 10^{-2}$ mol, 1,5 Äquivalente). Der Kolben wurde dann verdampft und mit Stickstoff drei mal gespült und mit deoxydiertem Toluol (6 ml) und deoxydiertem Wasser (6 ml) befüllt. Die Mischung wurde auf 80°C erwärmt, bis HPLC Analyse das Verschwinden des Arylbromids (weniger als 16 Stunden; HPLC Bedingungen; Eclipse XDB-C8 (4,6 mm × 150 mm), Flußgeschwindigkeit: 1,5 ml/Min.; mobile Phase: 80:20 Wasser (0,1% H₃PO₄)/CH₃CN zu 20:80 in 8 Minuten, gehalten bei 15 Minuten mit der Säule bei 35°C und UV Detektion: 210nm. Retentionszeit für das Produkt ist 8,88 Min., Retentionszeit für Arylbromid ist 6,47 Min., Retentionszeit für überschüssige Boronsäure ist 5,64 Min. und Retentionszeit für gleichgekoppelte Produkte ist 10,58 Minuten) anzeigte. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde durch einen Stopfen von Silika (2,5 g) filtriert und der Silikastopfen wurde mit Toluol (25 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde konzentriert, um das gewünschte Produkt (3,472 g, 92% Potenz, 93% Wirksamkeits-eingestellte Ausbeute) zu liefern.

HRMS (FAB) calcd. for C₁₄H₇F₄NO (M + H)⁺: 282.0542, found 282.0536; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H); ¹³C (CDCl₃) δ 161.9, 149.5, 134.9, 133.5, 131.9, 130.4, 129.5, 121.2 (2), 120.4, 117.8, 117.7, 109.1; IR (KBr) 2230, 1514, 1490, 1265, 1256, 1223, 1210, 1157; Analytical: Pd 6 ppm, B < 30ppm, Na < 1ppm; mp ~ 63.5–64.2°C.

Beispiel 93E

6-((2S)-2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

[0360] Eine Mischung von Beispiel 93C (399 mg, 1,6 mmol) und Beispiel 93D (640 mg, 2,3 mmol) in DMF (4 ml) wurde auf 0°C gekühlt, mit 1M LiHMDS in THF (1,5 ml) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 24 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit 30% Methanol (15 ml) behandelt und die Mischung wurde filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (5 ml) bei 50°C für 20 Minuten gemischt, langsam auf 0°C gekühlt und bei 0°C für 1 Stunde gerührt. Der Feststoff wurde filtriert, mit 1 ml kaltem Ethylacetat gewaschen und bei 45°C unter Vakuum getrocknet, um 250 mg (33% Ertrag, > 98% ee durch HPLC) des gewünschten Produkts zu liefern.

MS (ESI) m/e 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41–7.25 (m, 6H), 7.13 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.17 (s, 3H). (α)_D²⁵ (free base) = -59.616° (c = 10.156 mg/mL, CH₃OH).

Alternatives Verfahren zur Herstellung von Beispiel 93E

Beispiel 93F

3-Brom-4-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)benzonitril

[0361] Eine Suspension von Beispiel 93C (1,19 g, 4,9 mmol), 4-Fluor-3-brombenzonitril (1,50 g, 7,5 mmol), DMAP (0,12 g, 1 mmol) und Kaliumcarbonat (5,00 g, 36 mmol) in DMSO (13 ml) bei Raumtemperatur wurde für 16 Stunden gerührt, mit Wasser (20 ml) abgelöscht, mit Ethylacetat (70 ml) behandelt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser gewaschen und bei 40°C unter Vakuum getrocknet, um 1,50 g (72% Ertrag; HPLC Reinheit 95,6%) des gewünschten Produkts zu liefern.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, 1H), 7.84–7.80 (m, 3H), 7.61–7.58 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.19 (s, 3H).

Beispiel 93E

6-((2S)-2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril

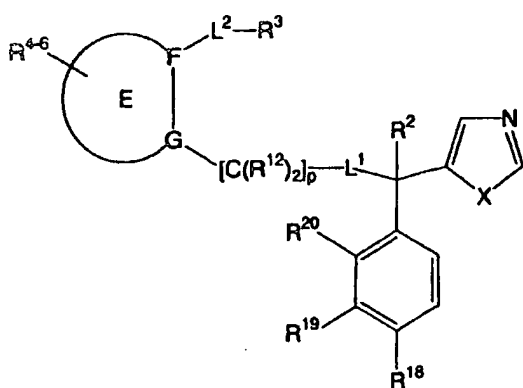
[0362] Ein 50 ml 3-Hals-Kolben, ausgestattet mit einem Rührfisch, einem Kondensator und einem Stickstoffein-

inlaß, wurde mit Stickstoff gespült und dann befüllt mit Beispiel 93D (506,6 mg, 1,2 mmol), 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure (396,4 mg, 1,73 mmol, 1,4 Äquivalent), bis(Triphenylphosphin)-palladium(II) Chlorid (40,0 mg, $5,77 \times 10^{-5}$ mol, 4,8 mol%) und Kaliumfluorid (216,2 mg, 3,72 mmol, 3,1 Äquivalent). Der Kolben wurde dann evakuiert und drei mal mit Stickstoff gespült und mit desoxidiertem THF (5 ml) und desoxidiertem Ethanol (5 ml) befüllt. Schnelles Rühren wurde fortgesetzt, während die Mischung unter einer Stickstoffatmosphäre gehalten wurde. Die Mischung wurde auf 80°C erwärmt, bis HPLC Analyse das Verschwinden des Arylbromids (weniger als 4 Stunden) anzeigte. Der Assayertrag war 89% von dem gewünschte Produkt.

[0363] Es wird für jemanden, der im Fachgebiet bewandert ist, offensichtlich sein, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die vorhergehenden veranschaulichenden Beispiele begrenzt ist, und dass sie in andere spezifische Formen eingeschlossen sein kann ohne von ihren wesentlichen Merkmalen abzuweichen. Es ist daher gewünscht, dass die Beispiele in allen Hinsichten als veranschaulichend und nicht als einschränkend erachtet werden, wobei auf die angehängten Ansprüche Bezug genommen wird eher als auf die vorhergehenden Beispiele, und alle Änderungen, die innerhalb der Bedeutung und des Äquivalenzbereichs der Ansprüche liegen, die deshalb darin eingeschlossen sein sollen.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der Formel (I)



(I),

oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, worin

E ein fünf-, sechs- oder sieben-gliedriger aromatischer oder nicht aromatischer carbocyclischer Ring ist, worin von null bis drei Kohlenstoffatome ersetzt sind durch Stickstoff;

F und G sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus C und N; unter der Bedingung, daß wenn eins von F und G N ist, das andere C ist;

L¹ und L² sind unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, C₂ Alkenylen, C₂-Alkinylen, O, NR⁹, C(O), S, S(O), SO₂, SO₂NR⁹, NR⁹SO₂, C(O)NR⁹, NR⁹C(O) und CO₂;

X ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus S und NR⁷;

R² ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy, Alkyl, Amino, Aminoalkyl, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halo, Haloalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus) alkyl, Hydroxy und Hydroxyalkyl;

R³ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heterocyclus und Cycloalkyl;

R⁴⁻⁶ sind jeweils unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, NR⁹C(O), C(O)NR⁹, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Arylsulfonyl, Azido, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo und Thio(oxo);

R⁷ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl und Trialkylsilyl;

R⁹ ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxyalkyl, Alkyl, Amidoalkyl, Aminoalkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Carboxyalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxyalkyl und einer Stickstoffschutzgruppe;

jedes R¹² ist unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkoxy, Alkyl, Amino, Halo und Hydroxy;

R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ sind jeweils unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Cyano und Halo;

und

p ist 0, 1, 2, 3 oder 4;

worin

Alkenyl eine monovalente gerade- oder verzweigt-kettige Gruppe von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen ist, enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung;

Alkynyl ist eine monovalente gerade- oder verzweigt-kettige Gruppe von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, enthaltend mindestens eine Dreifachbindung;

Amido alleine oder als Teil einer anderen Gruppe ist eine Aminogruppe, gebunden an den molekularen Stammmantel durch eine Carbonylgruppe;

Amino alleine oder als Teil einer anderen Gruppe ist $-NR^{10}R^{11}$, worin R^{10} und R^{11} unabhängig gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkanoyl, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Aryl, Arylalkyl und einer Stickstoffschutzgruppe, worin das Aryl und der Arylteil von dem Arylalkyl weiter wahlweise substituiert sein können mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkanoyl, Alkyl, Cyano, Halo, Hydroxy und Nitro;

Aryl alleine oder als Teil einer anderen Gruppe ist ein monocyclisches Ringsystem, oder ein bicyclisches oder ein tricyclisch-ankondensiertes Ringsystem, worin einer oder mehrere der ankondensierten Ringe aromatisch sind und das Aryl wahlweise substituiert sein kann mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Arylalkyl, Aryloxy, Arylsulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Heterocyclus, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl, Thio(oxo) und einer zusätzlichen Arylgruppe; worin die zusätzliche Arylgruppe, der Arylteil von Arylalkyl, der Arylteil von Aryloxy, der Arylteil von Arylsulfonyl, der Heterocyclus, und der Heterocyclusteil von (Heterocyclus)alkyl weiter wahlweise substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl und Thio(oxo);

Cycloalkyl alleine oder als Teil einer anderen Gruppe ist ein nicht aromatisches cyclisches Ringsystem, welches drei bis acht Kohlenstoffatome hat, worin jeder fünf-gliedrige Ring null bis eine Doppelbindung hat, jeder sechs-gliedrige Ring hat null bis zwei Doppelbindungen und jeder sieben- und acht-gliedrige Ring hat null bis drei Doppelbindungen, worin das Cycloalkyl wahlweise substituiert sein kann mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkanoyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Amino, Aminoalkyl, Carbonyloxy, Cyano, Cyanoalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl und Thio (oxo); und

Heterocyclus alleine oder als Teil einer anderen Gruppe ist ein fünf-, sechs- oder sieben-gliedriger Ring, enthaltend ein, zwei oder drei Heteroatome unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, worin der fünf-gliedrige Ring null bis zwei Doppelbindungen hat und der sechs- und sieben-gliedrige Ring hat null, bis drei Doppelbindungen, oder eine bicyclische Gruppe, in welcher der heterocyclische Ring ankondensiert ist an eine Arylgruppe oder einen anderen Heterocyclus, worin der Heterocyclus wahlweise substituiert sein kann mit einem, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Arylsulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, (Heterocyclus)alkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl, Thio(oxo) und einer zusätzlichen heterocyclischen Gruppe; worin die zusätzliche heterocyclische Gruppe, der heterocyclische Teil von (Heterocyclus)alkyl, das Aryl, der Arylteil von Arylalkyl, der Arylteil von Aryloxy und der Arylteil von Arylsulfonyl wahlweise weiter substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Substituenten unabhängig gewählt aus der Gruppe bestehend aus $NR^9C(O)$, $C(O)NR^9$, Alkanoyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkynyl, Amido, Amino, Aminoalkyl, Aminosulfonyl, Azido, Carbonyloxy, Carboxy, Cyano, Cyanoalkyl, Cycloalkyl, Formyl, Halo, Haloalkoxy, Haloalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Nitroalkyl, Oxo, Thioalkoxy, Thioalkoxyalkyl und Thio(oxo).

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

E Phenyl ist;

L^1 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus O und C_2 -Alkinylen;

L^2 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, NR^9SO_2 und $C(O)NR^9$;

worin jede Gruppe mit ihrem linken Ende gebunden an F und mit ihrem rechten Enden gebunden an R^3 gezeichnet ist;

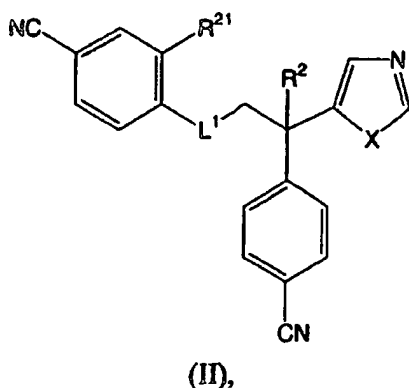
X ist NR^7 ;

R^2 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Hydroxy;

R^3 ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heterocyclus;

R^{12} ist Wasserstoff; und
p ist 0 oder 1.

3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel (II)



oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, worin
 L^1 , X und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind; und
 R^{21} ist gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heterocyclus.

4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 3 worin
 L^1 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NR^9 und O;
X gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NR^7 und S; und
 R^2 gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Amino, Halo und Hydroxy.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4, worin
 L^1 O ist;
X NR^7 ist;
 R^2 Hydroxy ist; und
 R^{21} Aryl ist.

6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 5, gewählt aus der Gruppe bestehend aus
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-methoxy-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',4'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-4'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3',5'-difluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
3',4'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
3',5'-Dichlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
6-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3'-fluor-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
3'-Chlor-6-(2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril;
4-(2-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-3-(1-naphthyl)benzonitril; und
(S)-6-(2-4-Cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) ethoxy)-4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-3-carbonitril.

7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung von Anspruch 1 oder 2 umfaßt, oder ein therapeutisch verträgliches Salz davon, in Kombination mit einem therapeutisch verträglichem Träger.

8. Verwendung einer Verbindung von Anspruch 1 oder 2 oder eines therapeutisch verträgliches Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Hemmung von Farnesyltransferase in einem Patienten, bei dem anerkannt wird dass er einer solchen Behandlung bedarf, durch Verabreichen einer therapeutisch verträglichen Menge an den Patienten.

9. Verwendung einer Verbindung von Anspruch 1 oder 2 oder eines therapeutisch verträgliches Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs in einem Patienten, bei dem anerkannt wird

dass er einer solchen Behandlung bedarf, durch Verabreichen einer therapeutisch verträglichen Menge an den Patienten.

10. Eine Verbindung von Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung als ein therapeutischer Wirkstoff.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen