

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/045366 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 271/10 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009722

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2006 (09.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 050 377.2
21. Oktober 2005 (21.10.2005) DE

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

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTEL, Stephan
[DE/DE]; Zu den Birken 26, 51515 Kürten (DE). HAHN,
Michael [DE/DE]; Tönniesbrucher Feld 28, 40764 Lan-
genfeld (DE). MORADI, Wahed, Ahmed [DE/DE];
Maria-Merian-Str. 7, 40789 Monheim (DE). MÜNTER,
Klaus [DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE).
RÖLLE, Thomas [DE/DE]; Neuenkamp 60, 51381
Leverkusen (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE];
Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). SCHLEM-
MER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113
Wuppertal (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Schwarzer
Weg 251, 42117 Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH CARBOXYL ISOSTERE GROUPS AND THEIR USE FOR THE TREAT-
MENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN MIT CARBOXYL-ISOSTEREN GRUPPEN UND IHRE VER-
WENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The present application relates to new heterocyclic compounds, methods for preparing the same, their use for the
treatment and/or prevention of diseases, and their use for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in
particular for treating and/or preventing cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung,
ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln
zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrän-
kungen.



WO 2007/045366 A1

HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN MIT CARBOXYL-ISOSTEREN GRUPPEN UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch Kohlenmonoxid (CO) ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1, Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Br. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], Fettsäuren [Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279],
10 Diphenyliodonium-hexafluorophosphat [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], Isoliquiritigenin [Yu et al., *Br. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587], sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

Die vorstehend beschriebenen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich
15 daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung [Gerzer et al., *FEBS Lett.* 132 (1981), 71] oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt [z.B. YC-1, Hoenicka et al., *J. Mol. Med.* 77 (1999) 14; oder die in WO 98/16223, WO 98/16507 und
20 WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate].

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z.B. von Arachidonsäure, Prostaglandin-Endoperoxiden und Fettsäure-Hydroperoxiden auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden [vgl. z.B. Hoenicka et al., *J. Mol. Med.* 77 (1999), 14].

25 Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben [Ignarro et al., *Adv. Pharmacol.* 26 (1994), 35]. Allerdings kann Protoporphyrin IX als
30 Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tat-

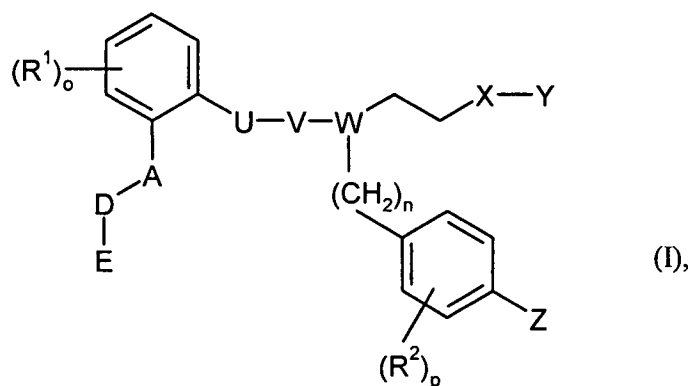
sache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird [Mülsch et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 355, R47].

Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu aktivieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Aktivatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Aktivatoren am Häm-haltigen Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Aktivatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3-a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.

In EP 0 341 551-A1 werden Alkensäure-Derivate als Leukotrien-Antagonisten für die Behandlung von Erkrankungen des Kreislauf- und Atmungssystems offenbart. In WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 werden Dicarbonsäure- bzw. Aminodicarbonsäure-Derivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschrieben. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften Nachteile aufweisen, wie insbesondere eine geringe Bioverfügbarkeit und/oder eine nur kurze Wirkdauer nach oraler Gabe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer Verbindungen, welche als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, jedoch nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



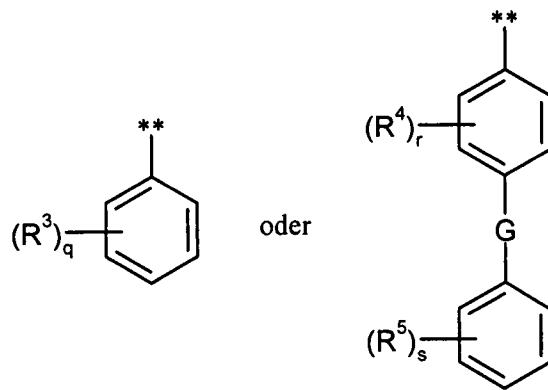
in welcher

U, V und W zusammen eine Gruppe der Formel $^*\text{-CH=CH-CH<}$, $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH<}$ oder $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N<}$ bilden, worin * die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

A für O oder CH_2 steht,

5 D für eine Bindung oder für $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -Alkandiyl, $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ -Alkendiyl oder $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ -Alkindiyl, welche jeweils ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, steht,

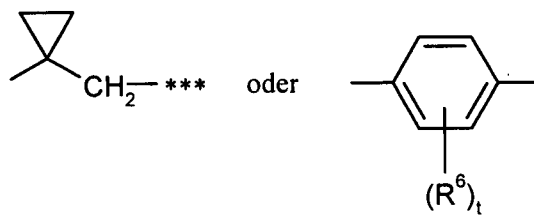
E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D und

G eine Bindung, CH_2 , $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder -CH=CH- bedeutet,

10 X für $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder eine Gruppe der Formel

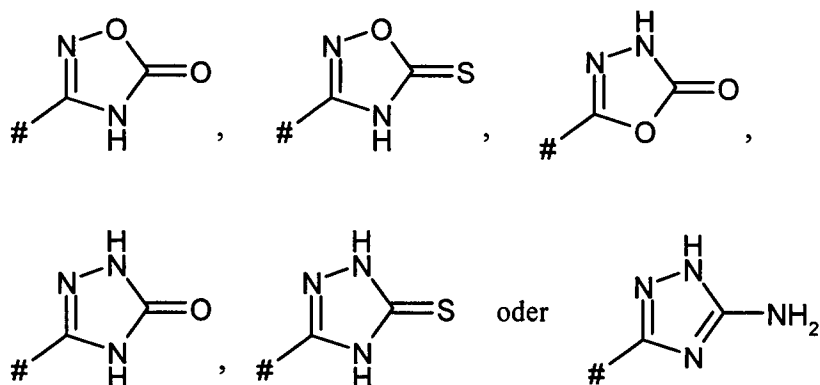


steht, worin *** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe Y bedeutet,

Y für Carboxyl

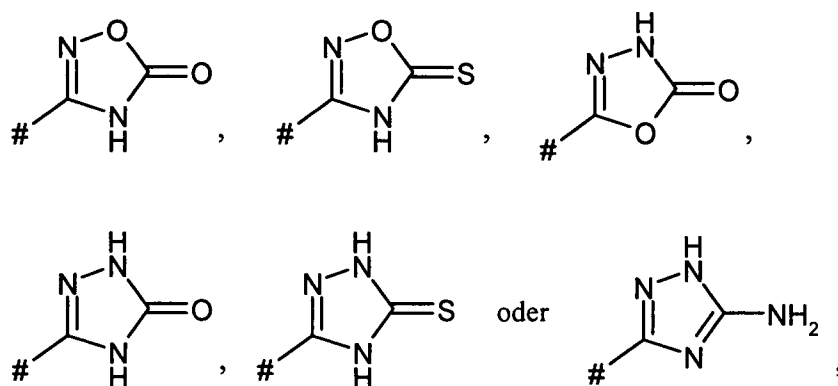
und

15 Z für eine Gruppe der Formel



oder

Y für eine Gruppe der Formel



5 worin # die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet,

und

Z für Carboxyl stehen,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethoxy, Cyano und Nitro stehen,

und

o, p, q, r, s und t unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen,

15 wobei für den Fall, dass R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 oder R^6 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

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

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

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

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

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

5 Hydrate bevorzugt.

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

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

(C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien
15 genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, *iso*-Butyl, *sec.*-Butyl, *tert.*-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C₁-C₇)-Alkandiy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten divalenten Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger Alkandiyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylen, 1,2-
20 Ethylen, Ethan-1,1-diyl, 1,3-Propylen, Propan-1,1-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, 1,4-Butylen, Butan-1,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,3-diyl, Pentan-1,5-diyl, Pentan-2,4-diyl, 3-Methylpentan-2,4-diyl und Hexan-1,6-diyl.

(C₂-C₇)-Alkendiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten divalenten Alkenylrest mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Doppelbindungen. Bevorzugt ist
25 ein geradkettiger Alkendiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und bis zu 2 Doppelbindungen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethen-1,1-diyl, Ethen-1,2-diyl, Propen-1,1-diyl, Propen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, But-1-en-1,4-diyl, But-1-en-1,3-diyl, But-2-en-1,4-diyl, Buta-1,3-dien-1,4-diyl, Pent-2-en-1,5-diyl, Hex-3-en-1,6-diyl und Hexa-2,4-dien-1,6-diyl.

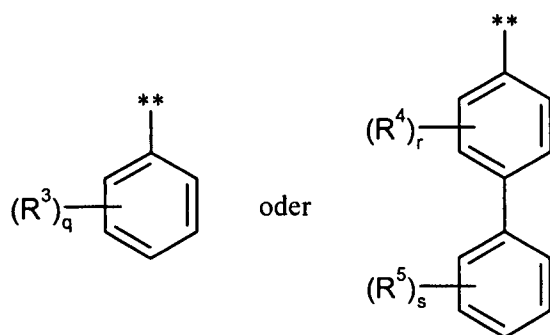
(C₂-C₇)-Alkindiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten divalenten Alkinyrest mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und bis 3 Dreifachbindungen. Bevorzugt ist
30 ein geradkettiger Alkindiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und bis zu 2 Dreifachbindungen.

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, But-1-in-1,4-diyl, But-1-in-1,3-diyl, But-2-in-1,4-diyl, Pent-2-in-1,5-diyl, Pent-2-in-1,4-diyl und Hex-3-in-1,6-diyl.

- (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, *tert.*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

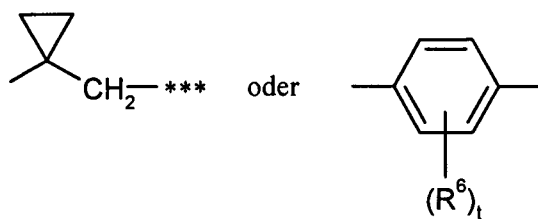
Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

- 10 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.
- 15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher U, V und W zusammen eine Gruppe der Formel $^{*}-CH=CH-CH<$ oder $^{*}-CH_2-CH_2-N<$ bilden, worin * die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,
- A für O steht,
- D für (C₁-C₇)-Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,
- 20 E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

- X für $-CH_2-CH_2-$ oder eine Gruppe der Formel

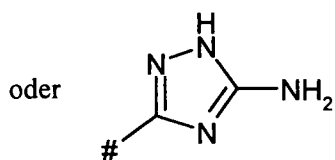
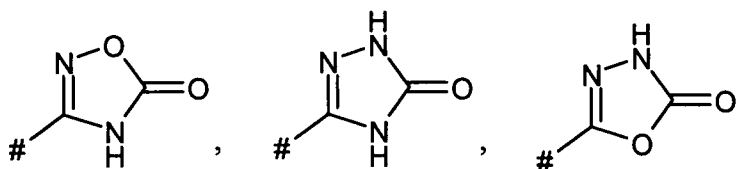


steht, worin $***$ die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe Y bedeutet,

Y für Carboxyl

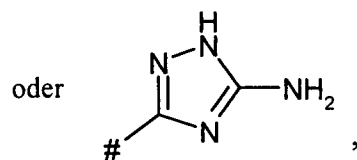
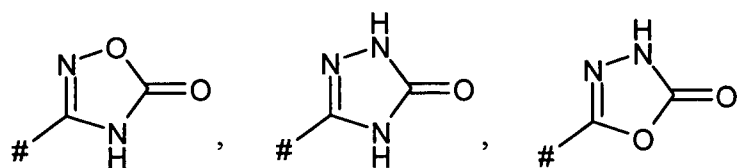
und

5 Z für eine Gruppe der Formel



oder

Y für eine Gruppe der Formel



10 worin $\#$ die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet,

und

Z für Carboxyl stehen,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und Trifluormethoxy stehen,

5 o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

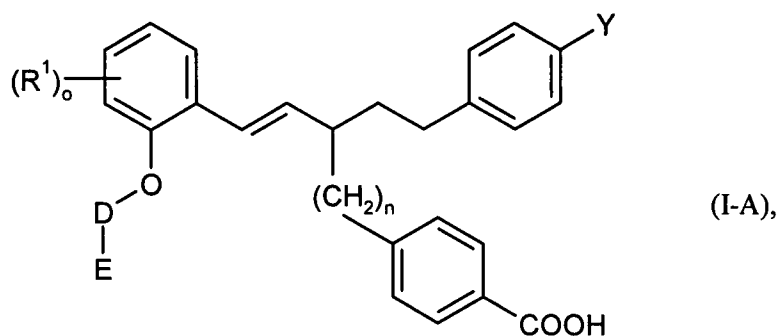
R^2 und R^6 jeweils für Fluor stehen

und

10 p und t unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

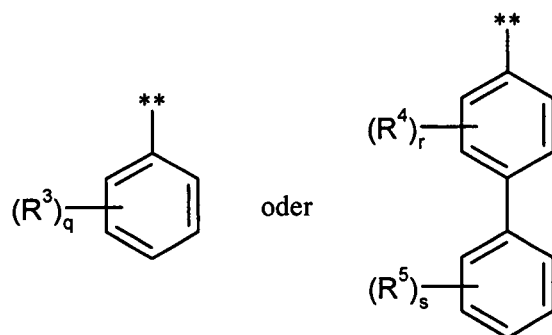
Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

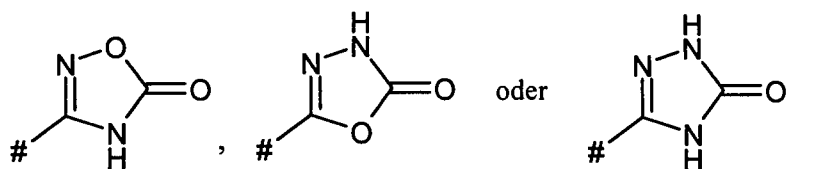
15 D für (C_1-C_7) -Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

Y für eine Gruppe der Formel



5 worin # die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet, steht,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

und

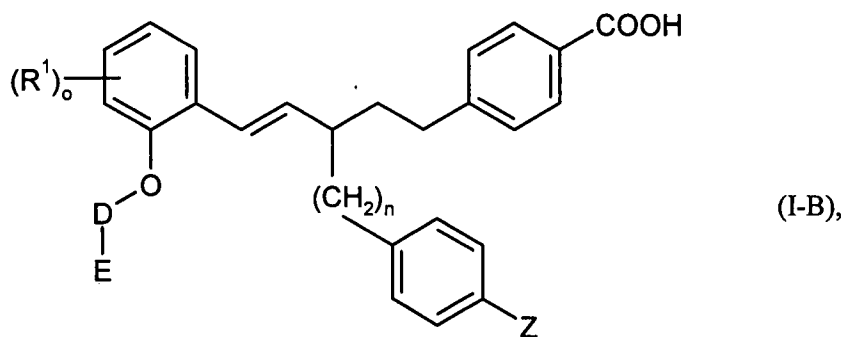
10 o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel

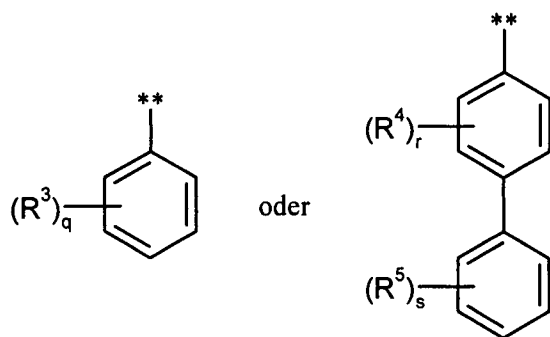
15 (I-B)



in welcher

D für (C₁-C₇)-Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

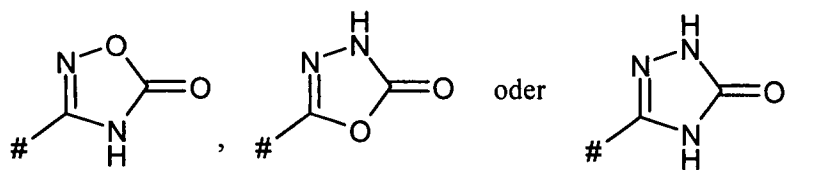
E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



5

steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

Z für eine Gruppe der Formel



worin # die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet, steht,

10 n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R¹, R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

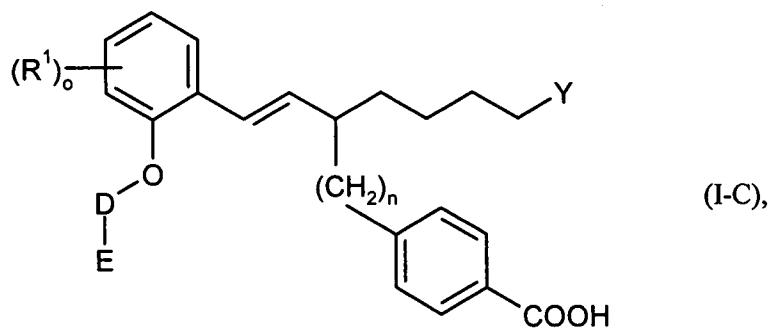
und

o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

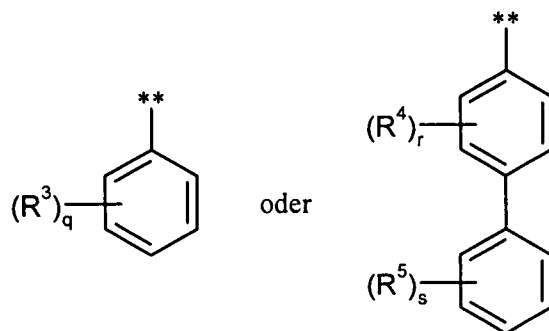
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 5 Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I-C)



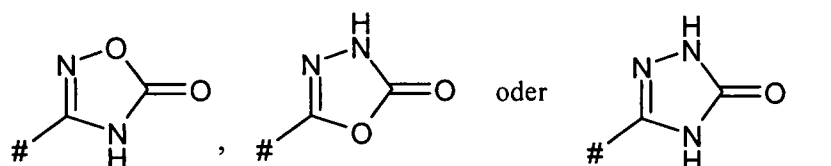
in welcher

- D für (C_1-C_7) -Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,
- 10 E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

- Y für eine Gruppe der Formel



worin # die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet, steht,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

5 und

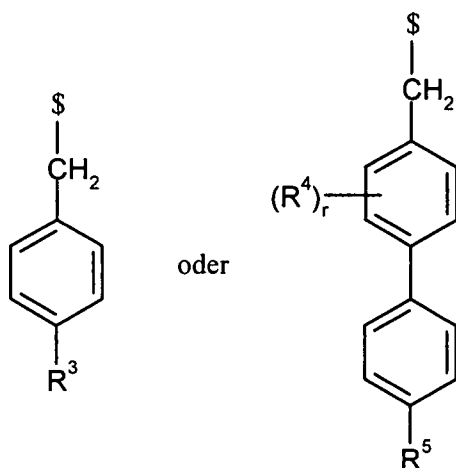
o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B), in welchen

D und E zusammen für n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 5,5,5-Trifluorpentan-1-yl, 6,6,6-Trifluorhexan-1-yl oder für eine Gruppe der Formel



15 stehen, worin \$ die Verknüpfungsstelle mit dem O-Atom und

R^3 und R^5 jeweils *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten,

n für die Zahl 1 steht,

R^1 für Fluor steht,

R^4 für Fluor oder Chlor steht,

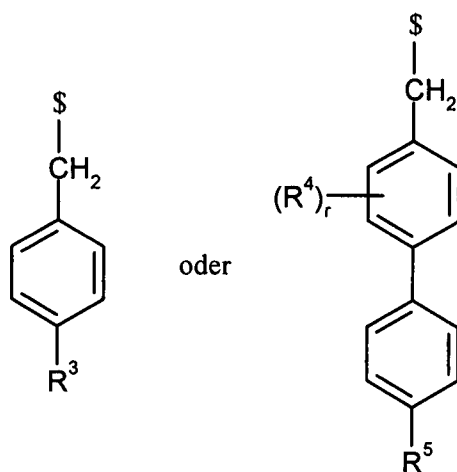
und

o und r unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Insbesondere bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I-C), in welcher

D und E zusammen für n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 5,5,5-Trifluorpentan-1-yl, 6,6,6-Trifluorhexan-1-yl oder für eine Gruppe der Formel



stehen, worin \$ die Verknüpfungsstelle mit dem O-Atom und

R^3 und R^5 jeweils *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Trifluormethoxy bedeuten,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^1 für Fluor steht,

R^4 für Fluor oder Chlor steht,

und

o und r unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,

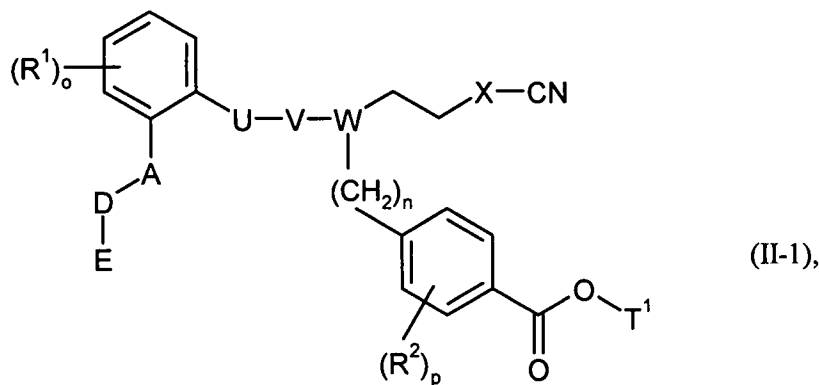
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

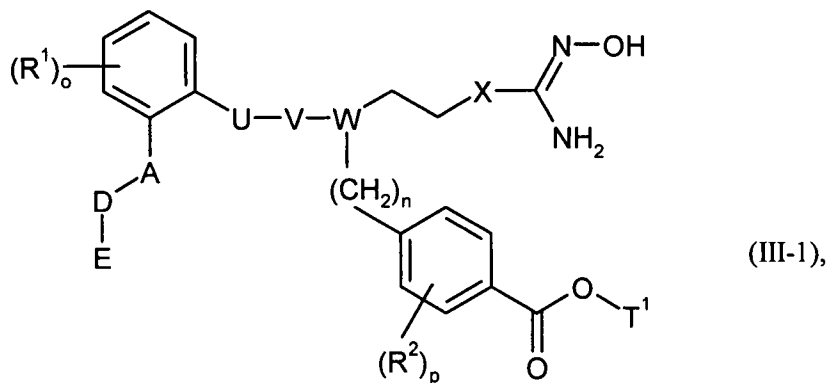
5 [A-1] Verbindungen der Formel (II-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

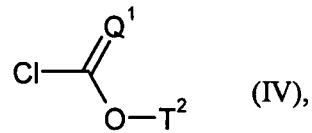
T^1 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

10 zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Hydroxylamin in Verbindungen der Formel (III-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 überführt und dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Chlorameisensäureester der Formel (IV)



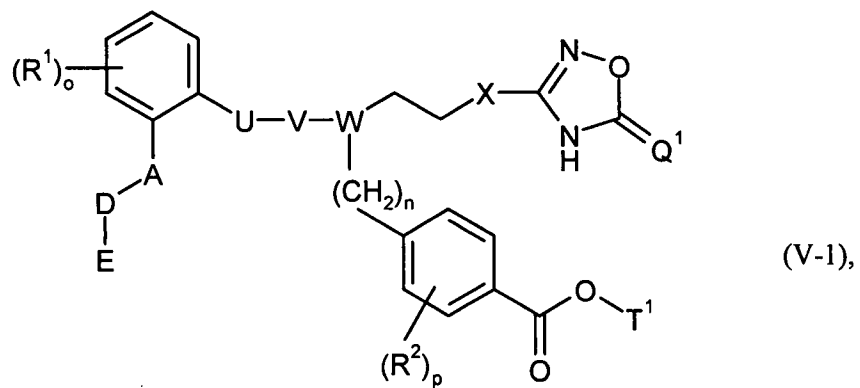
in welcher

Q^1 für O oder S

und

5 T^2 für $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl steht,

sowie gegebenenfalls durch nachfolgendes Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel (V-1)

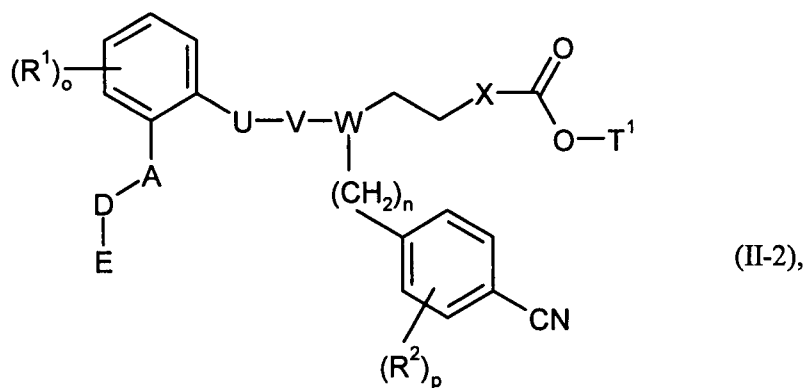


10 in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p, Q^1 und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

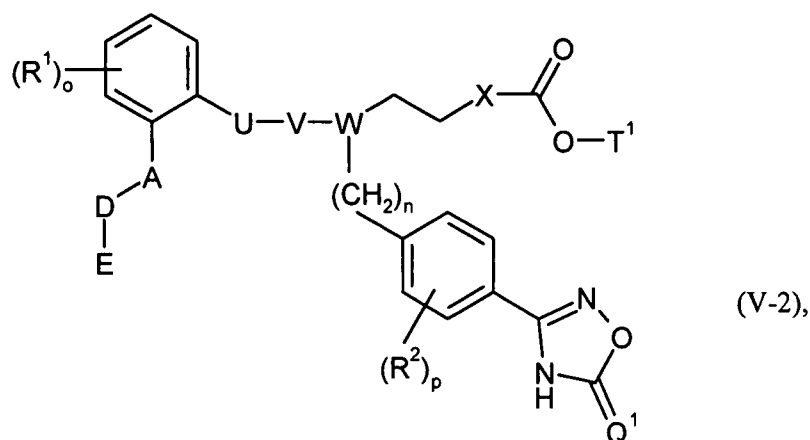
oder

[A-2] Verbindungen der Formel (II-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

auf zum Verfahren [A-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (V-2)



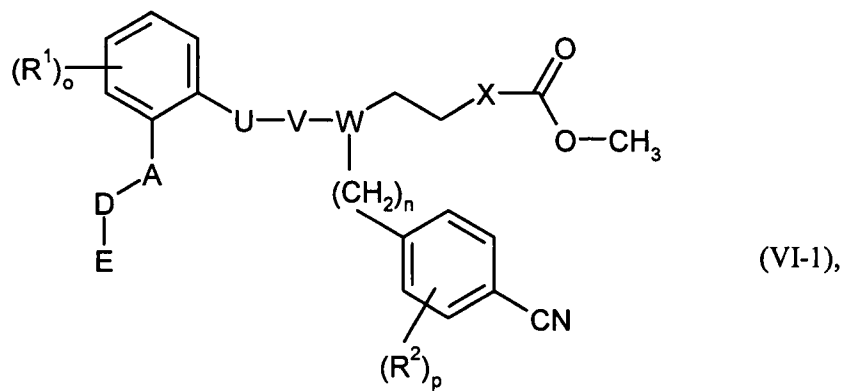
5

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p, Q^1 und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

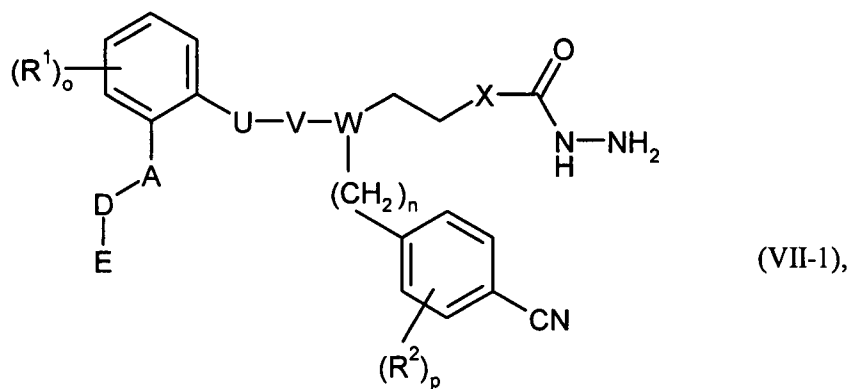
oder

10 [B-1] Verbindungen der Formel (VI-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

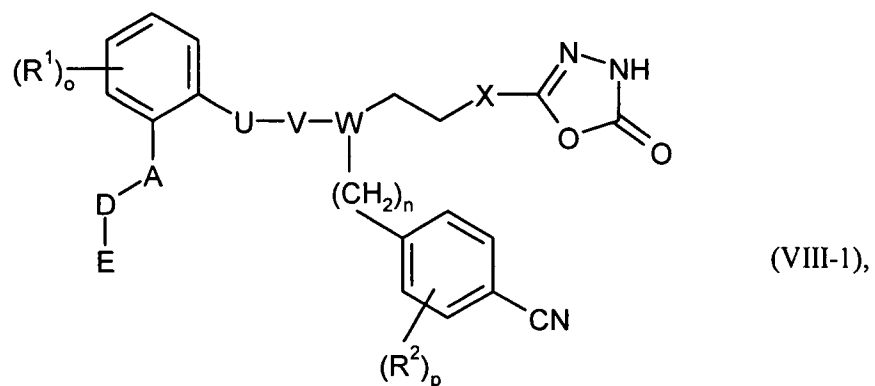
zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Hydrazin in Verbindungen der Formel (VII-1)



5

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und dann in einem inerten Lösungsmittel mit Phosgen oder einem Phosgen-Derivat wie beispielsweise Di- oder Triphosgen zu Verbindungen der Formel (VIII-1)



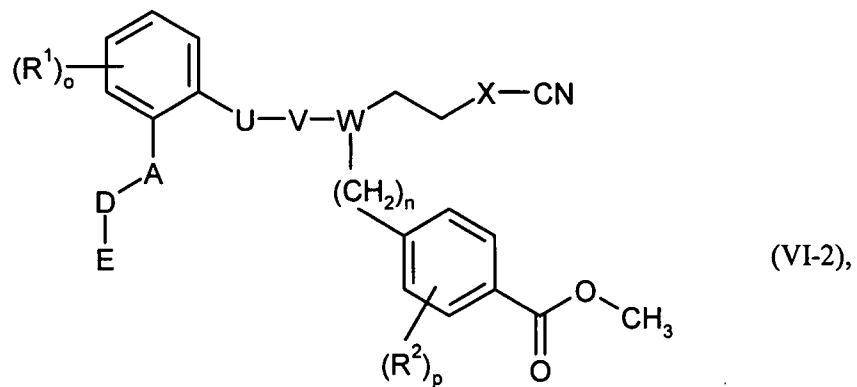
10

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

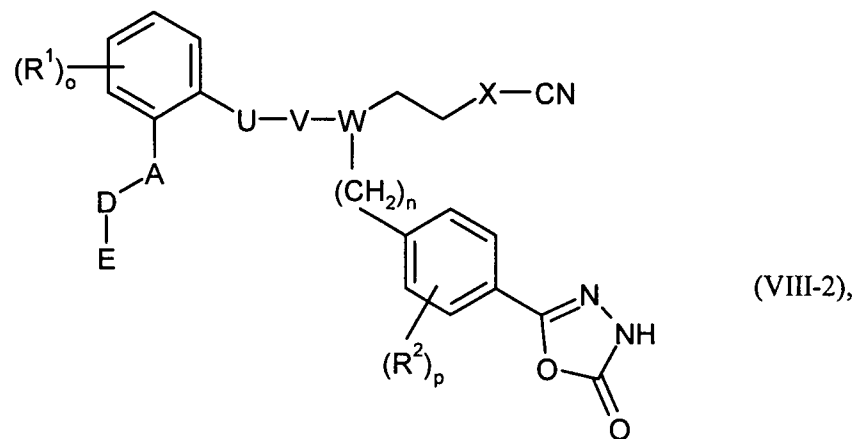
oder

5 [B-2] Verbindungen der Formel (VI-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

auf zum Verfahren [B-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (VIII-2)



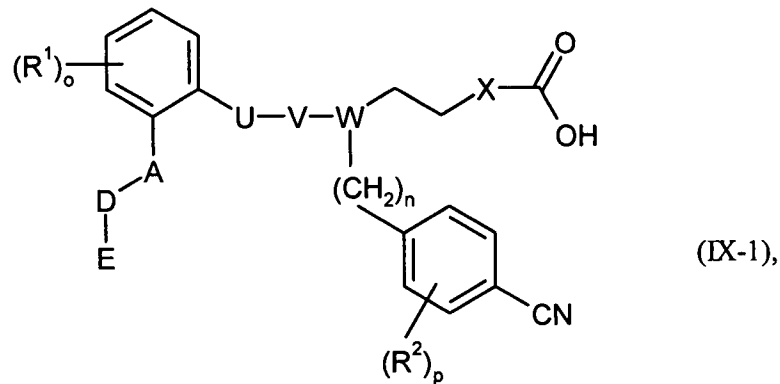
10

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

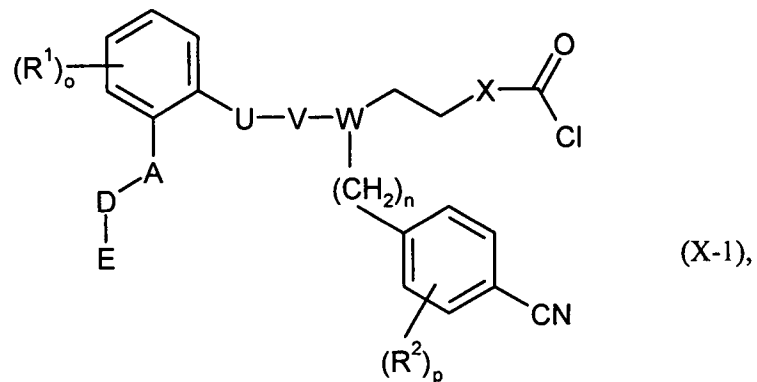
oder

[C-1] Verbindungen der Formel (IX-1)



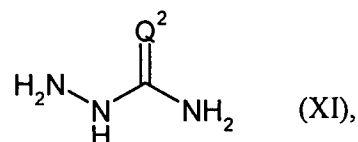
in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder Phosphorylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride der Formel (X-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

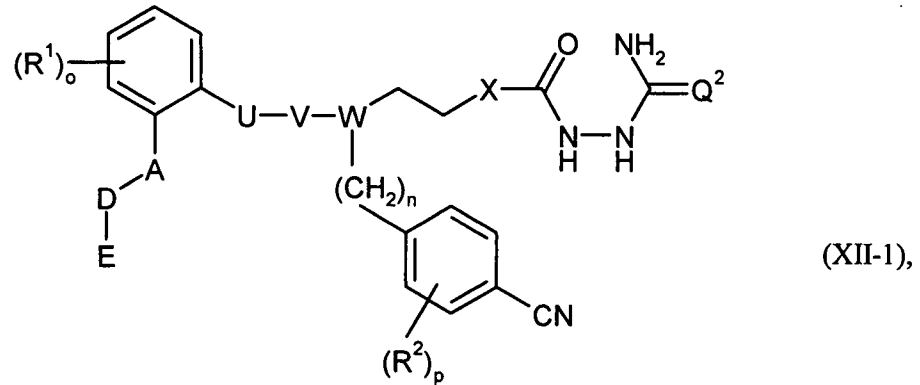
- 10 überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einem Semicarbazid der Formel (XI)



in welcher

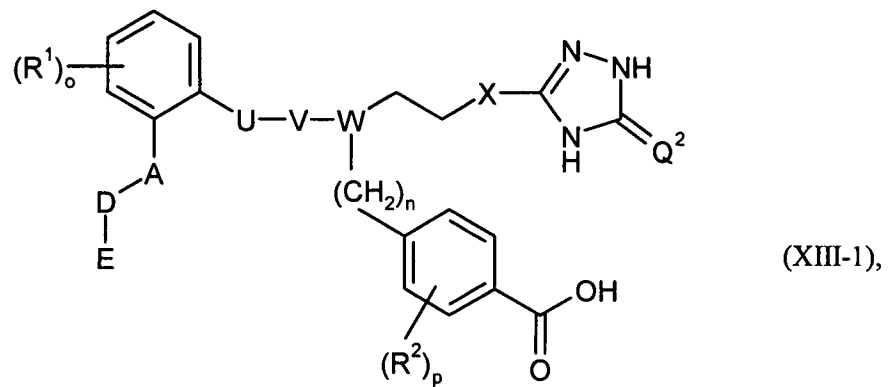
Q^2 für O, S oder NH steht,

zu Verbindungen der Formel (XII-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und anschließend in Gegenwart einer Base unter gleichzeitiger Hydrolyse der Nitril-Gruppe zu Verbindungen der Formel (XIII-1)

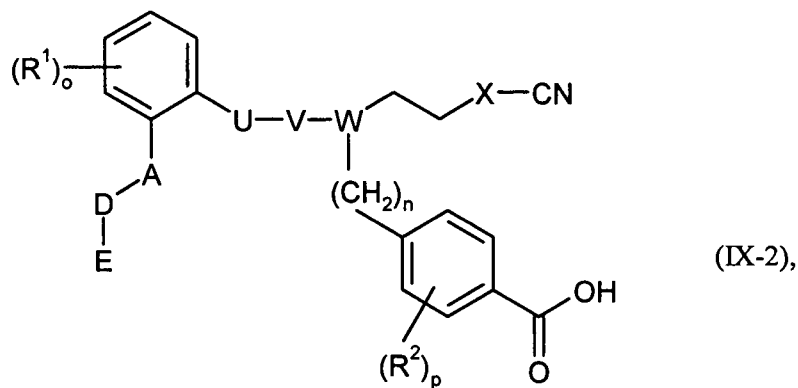


in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert

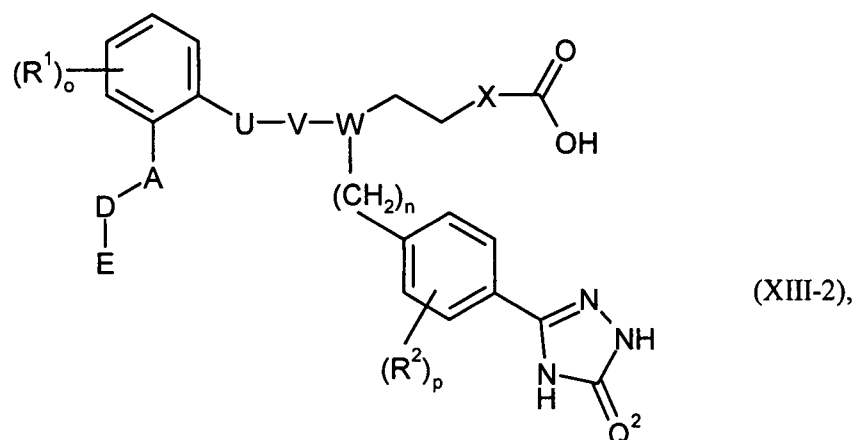
oder

[C-2] Verbindungen der Formel (IX-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

auf zum Verfahren [C-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (XIII-2)



5

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

und die jeweils resultierenden Verbindungen der Formel (V-1), (V-2), (VIII-1) bzw. (VIII-2) durch
 10 Hydrolyse der Ester-Gruppierung $-C(O)OT^1$ bzw. Hydrolyse der Nitril-Gruppe in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (I) überführt

und die Verbindungen der Formel (I), einschließlich der Verbindungen der Formeln (XIII-1) und (XIII-2), gegebenenfalls nach dem Fachmann bekannten Methoden in ihre Enantiomere und/oder Diastereomere trennt und/oder gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder
 15 (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Als inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II-1) → (III-1) eignen sich insbesondere Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid. Die Reaktion wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +100°C durchgeführt.

Der Verfahrensschritt (III-1) + (IV) → (V-1) wird in seiner ersten Stufe (Acylierungsschritt)
5 bevorzugt in Dimethylformamid als Lösungsmittel in Gegenwart einer organischen Amin-Base wie beispielsweise Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin oder Pyridin durchgeführt. Besonders bevorzugt wird Pyridin als Base verwendet.

Als Reagenz (IV) [worin Q¹ = O] wird bevorzugt Chlorameisensäure-2-ethylhexylester eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt hierbei im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +40°C,
10 bevorzugt bei 0°C bis +20°C.

Ein beim Verfahrensschritt (III-1) + (IV) → (V-1) gegebenenfalls erforderliches Erhitzen zur Vervollständigung des Ringschlusses zum 5-Oxo-[1,2,4]oxadiazol wird bevorzugt als separate Reaktionsstufe in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol in einem Temperaturbereich von +100°C bis +150°C durchgeführt.

15 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI-1) → (VII-1) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten
20 Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Gemische hieraus.

Die Umsetzung (VI-1) → (VII-1) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +80°C durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII-1) → (VIII-1) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dioxan verwendet.

30 Die Umsetzung (VII-1) → (VIII-1) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt bei +80°C bis +120°C durchgeführt.

Der Verfahrensschritt (IX-1) $\rightarrow$ (X-1) wird mit üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder Phosphorylchlorid durchgeführt. Bevorzugt wird Oxalylchlorid, in Gegenwart geringer Mengen von Dimethylformamid, eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Toluol in einem Temperaturbereich von 0°C bis +120°C.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X-1) + (XI) $\rightarrow$ (XII-1) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Tetrahydrofuran/Wasser-Gemische.

Die Umsetzung (X-1) + (XI) $\rightarrow$ (XII-1) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +30°C durchgeführt.

Die Cyclisierung im Verfahrensschritt (XII-1) $\rightarrow$ (XIII-1) wird vorteilhafterweise unter gleichzeitiger Hydrolyse der Nitril-Gruppe durchgeführt. Hierfür eignen sich insbesondere Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in Wasser oder alkoholischen Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol oder in Gemischen dieser Alkohole mit Wasser. Besonders bevorzugt sind Wasser oder *n*-Propanol. Die Reaktion wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt bei +90°C bis +110°C durchgeführt.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt (V-1) / (V-2) $\rightarrow$ (I) bzw. der Nitrile im Verfahrensschritt (VIII-1) / (VIII-2) $\rightarrow$ (I) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester bzw. Nitrile in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei bei letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der *tert.*-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich hierfür Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzu-

setzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol, bei der Nitril-Hydrolyse bevorzugt Wasser oder n-Propanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser verwendet.

Als Basen sind die üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid.

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

Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +20°C bis +60°C. Die Nitril-Hydrolyse wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt bei +90°C bis +110°C durchgeführt.

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

Die Verbindungen der Formeln (II-1), (II-2), (VI-1), (VI-2), (IX-1) und (IX-2) können nach den in EP 0 341 551-A1, WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 sowie WO 02/070510 beschriebenen Verfahren hergestellt werden (vgl. auch die nachfolgenden Reaktionsschemata 1–18); der diesbezügliche Inhalt dieser Druckschriften wird hiermit ausdrücklich als Bestandteil der Offenbarung einbezogen.

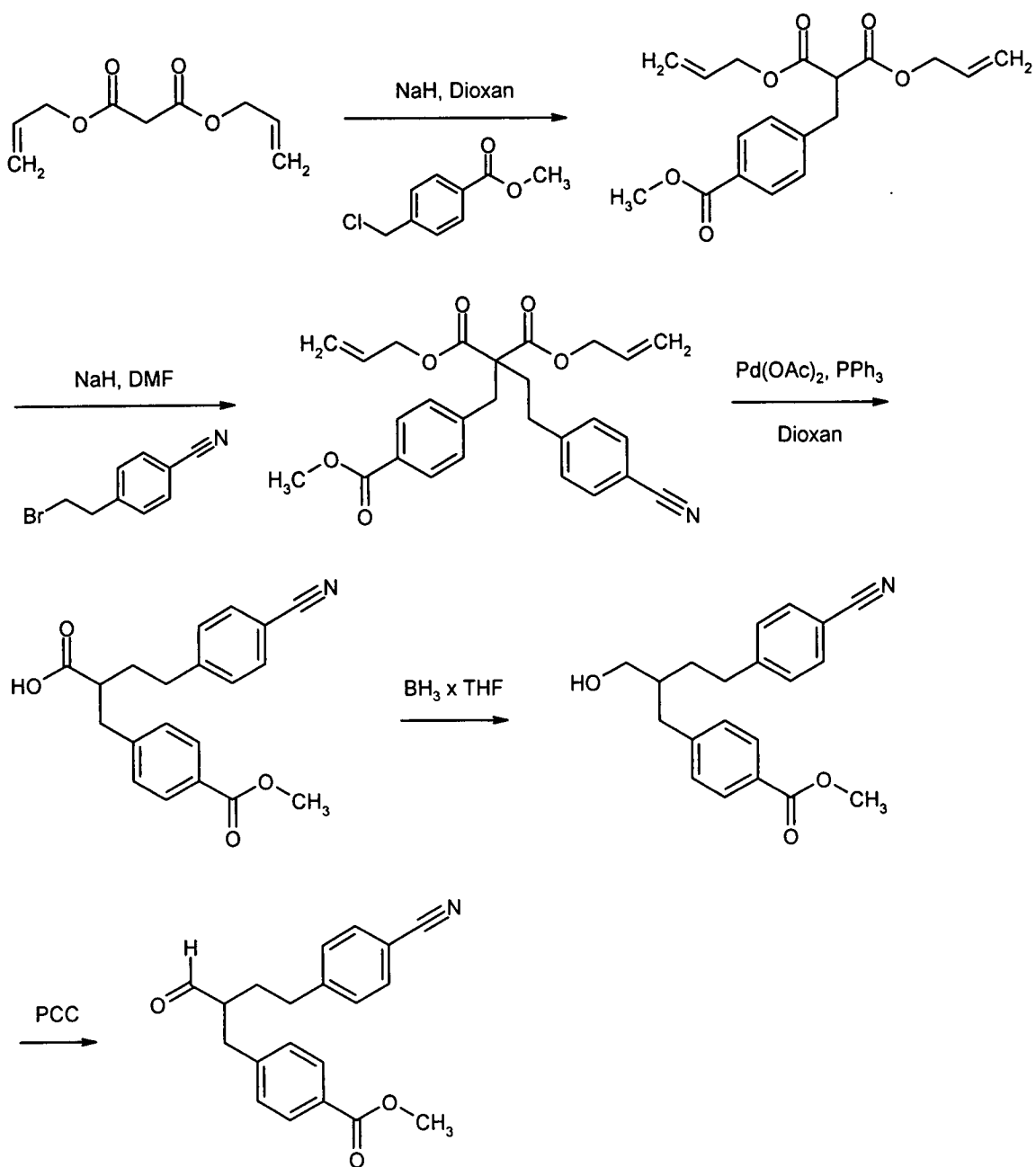
Die Verbindungen der Formeln (IV) und (XI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können auf einfache Weise nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

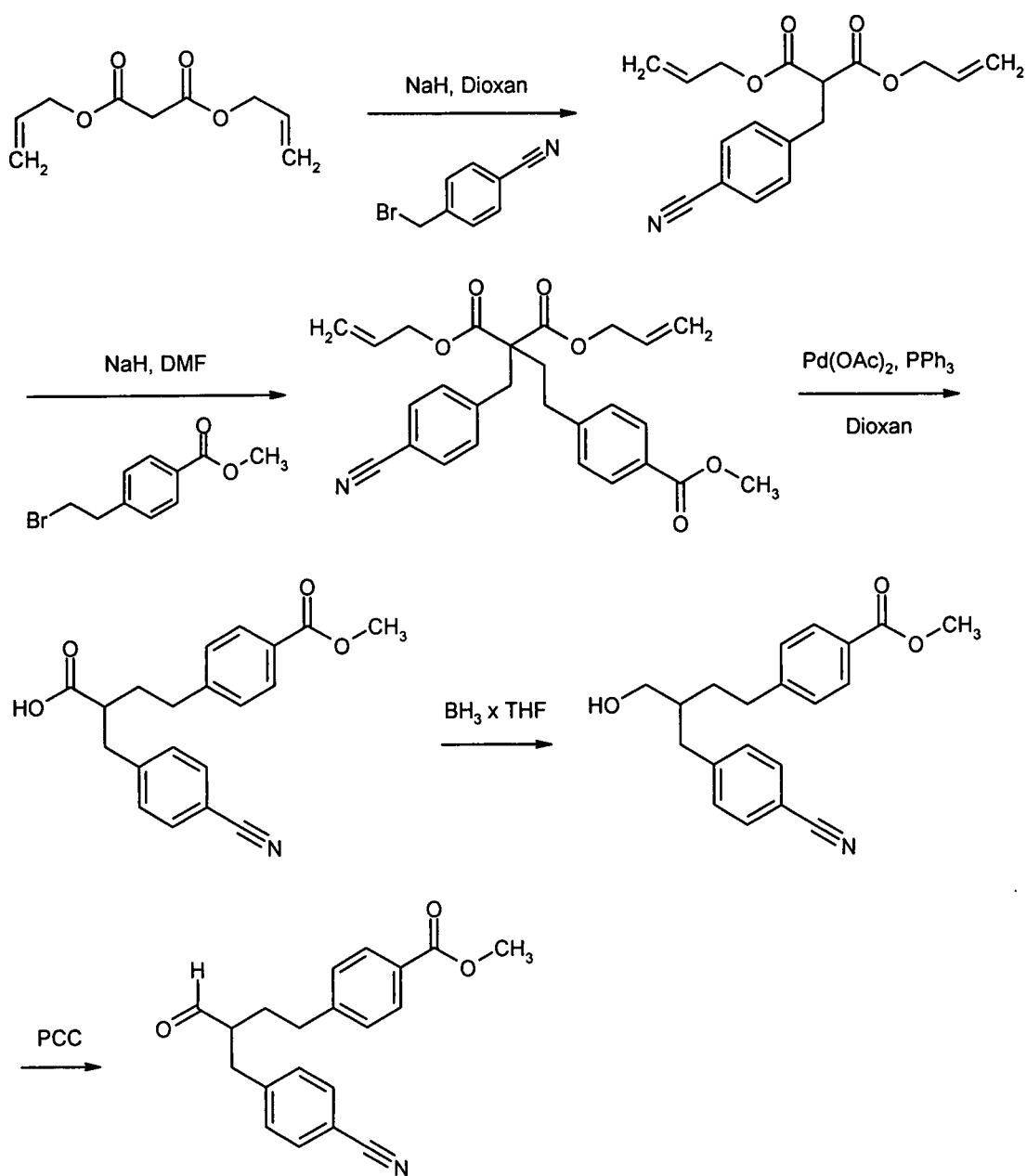
Eine Trennung der erfindungsgemäßen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomere und/oder Diastereomere kann gegebenenfalls, je nach Zweckmäßigkeit, auch bereits auf der Stufe der Verbindungen (II-1), (II-2), (V-1), (V-2), (VI-1), (VI-2), (VIII-1), (VIII-2), (IX-1), (IX-2) oder der in den Schemata 11–18 dargestellten phenolischen Vorstufen hierzu erfolgen, welche dann in separierter Form entsprechend den beschriebenen Verfahrenssequenzen weiter umgesetzt werden. Eine

solche Auftrennung der Stereoisomeren lässt sich nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchführen; vorzugsweise werden chromatographische Verfahren oder eine Trennung über diastereomere Salze verwendet.

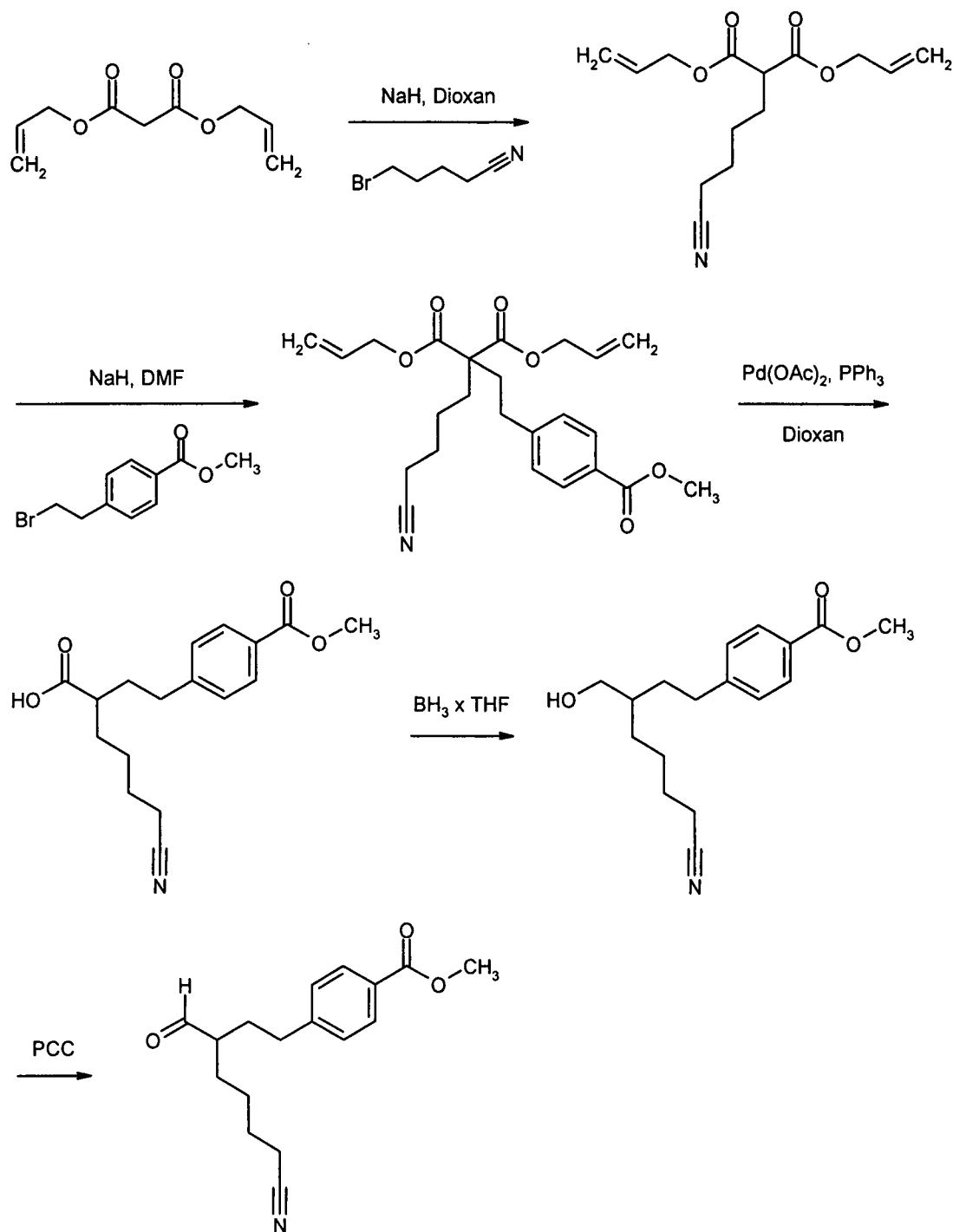
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheseschemata veranschaulicht werden:

5 Schema 1

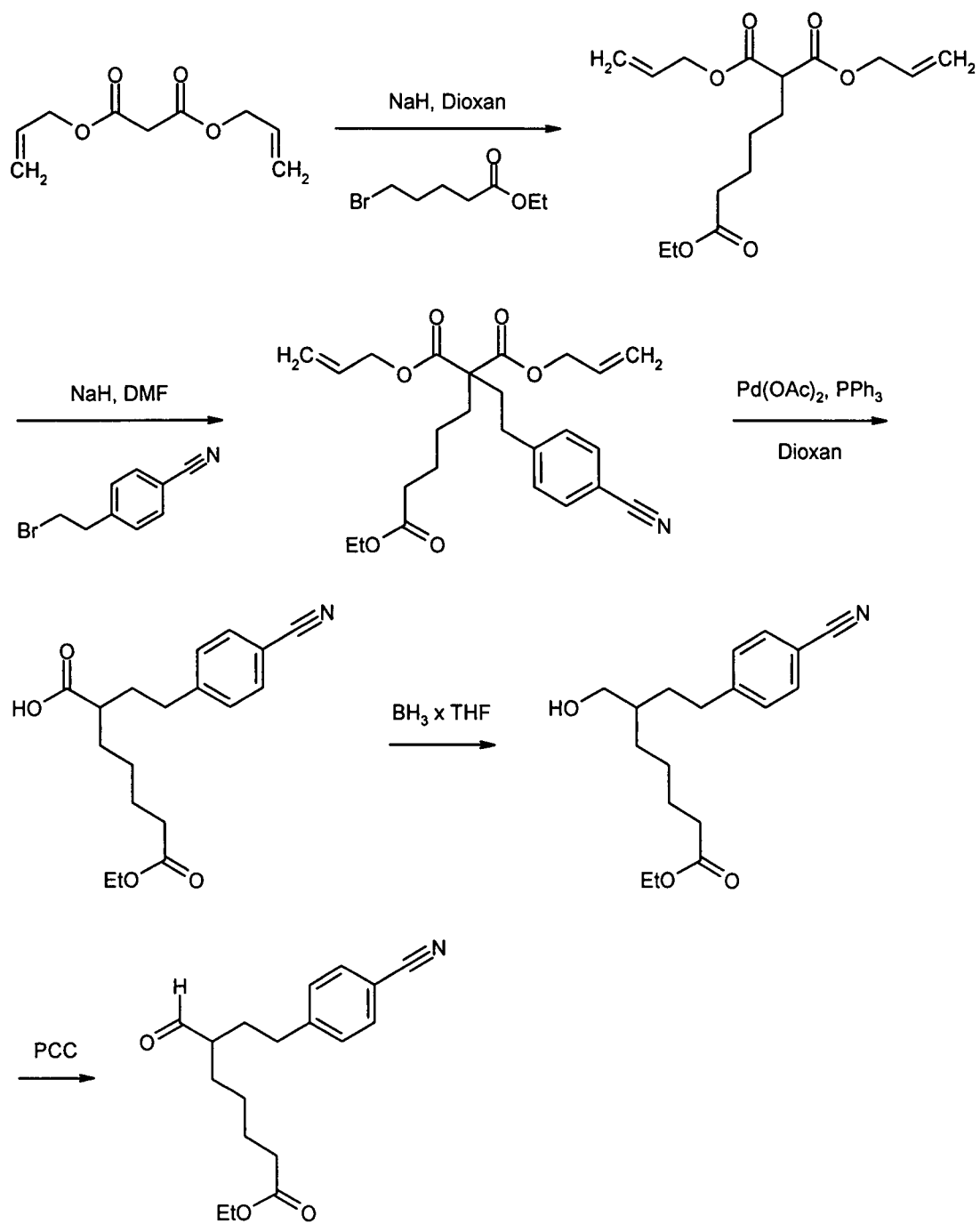


Schema 2

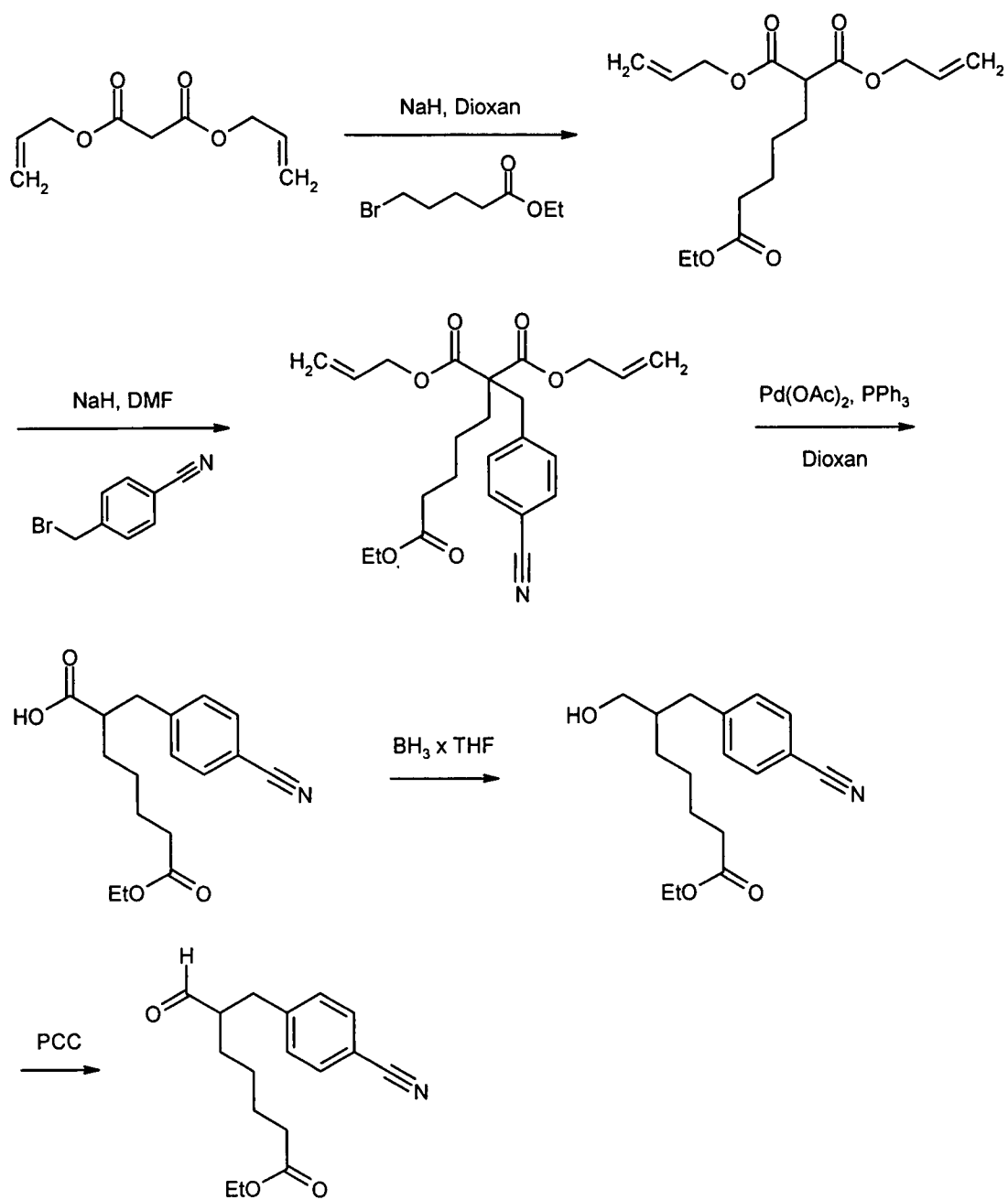
Schema 3



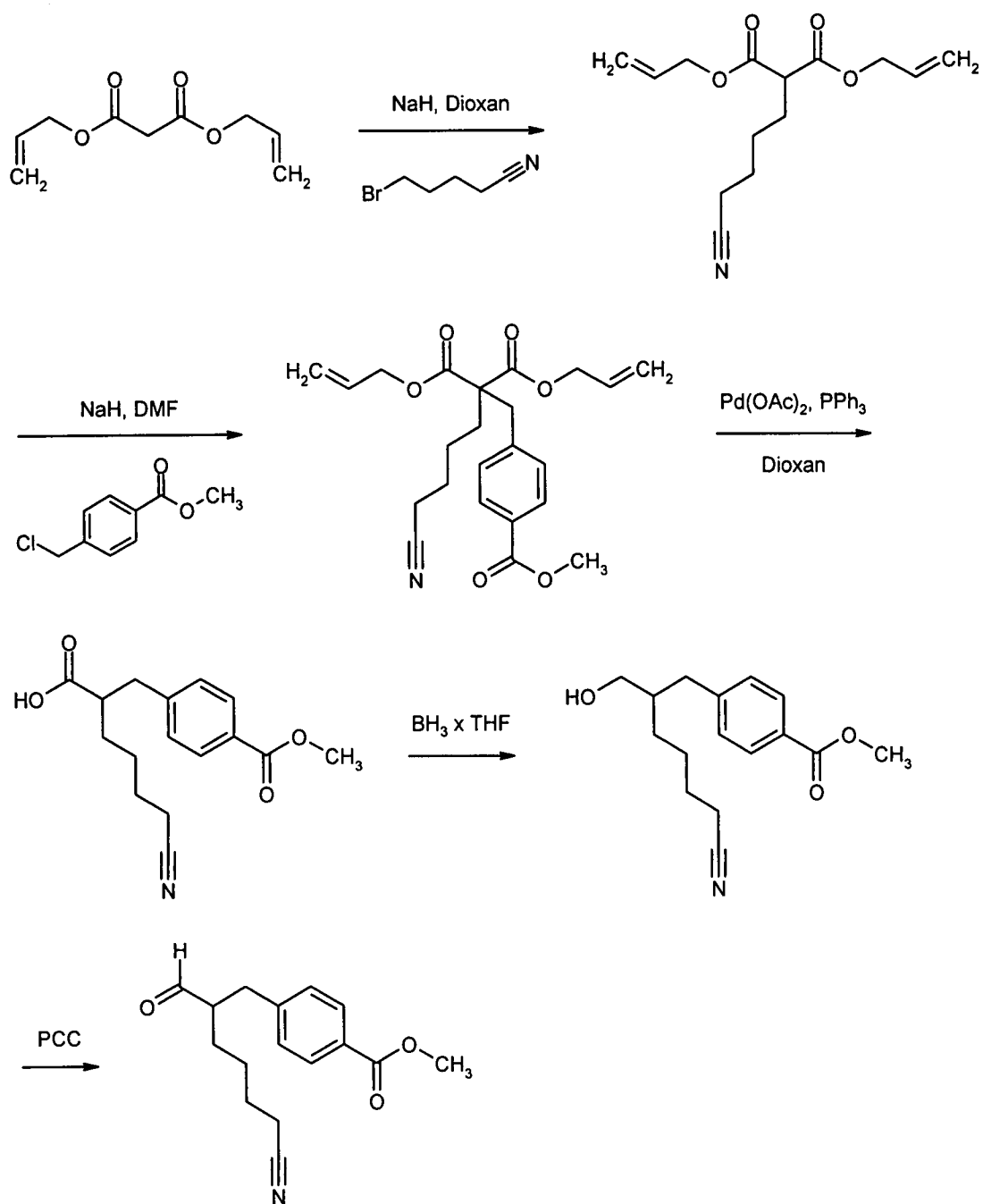
Schema 4

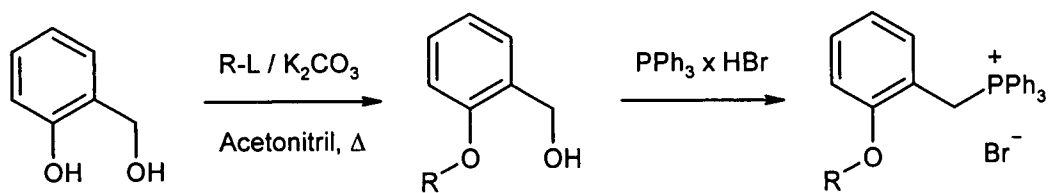
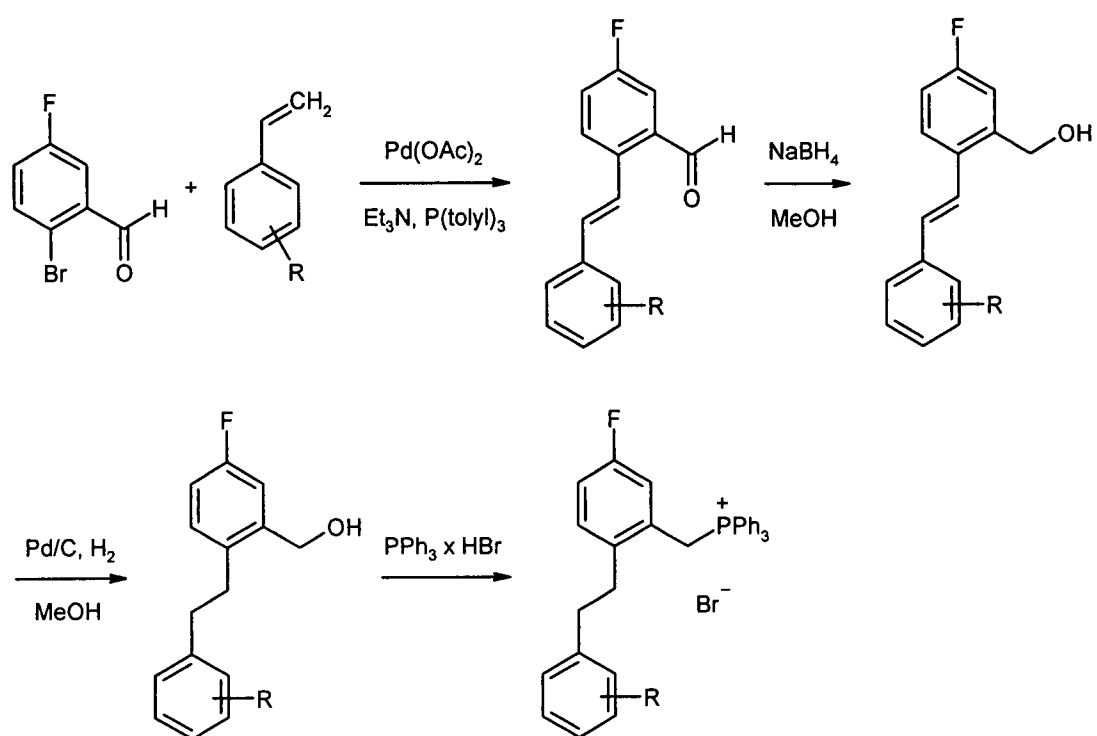


Schema 5

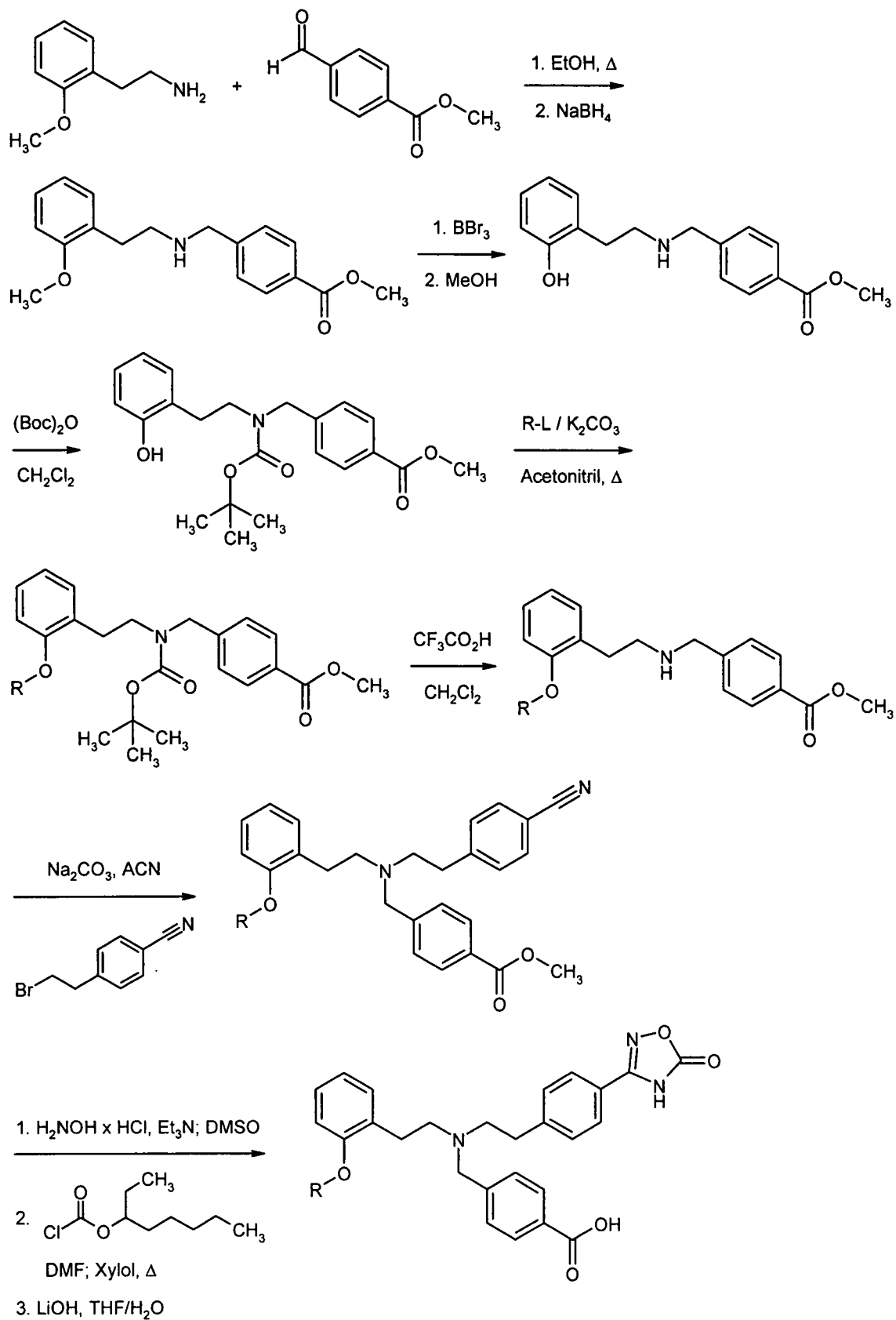


Schema 6

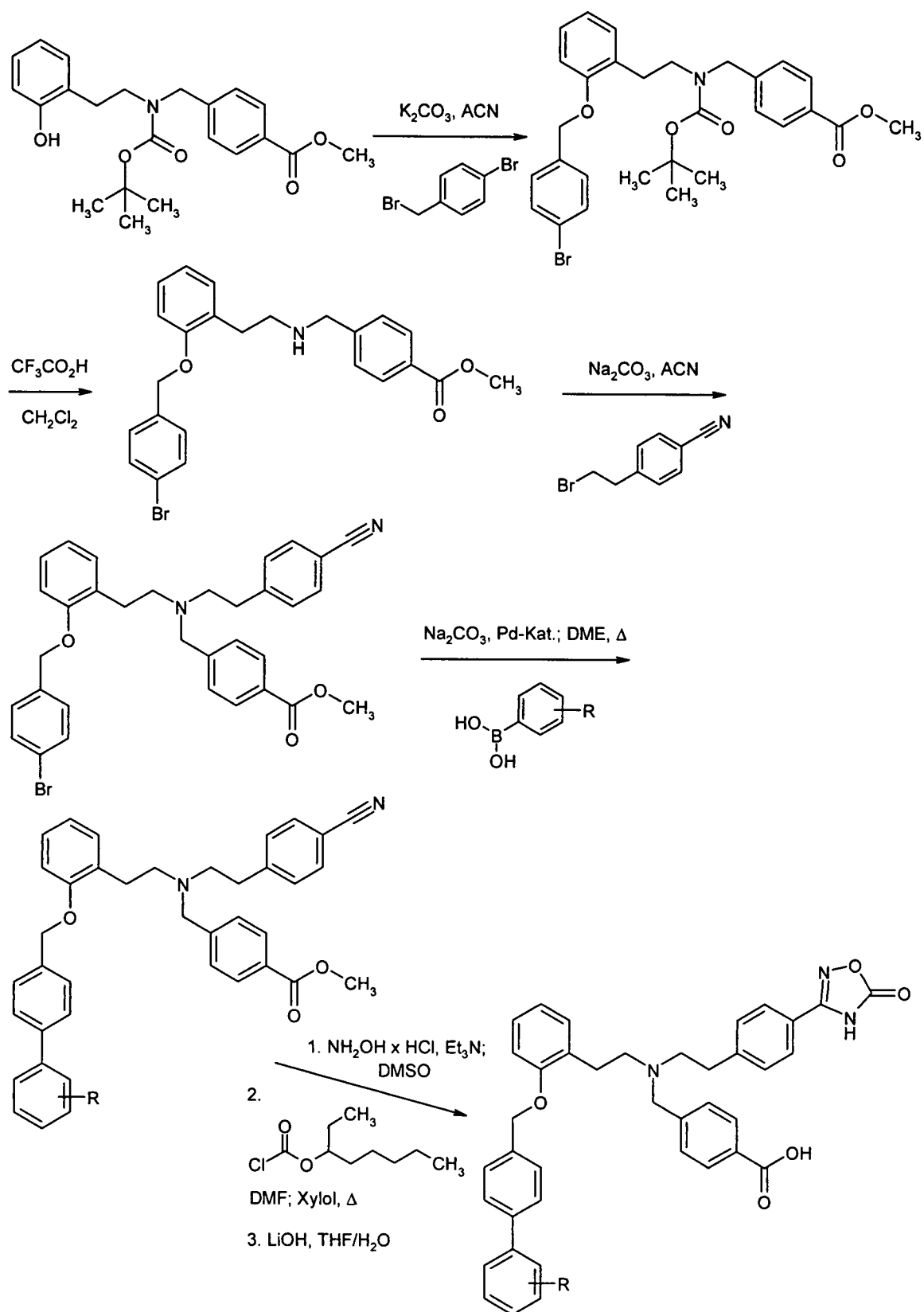


Schema 7Schema 8

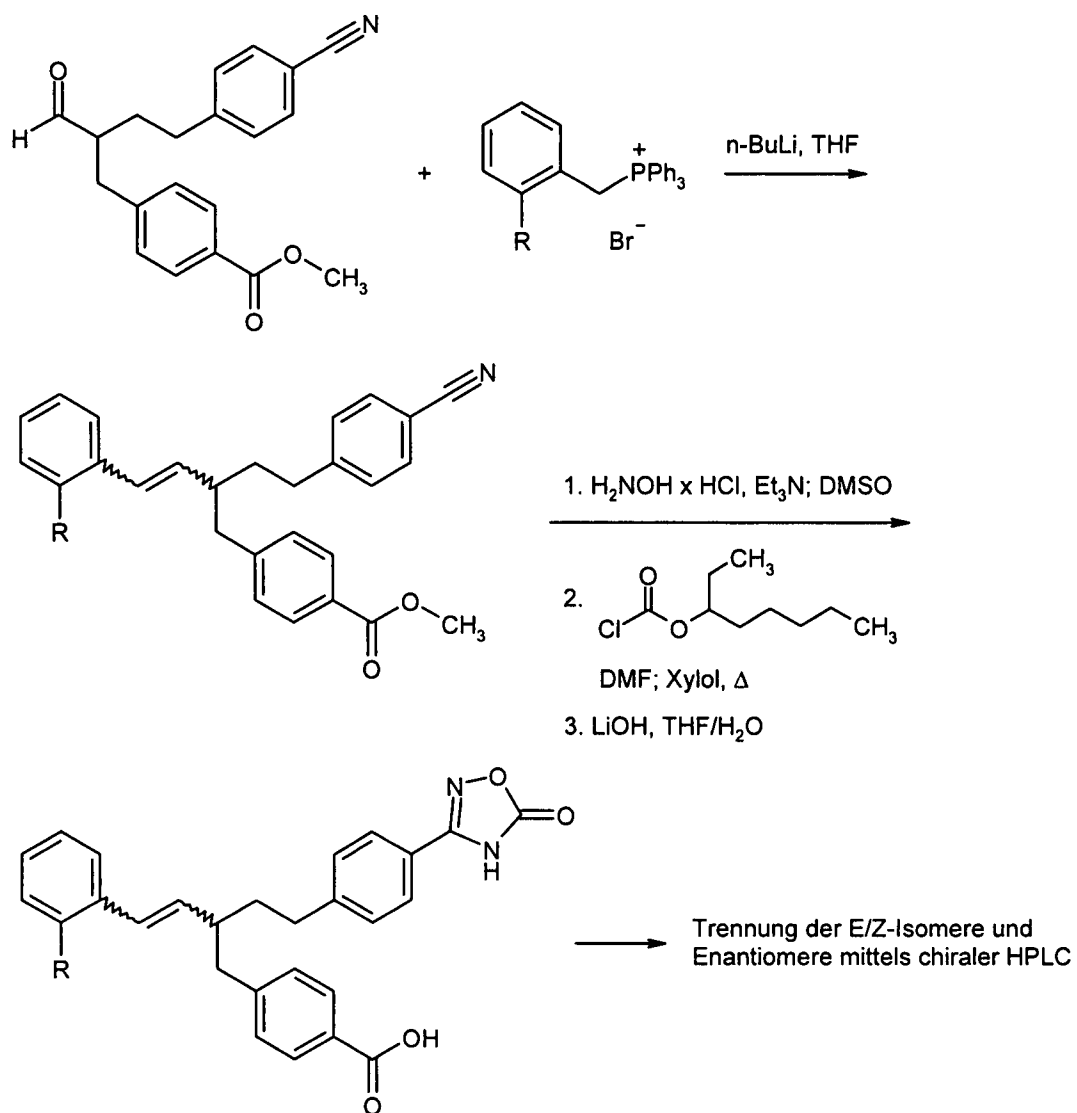
Schema 9



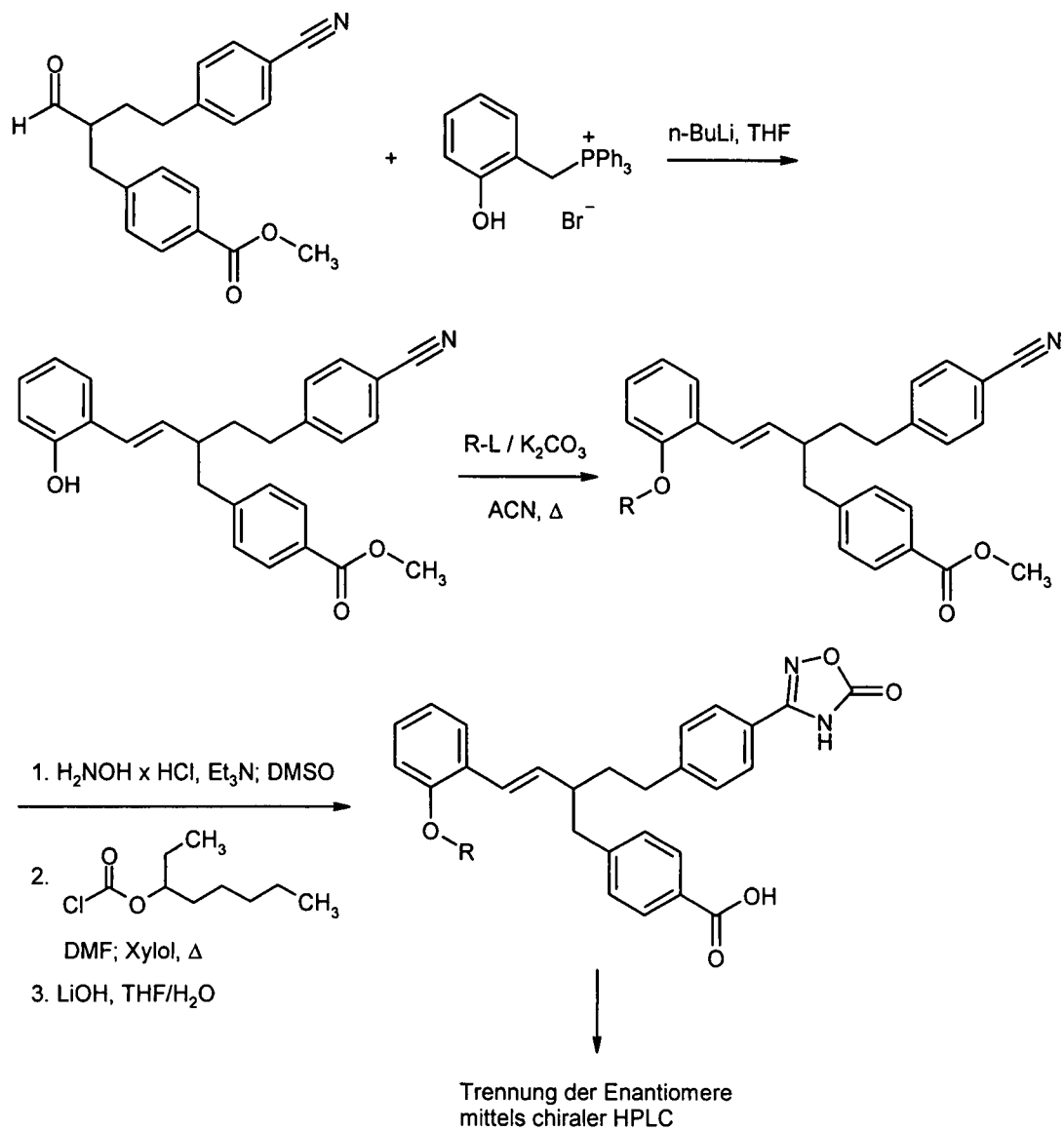
Schema 10



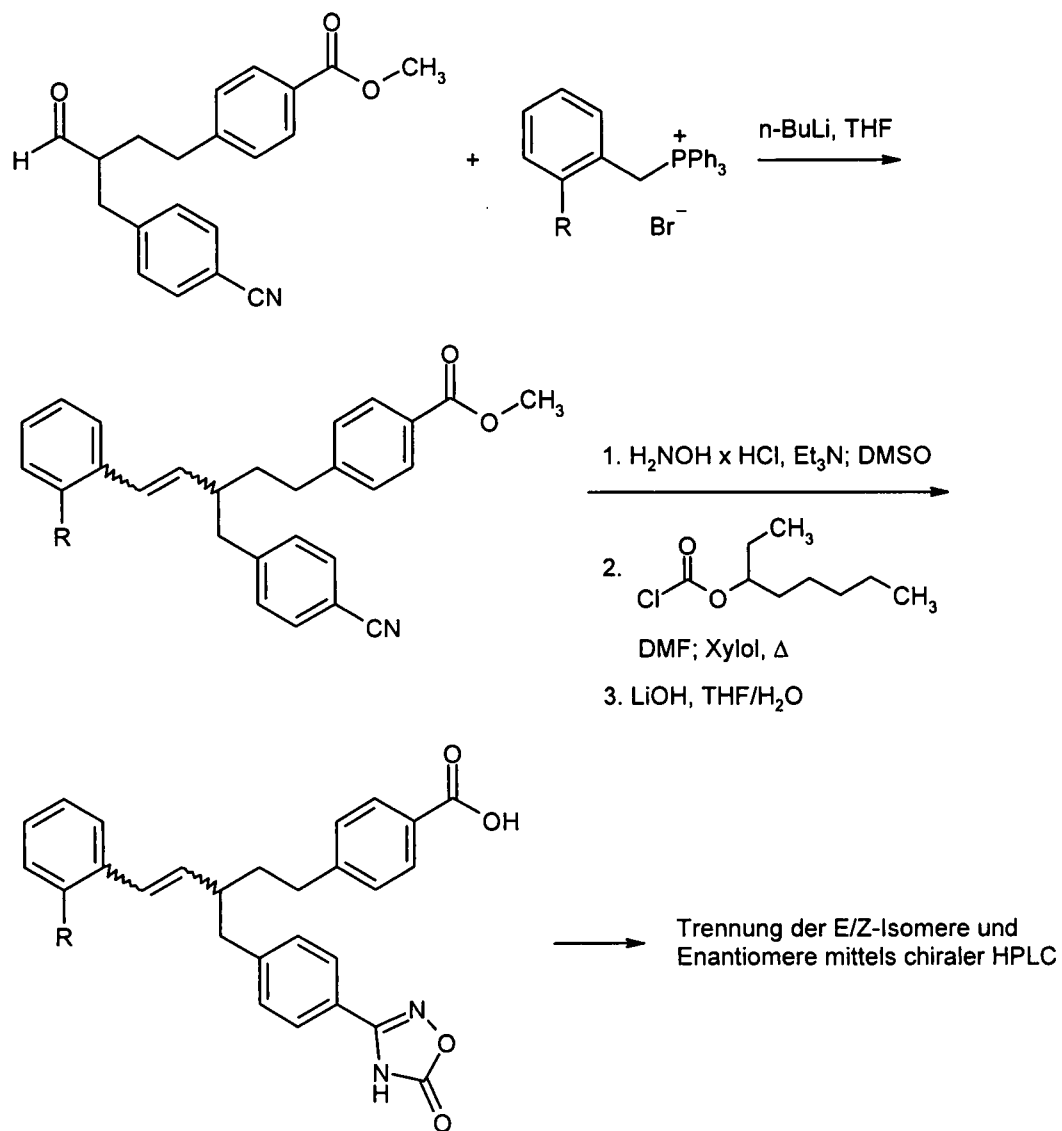
Schema 11



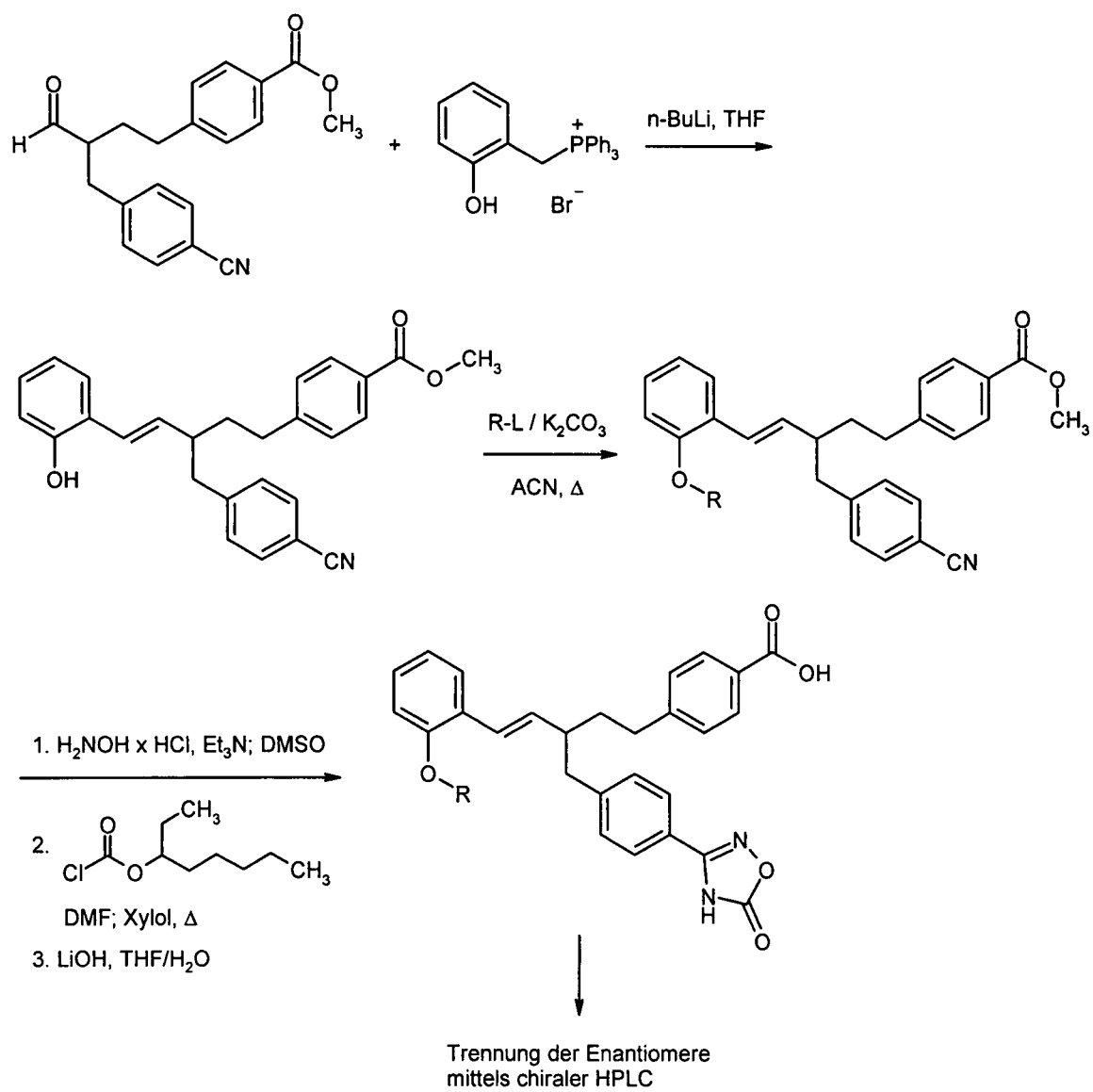
Schema 12



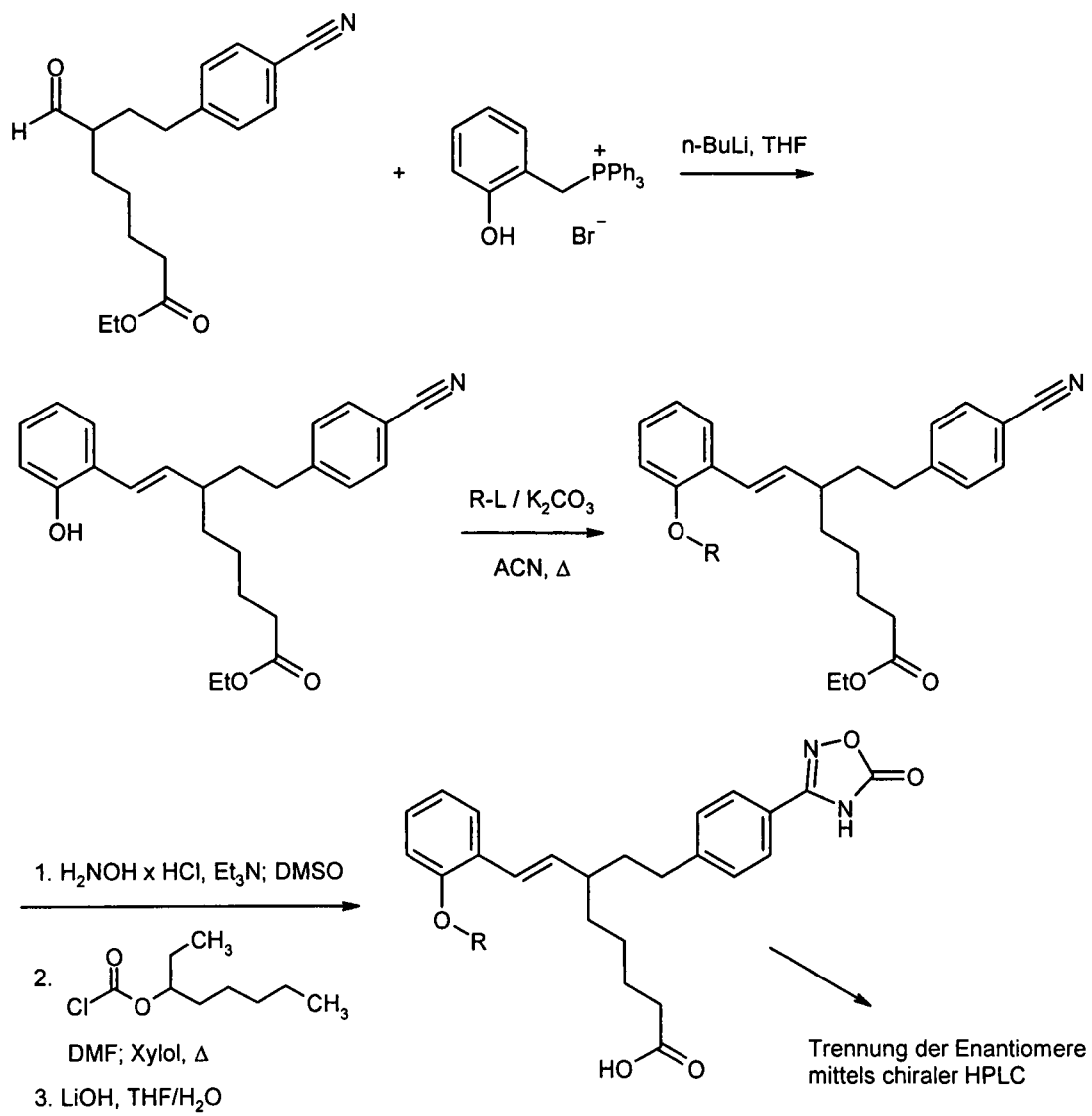
Schema 13



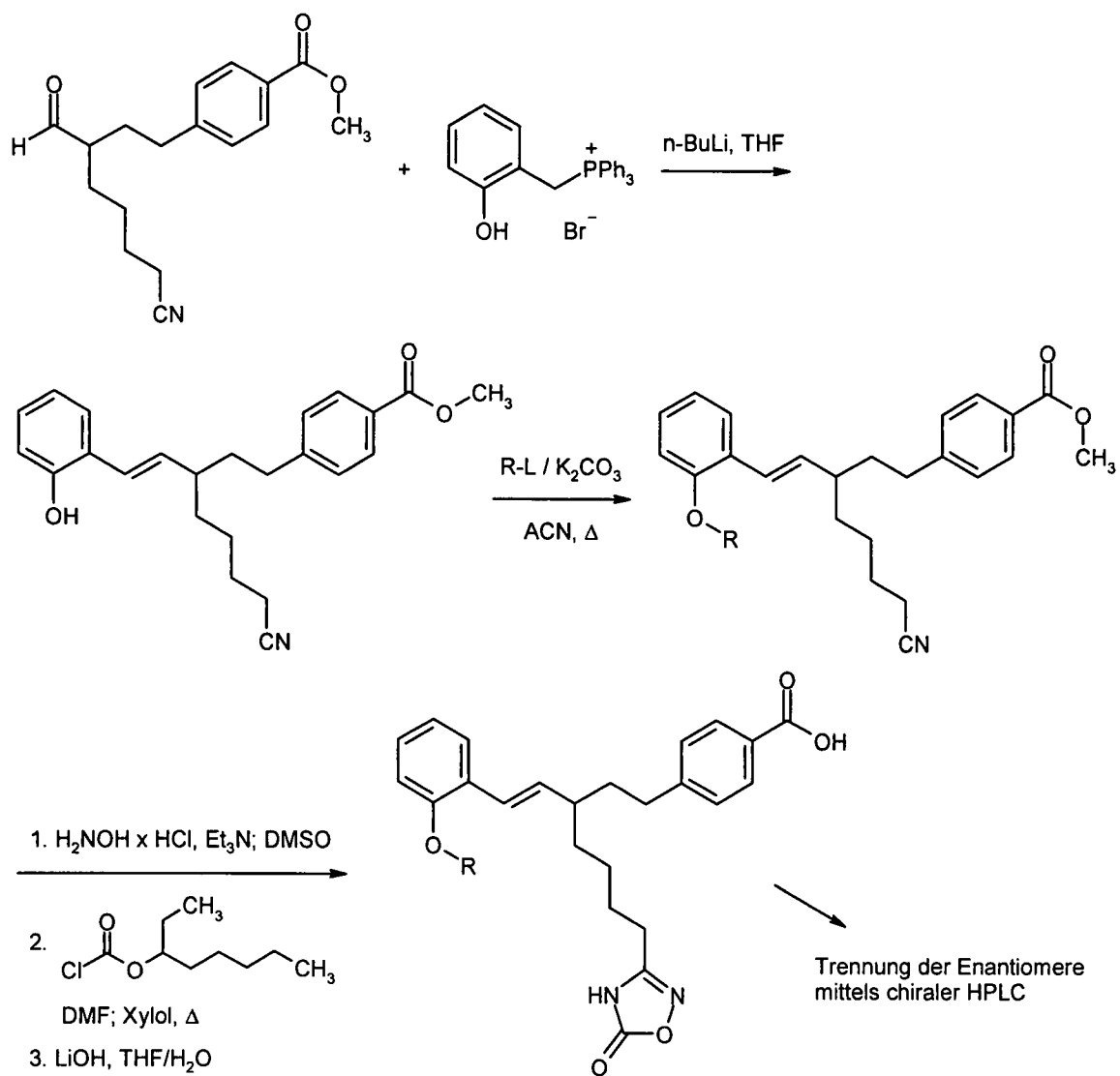
Schema 14



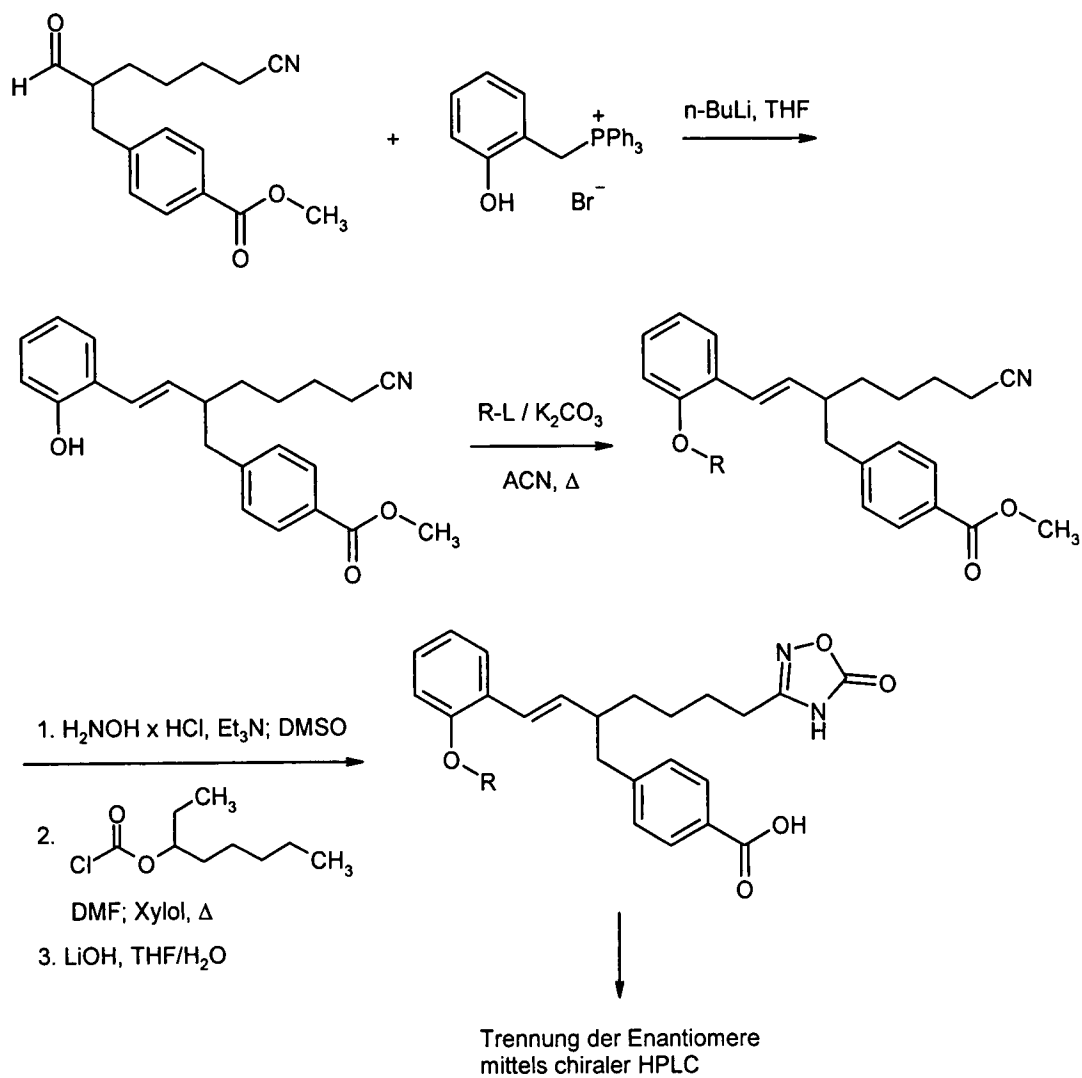
Schema 15



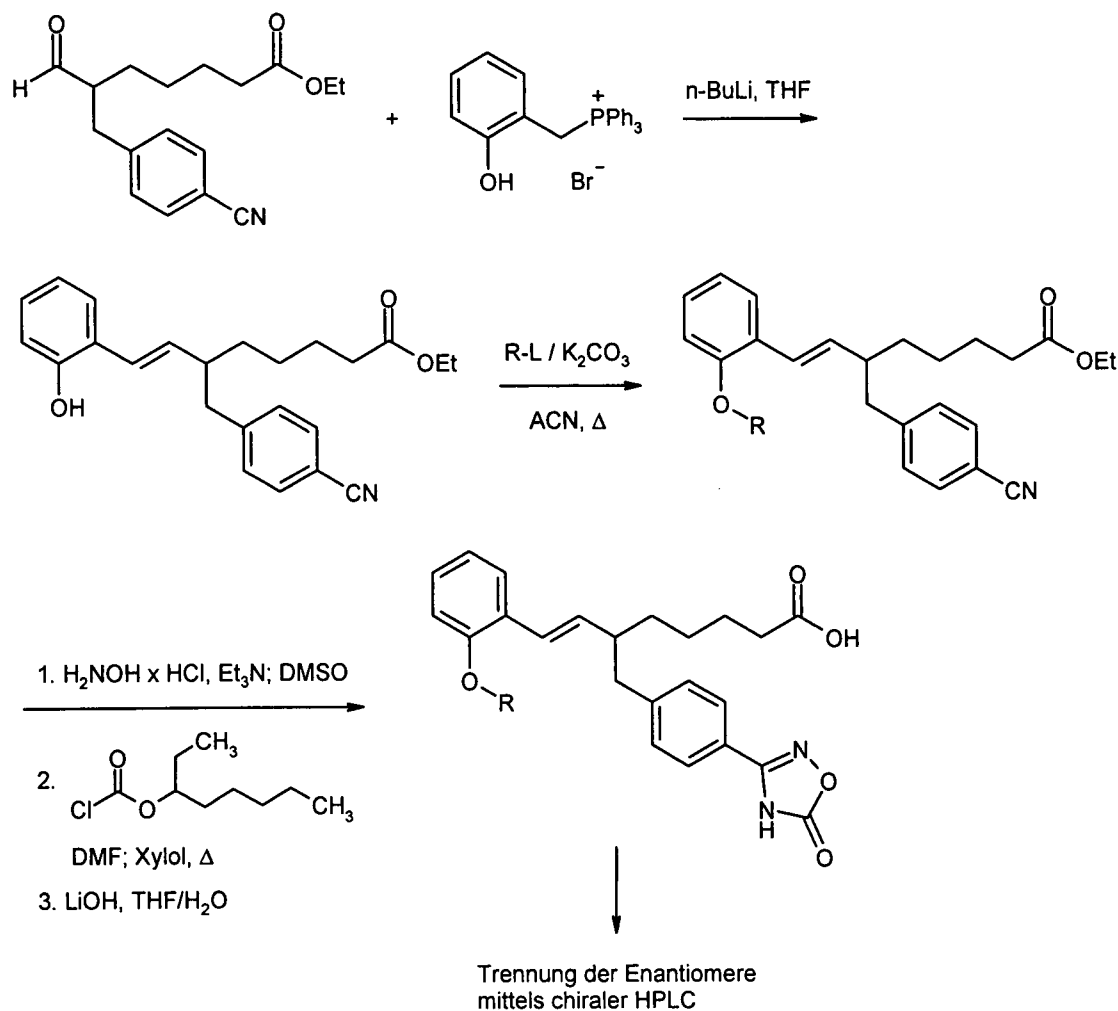
Schema 16



Schema 17



Schema 18



- [Abkürzungen: Ac = Acetyl; ACN = Acetonitril; $(\text{Boc})_2\text{O}$ = Di-*tert.*-butylpyrocarbonat; Bu = Butyl; DME = 1,2-Dimethoxyethan; DMF = Dimethylformamid; DMSO = Dimethylsulfoxid; Et = Ethyl; Kat. = Katalysator; L = Abgangsgruppe, z.B. Halogen; Me = Methyl; PCC = Pyridiniumchlorochromat; Ph = Phenyl; THF = Tetrahydrofuran].

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

- 10 Als besonderes und überraschendes Merkmal weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften wie beispielsweise eine erhöhte Bioverfügbarkeit und/oder eine verlängerte Wirkdauer nach oraler Gabe auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen zu einer Gefäßrelaxation, zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren

Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Aktivierung der löslichen Guanylatcyclyase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardio-
vaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herz-
5 insuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, pulmonaler Hypertonie, peripheren und kar-
dialen Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen
und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peri-
pheren Durchblutungsstörungen, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien,
percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankun-
10 gen, Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz, von Osteoporose, Glaukom und Gastroparese eingesetzt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von primärem und
15 sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose sowie von rheumatischen Erkrankungen verwendet werden.

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Respiratory
20 Distress-Syndromen und chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), von akuter und chronischer Niereninsuffizienz sowie zur Förderung der Wundheilung.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung,
25 Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'scher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's-Syndroms, Parkinson'scher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotlateralsklerose (ALS), Huntington'scher Krank-

30

heit, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
 - NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
 - antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
 - den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder
 - den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.
- Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.
10

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.
15

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.
20

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazolol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.
25

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.
30

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

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

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, verabreicht.
15

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

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

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

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie
30

beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile

Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

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

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

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

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

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

A. Beispiele**Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bsp.	Beispiel
CI	chemische Ionisation (bei MS)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

LC/MS-Methoden:**Methode 1 (LC-MS)**

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

Methode 2 (LC-MS)

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

Methode 3 (LC-MS)

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

Methode 4 (LC-MS)

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

Methode 5 (LC-MS)

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 0.2 min 100% A $\rightarrow$ 2.9

min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS)

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

GC/MS-Methoden:

10 Methode 1 (GC-MS)

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 2 (GC-MS)

- 15 Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (8.7 min halten).

HPLC-Methoden:

Methode 1 (HPLC)

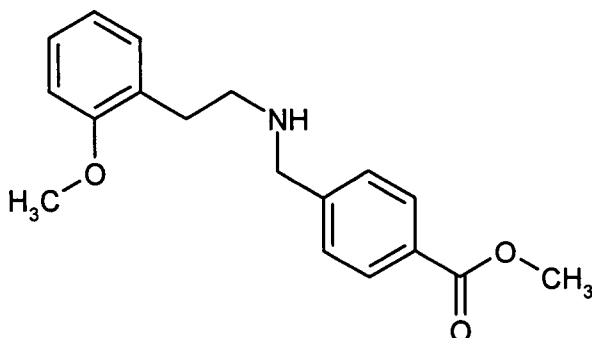
- 20 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄ (70%-ig) / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 90% B → 9.2 min 2% B → 10 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (HPLC)

- 25 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄ (70%-ig) / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 15 min 90% B → 15.2 min 2% B → 16 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

4-([2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester



- 5 Eine Lösung von 92.08 g (0.597 mol) 2-Methoxyphenethylamin und 98 g (0.597 mol) 4-Formylbenzoesäuremethylester in 2 l Ethanol wird 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der erhaltene Rückstand in 1 l Methanol gelöst. Portionsweise werden insgesamt 46.14 g (1.220 mol) festes Natriumborhydrid zugesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 167.7 g (0.559 mol, 77% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.
- 10

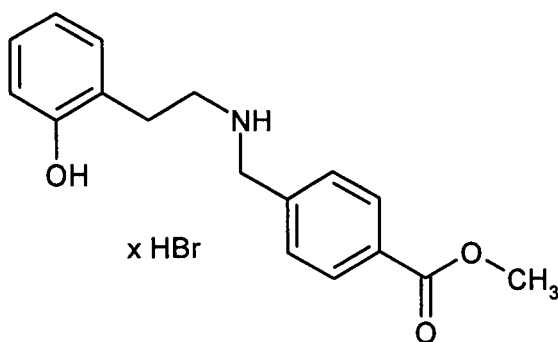
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,17 (1H, t), 7,12 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,83 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,75-2,63 (4H, m).

15

MS (DCI, NH₃): 300 (M+H⁺).

Beispiel 2A

4-([2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylester-Hydrobromid



Eine Lösung von 60 g (0.2 mol) 4-({[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester aus Beispiel 1A in 200 ml Dichlormethan wird bei 0°C mit 661.4 ml (0.66 mol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Man lässt eine Stunde bei 0°C weiter-
 5 rühren. Dann werden 300 ml Methanol zugefügt und der Ansatz 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus und wird abfiltriert. Weiteres Produkt wird nach Aufkonzentrieren der Mutterlauge erhalten. Die gesammelten Produktfraktionen werden mit Diethylether gewaschen. Es werden 45.04 g (0.16 mol, 56% Ausbeute) eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.

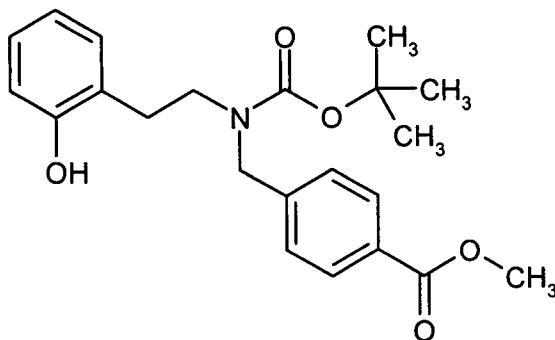
10 R_f (Dichlormethan/Methanol 10:1): 0.54.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9,58 (1H, breit), 9,02 (2H, breit), 8,03 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,07 (1H, t), 6,82 (1H, d), 6,77 (1H, t), 4,29 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,18-3,10 (2H, m), 2,94-2,88 (2H, m).

MS (ESI): 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Beispiel 3A

4-({*tert.*-Butoxycarbonyl-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester



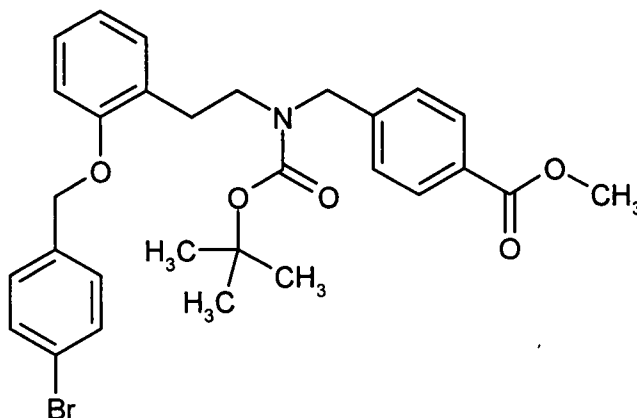
Eine Lösung von 11.15 g (39.08 mmol) 4-([2-(2-Hydroxyphenyl)ethyl]amino)methylbenzoesäuremethylester-Hydrobromid aus Beispiel 2A und 10.89 ml (78.15 mmol) Triethylamin in 300 ml THF wird bei 0°C mit 8.95 g (41.03 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat, gelöst in 200 ml THF, versetzt. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und eingeeengt. Es werden 12.21 g (31.7 mmol, 82% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,28 (1H, s), 7,95 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,01 (2H, t), 6,78 (2H, d), 6,69 (2H, t), 4,41 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,33 (2H, s, breit), 2,71 (2H, t), 1,48 (9H, s).

MS (ESI): 386 (M+H⁺).

Beispiel 4A

4-[(2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethyl)-*tert.*-butoxycarbonylamino)methyl]benzoesäuremethylester



15

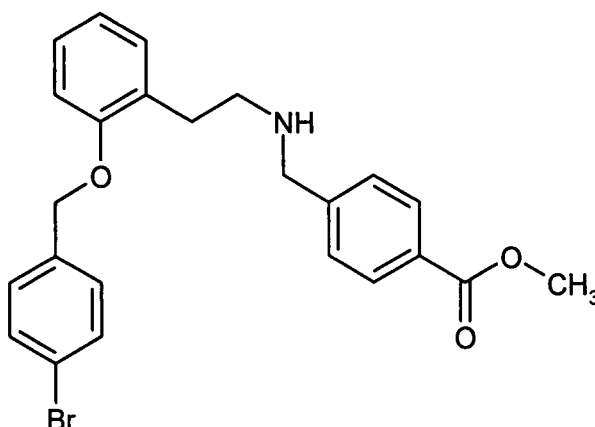
Eine Lösung von 5 g (12.87 mmol) 4-([*tert.*-Butoxycarbonyl-2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino)methylbenzoesäuremethylester aus Beispiel 3A in 100 ml trockenem Acetonitril wird mit 3.89 g (15.57 mmol) 4-Brombenzylbromid und 2.69 g (19.46 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene organische Phase wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 → 10:1) gereinigt. Es werden 6.88 g (12.4 mmol, 89% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,90 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,27-7,06 (4H, m), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 5,06 (2H, s), 4,38 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,36 (2H, m), 2,79 (2H, t), 1,30 (9H, s).

MS (ESI): 576 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 578 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 553 (M^+), 555 (M^+).

5 Beispiel 5A

4-({2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethylamino}methyl)benzoesäuremethylester



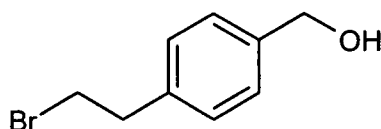
Eine Lösung von 4.2 g (7.57 mmol) 4-[(2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethyl)-*tert.*-butoxycarbonylamino)methyl]benzoesäuremethylester aus Beispiel 4A in 15 ml Dichlormethan wird mit 15 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es werden 3.2 g (7.04 mmol, 92% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,86 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,14 (2H, t), 6,97 (1H, d), 6,86 (1H, t), 5,13 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,79 (2H, s), 2,81-2,67 (4H, m).

MS (CI): 454 (M^+).

Beispiel 6A

[4-(2-Bromethyl)phenyl]methanol



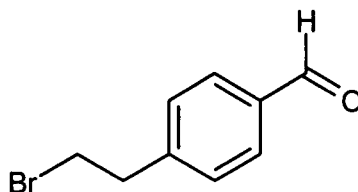
Eine Lösung von 2 g (8.73 mmol) 4-(2-Bromethyl)benzoesäure in 50 ml trockenem THF wird bei -10°C langsam und tropfenweise mit 13.10 ml (13.10 mmol) Boran-THF-Komplex versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird der Ansatz eine Stunde nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, in Essigsäure-
5 ethylester aufgenommen und die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es werden 1.67 g (7.76 mmol, 79% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,33-7,28 (4H, m), 5,14 (1H, t), 4,48 (2H, d), 3,77 (2H, t),
10 3,11 (2H, t).

MS (DCI, NH₃): 232 (M+NH₄⁺).

Beispiel 7A

4-(2-Bromethyl)benzaldehyd



Verfahren 1:

Eine Lösung von 200 mg (0.93 mmol) [4-(2-Bromomethyl)phenyl]methanol aus Beispiel 6A in 20 ml Dichlormethan wird mit 240.5 mg (1.12 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit ca. 2 g Kieselgel versetzt und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Es werden 183
20 mg (0.85 mmol, 82% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Verfahren 2:

Eine Lösung von 44.4 g (0.38 mol) Dichlormethylmethylether in 230 ml Dichlormethan wird unter Kühlung (4-5°C) innerhalb von 10 min mit 42.26 ml (0.385 mol) Titantetrachlorid versetzt und 1
25 Stunde nachgerührt. Anschließend werden 64.89 g (0.34 mol) 2-Bromethylbenzol, gelöst in 24 ml Dichlormethan, bei 5-7°C innerhalb von 50 min zu der Reaktionslösung zudosiert. Dann erwärmt man die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur und lässt den Ansatz über Nacht nach-

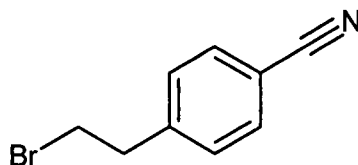
rühren. Nach vollständiger Umsetzung werden sehr vorsichtig innerhalb von 1 Stunde 140 ml Wasser zugetropft (Vorsicht: zunächst endotherme Reaktion durch Gasentwicklung, dann exotherme Reaktion bis 30°C, Kühlung erforderlich). Die Reaktionslösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 170 ml Wasser gewaschen sowie mit
5 115 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Petrolether 1:2 → 1:1) gereinigt. Es werden 29.3 g (0.14 mol, 37% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,99 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,52 (2H, d), 3,80 (2H, t), 3,24
10 (2H, t).

MS (EI): 212 (M⁺).

Beispiel 8A

4-(2-Bromethyl)benzonitril



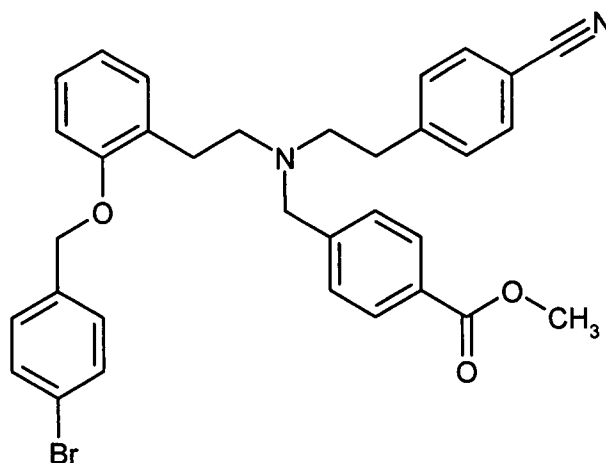
15 Eine Lösung von 29.3 g (0.14 mol) 4-(2-Bromomethyl)benzaldehyd aus Beispiel 7A in 112.4 ml Ameisensäure wird mit 12.42 g (0.18 mol) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 670 ml Wasser zuge-
setzt und das Reaktionsgemisch langsam unter Kühlung mit 6 N Natronlauge neutralisiert. An-
schließend wird der Ansatz dreimal mit Methyl-*tert.*-butylether extrahiert. Die vereinigten organi-
schen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Der erhaltene
20 Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Es werden 21.3 g (0.10 mol, 74% Ausbeute) eines gelblichen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,80 (2H, d), 7,51 (2H, d), 3,77 (2H, t), 3,22 (2H, t).

MS (DCI, NH₃): 227 (M+NH₄⁺).

Beispiel 9A

4-({2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethyl}-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure-
methylester



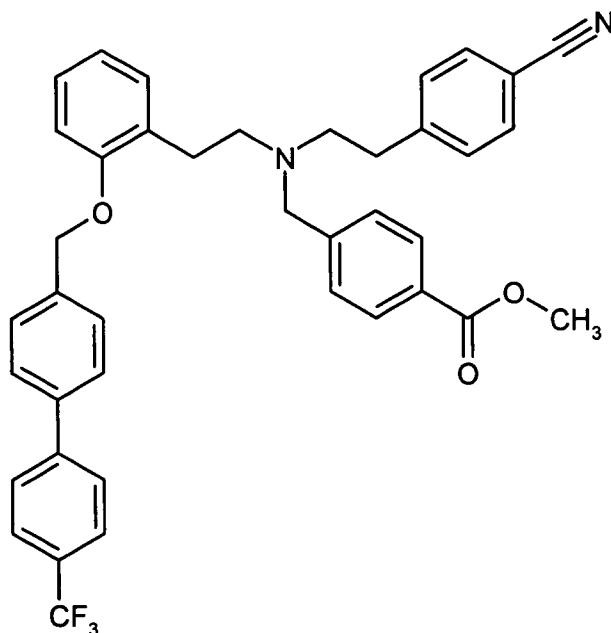
200 mg (0.44 mmol) 4-({2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethylamino}methyl)benzoesäuremethylester aus Beispiel 5A, 101 mg (0.48 mmol) 4-(2-Bromethyl)benzonitril und 51.4 mg (0.48 mmol) Natriumcarbonat werden in 5 ml Acetonitril 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend
 5 werden erneut 101 mg (0.48 mmol) 4-(2-Bromethyl)benzonitril hinzugefügt und die Reaktionslösung über Nacht weiter unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird
 10 filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 183 mg (0.31 mmol, 69% Ausbeute) eines blassgelben Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,79 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,24 (4H, d), 7,18 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,86 (1H, t), 5,00 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,70 (2H, s), 2,79-2,59 (8H, m).

MS (ESI): 583 (M+H⁺).

15 **Beispiel 10A**

4-([(2-(4-Cyanophenyl)ethyl)-{2-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}amino)-methyl]benzoesäuremethylester



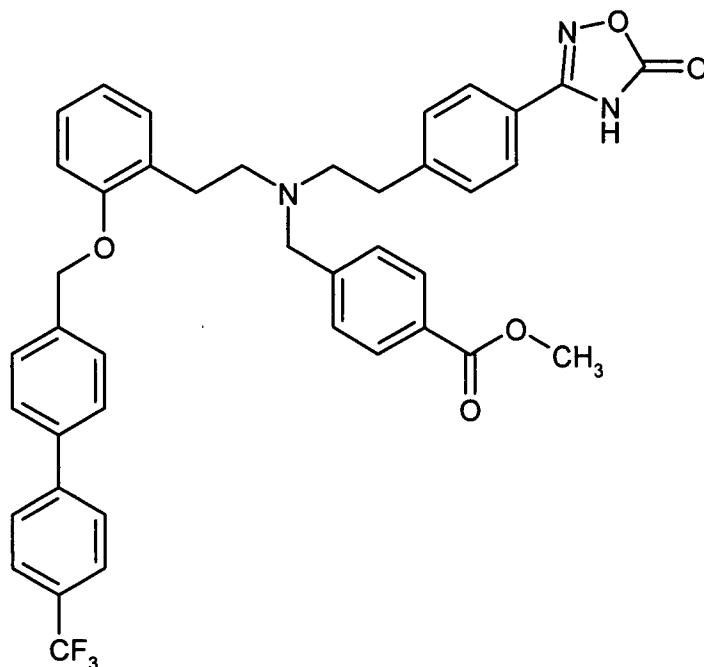
200 mg (0.34 mmol) 4-(((2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]ethyl)-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoesäuremethylester aus Beispiel 9A werden in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 78 mg (0.41 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure, 2.5 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 0.38 ml einer 2 M wässrigen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt, über 1 g Extrelut filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 158 mg (0.24 mmol, 71% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,85 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,62 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,43 (4H, dd), 7,19 (3H, t), 7,10-7,01 (3H, m), 6,92 (2H, d), 5,06 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,69 (2H, s), 2,90-2,76 (4H, m), 2,70 (4H, s).

MS (ESI): 649 (M+H⁺).

Beispiel 11A

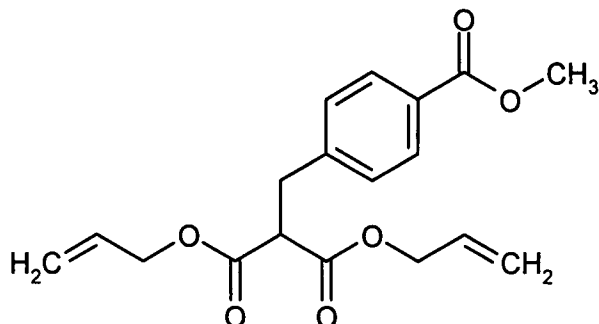
4-(((2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl)-{2-[2-(4'-trifluormethylbiphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl)benzoesäuremethylester



Eine Lösung von 80.34 mg (1.16 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 5 ml DMSO wird mit 0.16 ml (1.16 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 150 mg (0.23 mmol) 4-[[[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-{2-[2-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 10A zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 75°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 10 ml Wasser gegeben, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 162 mg eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das oben erhaltene Öl wird in 10 ml DMF gelöst und mit 0.02 ml (0.26 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und langsam mit 46 mg (0.24 mmol) Chlorameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, dann in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 20 ml Xylol aufgenommen und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 32.7 mg (0.05 mmol, 19% Ausbeute) eines farblosen Öls.

LC-MS (Methode 2): R_t 2.49 min; m/z 708 ($M+H^+$).

Beispiel 12A**2-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester**

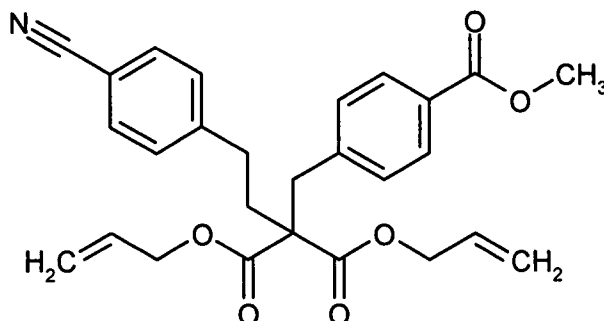
Eine Lösung von 56.7 g (0.3 mol) Malonsäurediallylester in 375 ml Dioxan und 75 ml THF wird
5 bei 0°C portionsweise mit 14.42 g (0.36 mol) Natriumhydrid versetzt. Nach Erwärmen auf Raum-
temperatur wird der Ansatz 1 Stunde bei 40°C gerührt. Anschließend werden 111.88 g (0.6 mol) 4-
Chlormethyl-benzoesäuremethylester, gelöst in 375 ml Dioxan, langsam bei 40°C zugetropft und
die Reaktionslösung über Nacht bei 110°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das
Reaktionsgemisch auf 1200 ml Wasser gegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass der pH-Wert < 7
10 ist (gegebenenfalls werden wenige ml 1 M Salzsäure bis ca. pH 2 zudosiert). Der Ansatz wird dann
dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter
Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird
das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch
Flash-Chromatographie (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 10:1; 3 kg Kieselgel) gerei-
15 nigt. Es werden 85.4 g (0.26 mol, 85% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,96 (2H, d), 7,29 (2H, d), 5,91-5,74 (2H, m), 5,32-5,17 (4H, m), 4,59 (4H, d), 3,93 (3H, s), 3,74 (1H, t), 3,31 (2H, d).

MS (DCI): 349 (M+NH₄⁺).

Beispiel 13A

20 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-2-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester



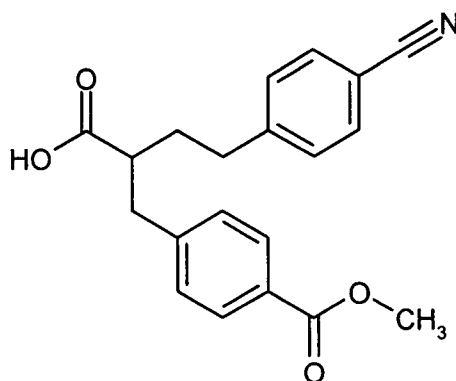
Eine Lösung von 55.71 g (0.17 mol) 2-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 12A in 34 ml DMF wird bei 0°C portionsweise mit 6.70 g (0.17 mol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 1
 5 Stunde nach. Nachfolgend wird die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt, mit 42.98 g (0.20 mol) 4-(2-Bromomethyl)benzonitril aus Beispiel 8A in 21 ml DMF versetzt und 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Wasser versetzt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natrium-
 10 sulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1; 3 kg Kieselgel) gereinigt. Es werden 36 g (0.078 mol, 46% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,95 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,21 (4H, t), 5,97-5,69 (2H, m),
 15 5,40-5,23 (4H, m), 4,62 (4H, d), 3,92 (3H, s), 3,40 (2H, s), 2,72-2,61 (2H, m), 2,13-2,01 (2H, m).

MS (DCI): 479 (M+NH₄⁺).

Beispiel 14A

4-[2-Carboxy-4-(4-cyanophenyl)butyl]benzoesäuremethylester



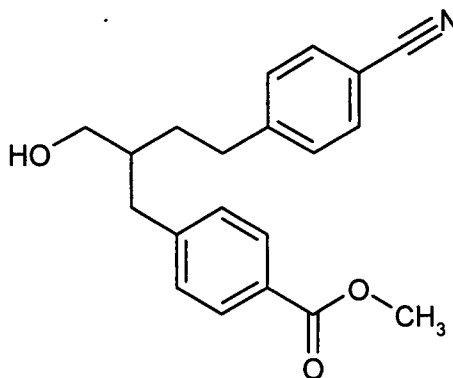
Eine Lösung von 43.5 g (0.09 mol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-2-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 13A, 1.67 g (0.01 mol) Triphenylphosphin und 410 mg Palladiumacetat in 505 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 41.8 ml (0.3 mol) Triethylamin und 8.6 ml (0.23 mol) Ameisensäure in 500 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 2 Stunden lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:1) gereinigt. Es werden 25 g (0.074 mol, 82% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,55-12,24 (1H, breit), 7,86 (2H, d), 7,72 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 3,84 (3H, s), 2,99-2,81 (2H, m), 2,78-2,55 (3H, m), 1,90-1,67 (2H, m).

MS (ESI): 338 (M+H⁺).

Beispiel 15A

4-[4-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxymethyl-butyl]benzoesäuremethylester



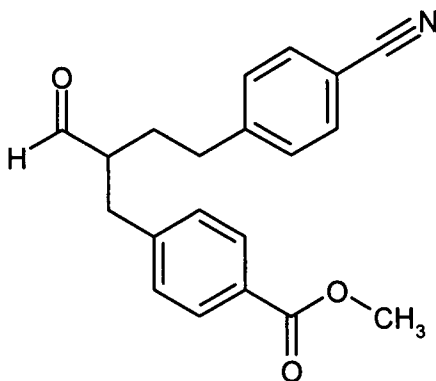
Zu einer Lösung von 5.32 g (77% Reinheit, 12.14 mmol) 4-[2-Carboxy-4-(4-cyanophenyl)-butyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 14A in 40 ml THF werden 24.28 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung (24.28 mmol) bei -15°C getropft und die Lösung 4 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Es werden 2.25 g (55% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,88 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,46 (4H, t), 4,54 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,80-2,55 (4H, m), 1,79-1,39 (3H, m).

MS (ESI): 324 ($M+H^+$).

Beispiel 16A

4-[4-(4-Cyanophenyl)-2-formyl-butyl]benzoesäuremethylester



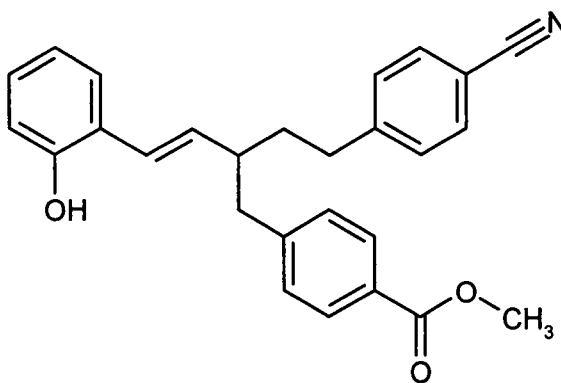
- 5 Eine Lösung von 5.7 g (17.63 mmol) 4-[4-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxymethyl-butyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 15A in 250 ml Dichlormethan wird mit 4.56 g (21.15 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden ca. 10 g Kieselgel zugegeben und das Lösemittel im Vakuum bis zur Trockene entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/
- 10 Essigsäureethylester 10:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 4.16 g (12.94 mmol, 73% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9,68 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,47 (4H, dd), 3,86 (3H, s), 3,14-3,02 (1H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,78-2,54 (3H, m), 1,98-1,81 (1H, m), 1,76-1,60 (1H, m).

- 15 MS (DCI): 339 ($M+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 17A

E-4-[2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-(2-hydroxyphenyl)-but-3-enyl]benzoesäuremethylester



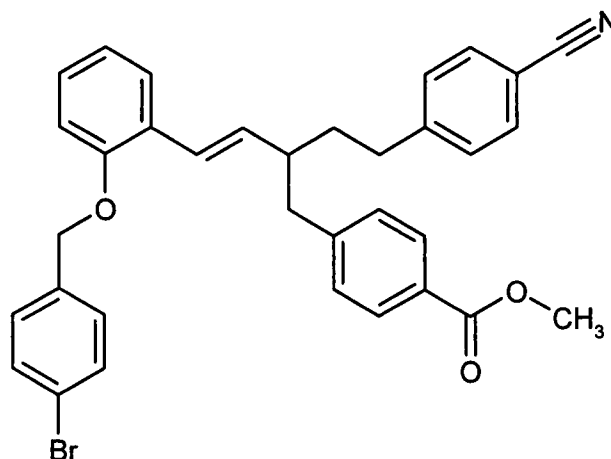
Zu einer Lösung von 2.459 g (5.36 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid in 65 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C 9.39 ml (15.02 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan langsam hinzugefügt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 1.744 g (5.36 mmol) 4-[4-(4-Cyanophenyl)-2-formyl-butyl]benzoesäuremethylester aus Beispiel 16A, gelöst in 65 ml THF, langsam zudosiert. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung 12 Stunden nachgerührt und dann mit etwas Wasser versetzt und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Es werden 1.44 g (3.50 mmol, 65% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,39 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,41-7,27 (5H, m), 7,01 (1H, t), 6,81-6,68 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,13-5,99 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,92-2,58 (5H, m), 1,86-1,56 (2H, m).

MS (DCI): 429 (M+NH₄⁺).

Beispiel 18A

E-4-{4-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-but-3-enyl}benzoesäuremethylester



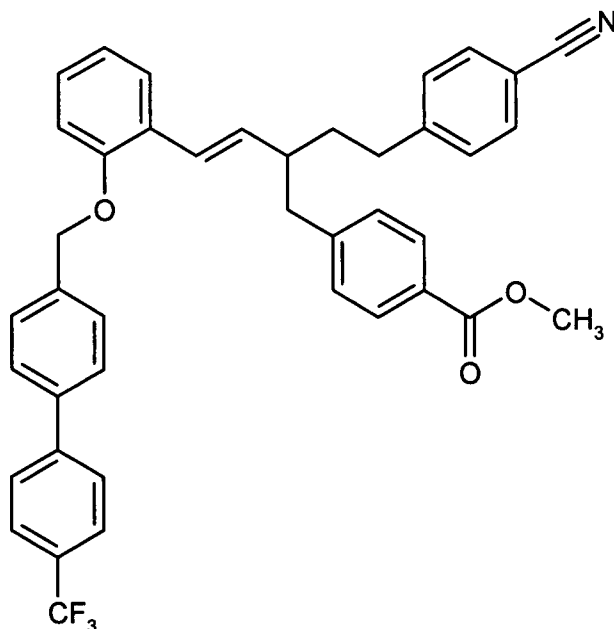
Eine Lösung von 230 mg (0.56 mmol) *E*-4-[2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-(2-hydroxyphenyl)-but-3-enyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 17A in 5 ml trockenem Acetonitril wird mit 209 mg (0.84 mmol) 4-Brombenzylbromid und 116 mg (0.84 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene organische Phase wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan) gereinigt. Es werden 286 mg (0.49 mmol, 88% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,82 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,40 (1H, d), 7,38-7,25 (6H, m), 7,18 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,09 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,91-2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,56 (1H, m), 2,54-2,41 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m), 1,71-1,59 (1H, m).

MS (ESI): 602 (M+Na⁺), 597 (M+NH₄⁺).

15 **Beispiel 19A**

E-4-{2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-but-3-enyl}benzoesäuremethylester



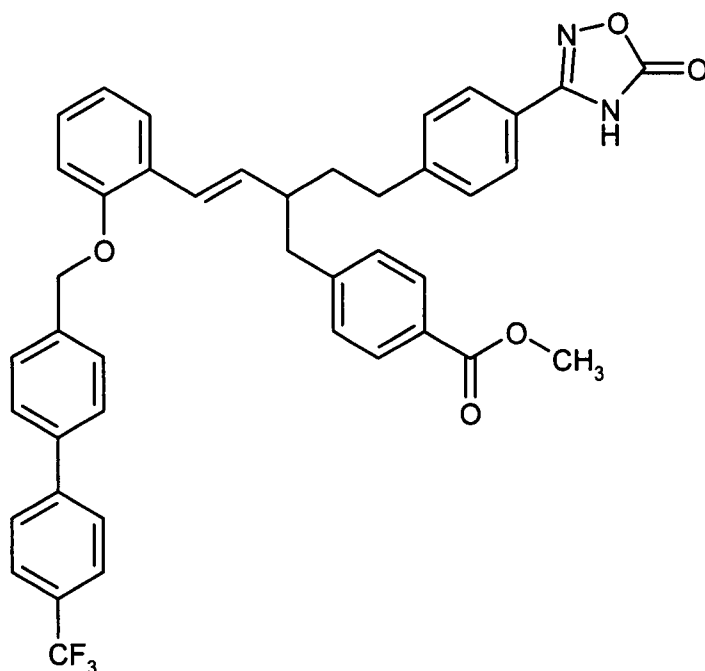
270 mg (0.47 mmol) *E*-4-{2-[2-(4-Brombenzyloxy)phenyl]-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-but-3-enyl}benzoatesäuremethylester aus Beispiel 18A werden in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 106 mg (0.56 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure, 3.3 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 0.51 ml einer 2 M Lösung von Natriumcarbonat in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt, über 1 g Extrelut filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 175 mg (0.27 mmol, 58% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,91 (2H, d), 7,71 (4H, s), 7,59 (2H, d), 7,50-7,41 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,22-7,12 (5H, m), 6,99-6,89 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,00 (1H, dd), 5,12 (2H, s), 3,87 (3H, s), 2,79 (2H, d), 2,78-2,70 (1H, m), 2,67-2,54 (1H, m), 2,53-2,42 (1H, m), 1,89-1,74 (1H, m), 1,73-1,58 (1H, m).

MS (ESI): 668 (M+Na⁺), 663 (M+NH₄⁺).

15 **Beispiel 20A**

E-4-{2-{2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-4-[2-(4'-trifluormethylbiphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-but-3-enyl}benzoatesäuremethylester



Eine Lösung von 96.8 mg (1.39 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 18 ml DMSO wird mit 0.19 ml (1.39 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 180 mg (0.28 mmol) *E*-4-{2-[2-(4-
 5 Cyanophenyl)ethyl]-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-but-3-enyl}-benzoe-
 säuremethylester aus Beispiel 19A zudosiert. Die Reaktionslösung wird dann 12 Stunden bei 75°C
 gerührt. Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 10 ml Wasser
 gegeben, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit
 gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natrium-
 10 sulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Es werden 213 mg eines farblosen Öls erhalten,
 das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das oben erhaltene Öl wird in 8 ml DMF gelöst und mit 0.02 ml (0.29 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C gekühlt und langsam mit 47.1 mg (0.26 mmol) Chlor-
 ameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, in
 15 Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über
 Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 8 ml
 Xylol aufgenommen und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die
 Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird mittels präpara-
 ativer HPLC gereinigt. Man erhält 110 mg (0.15 mmol, 57% Ausbeute) eines farblosen Öls.

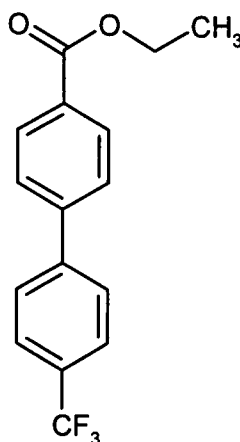
20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,86 (1H, s, breit), 7,90-7,75 (6H, m), 7,74-7,62 (4H, m),
 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,33 (4H, t), 7,19 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,12

(1H, dd), 5,16 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,94-2,82 (1H, m), 2,81-2,56 (3H, m), 2,55-2,43 (1H, m), 1,90-1,59 (2H, m).

MS (ESI): 727 ($M+Na^+$).

Beispiel 21A

5 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäureethylester

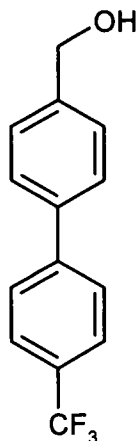


- 7 g (30.56 mmol) 4-Brombenzoesäureethylester werden in 60 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 6.96 g (36.67 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure, 271 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 40.7 ml einer 2 M Lösung von Natriumcarbonat in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt, über 1 g Extrelut filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Dichlormethan 2:1) gereinigt. Es werden 6.31 g (21.4 mmol, 70% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,17 (2H, d), 7,72 (4H, s), 7,67 (2H, d), 4,41 (2H, q), 1,43 (3H, t).

MS (EI): 294 (M^+).

Beispiel 22A

(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-methanol



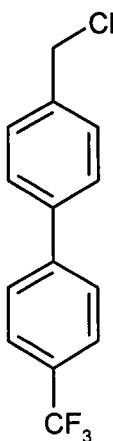
Eine Lösung von 6.24 g (21.21 mmol) 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäureethylester aus Beispiel 21A in 60 ml trockenem THF wird bei 0°C tropfenweise mit 12.73 ml (12.73 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, in Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 5.1 g (20.21 mmol, 95% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,88 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,46 (2H, d), 5,23 (1H, t), 4,58 (2H, d).

MS (EI): 252 (M⁺).

Beispiel 23A

4-Chlormethyl-4'-trifluormethyl-biphenyl



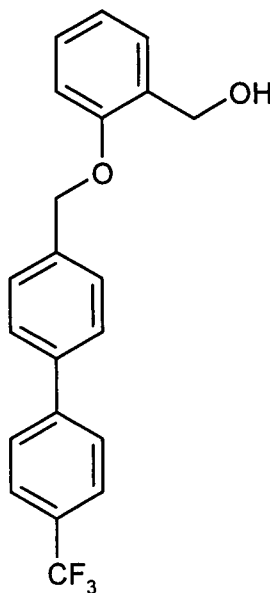
Eine Lösung von 5.0 g (19.82 mmol) (4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-methanol aus Beispiel 22A in 40 ml Chloroform wird mit 2.89 ml (39.65 mmol) Thionylchlorid, gelöst in 10 ml Chloroform, versetzt und 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1) gereinigt. Es werden 5.26 g (19.43 mmol, 98% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,91 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,58 (2H, d), 4,83 (2H, s).

MS (EI): 270 (M⁺).

Beispiel 24A

[2-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]methanol



15

Eine Lösung von 4.59 g (36.94 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol in 200 ml trockenem Acetonitril wird mit 10 g (36.94 mmol) 4-Chlormethyl-4'-trifluormethyl-biphenyl aus Beispiel 23A und 6.13 g (44.33 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene organische Phase wird eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch

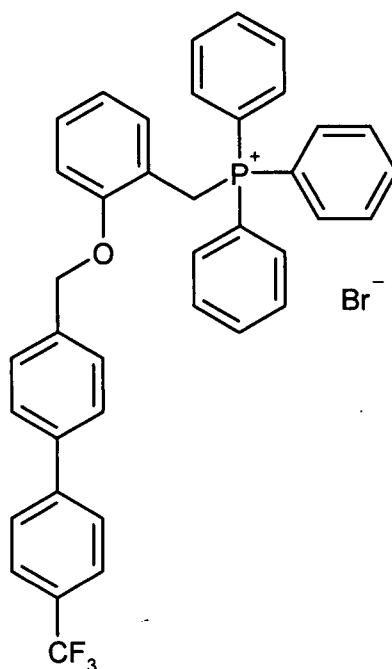
Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 11.8 g (32.92 mmol, 89% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,92 (2H, d), 7,87-7,72 (4H, m), 7,60 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,03 (1H, d), 6,96 (1H, t), 5,20 (2H, s), 5,03 (1H, t), 4,58 (2H, d).

5 MS (DCI): 376 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 25A

Triphenyl-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)benzyl]-phosphoniumbromid



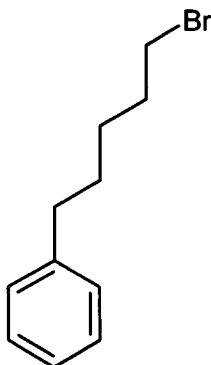
10 Eine Lösung von 11.7 g (32.65 mmol) [2-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-methanol aus Beispiel 24A in 100 ml Acetonitril wird mit 10.64 g (31.02 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt und das erhaltene Öl in Diethylether aufgenommen und verrieben. Dabei kristallisiert das Produkt als weißer Feststoff aus. Nach Filtration wird der Feststoff bei 50°C im Trockenofen über Nacht getrocknet. Es werden 20.5 g (30 mmol, 92% Ausbeute)

15 kristallines Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,99-7,79 (8H, m), 7,78-7,50 (12H, m), 7,32 (4H, d), 7,08 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,86 (1H, t), 5,03 (2H, d), 4,70 (2H, s).

Beispiel 26A

(5-Bromopentyl)-benzol



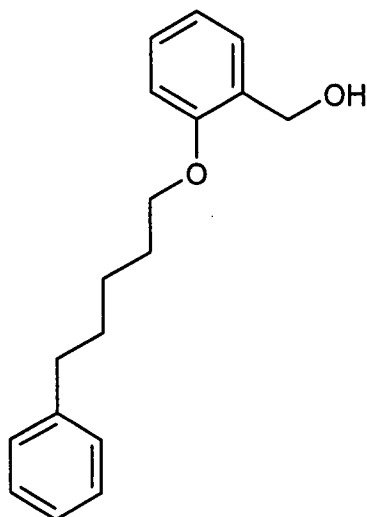
5 Eine Lösung von 416.7 ml (1.83 mol) 48%-ige Bromwasserstoffsäure wird mit 50 g (0.304 mol) 5-Phenylpentan-1-ol bei 0°C versetzt und 30 min bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung 12 Stunden bei 100°C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 200 ml Essigsäureethylester versetzt. Nach Extraktion wird die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Filtrat bis zur Trockene eingedunstet. Das
10 erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan) gereinigt. Es werden 59.4 g (0.26 mol, 86% Ausbeute) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,32-7,22 (2H, m), 7,21-7,11 (3H, m), 3,40 (2H, t), 2,61 (2H, t), 1,97-1,81 (2H, m), 1,72-1,58 (2H, m), 1,56-1,39 (2H, m).

MS (CI): 226 (M⁺).

15 **Beispiel 27A**

[2-(5-Phenylpentyl)oxy]phenylmethanol

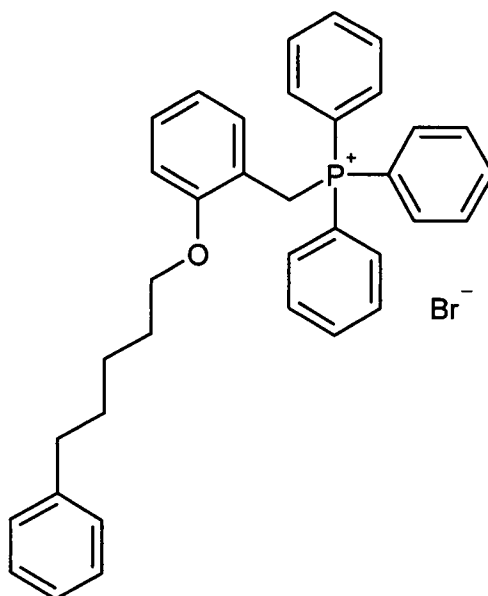


- Eine Lösung von 10 g (80.56 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol in 200 ml trockenem Acetonitril wird mit 27.45 g (120.83 mmol) (5-Brompentyl)-benzol aus Beispiel 26A und 12.25 g (88.61 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene organische Phase wird eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 18.7 g (81% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,38 (1H, d), 7,31-7,10 (6H, m), 6,91 (2H, t), 4,92 (1H, t), 4,50 (2H, d), 3,95 (2H, t), 2,59 (2H, t), 1,81-1,68 (2H, m), 1,67-1,55 (2H, m), 1,52-1,36 (2H, m).

MS (CI): 288 (M+NH₄⁺), 270 (M⁺).

Beispiel 28A

Triphenyl-[2-(5-phenylpent-1-yloxy)benzyl]-phosphoniumbromid



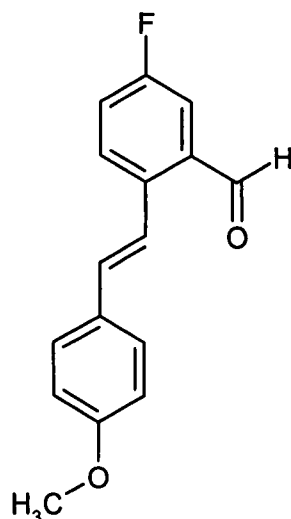
Eine Lösung von 18.7 g (69.16 mmol) [2-(5-Phenylpentyloxy)phenyl]methanol aus Beispiel 27A in 120 ml Acetonitril wird mit 22.55 g (65.71 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid versetzt und drei Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt. Es werden 36.6 g (61.45 mmol, 83% Ausbeute) kristallines Produkt erhalten, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.89 (3H, t), 7.78-7.66 (6H, m), 7.64-7.52 (6H, m), 7.32-7.24 (3H, m), 7.21-7.12 (3H, m), 7.01 (1H, d), 6.89-6.77 (2H, m), 4.90 (2H, d), 3.44 (2H, t), 2.56 (2H, t), 1.59-1.46 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m), 1.23-1.12 (2H, m).

10 MS (ESI): 515 ($\text{M}^+ - \text{Br}$).

Beispiel 29A

E-5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]benzaldehyd



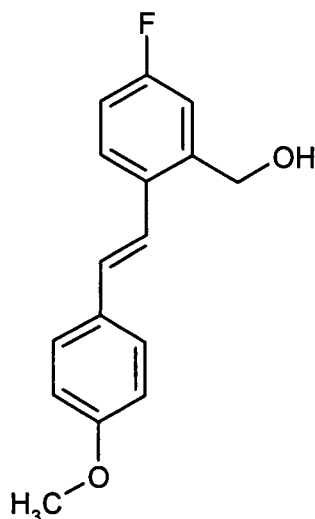
Eine Lösung von 10 g (49.26 mmol) 2-Brom-5-fluorbenzaldehyd in 200 ml trockenem DMF wird mit 7.27 g (54.18 mmol) 4-Methoxystyrol, 1.5 g (4.93 mmol) Tri-2-tolylphosphin, 330 mg (1.48 mmol) Palladium(II)acetat und 10.3 ml (73.89 mmol) Triethylamin unter Argon versetzt und 12
5 Stunden lang bei 100°C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Trockene eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Lösung bis zur Trockene eingedunstet und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel:
10 Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 7.79 g (55% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (1H, s), 8,01-7,89 (2H, m), 7,68-7,49 (4H, m), 7,22 (1H, d), 6,99 (2H, d), 3,80 (3H, s).

MS (DCI): 274 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

15 **Beispiel 30A**

E-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]phenyl}methanol



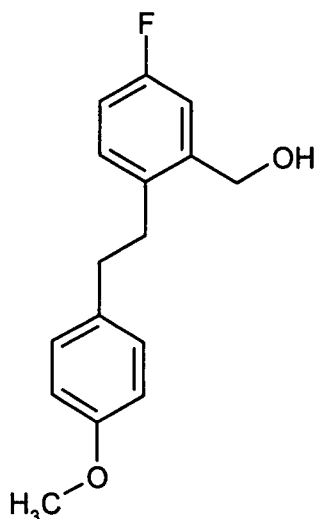
Eine Lösung von 7.79 g (30.40 mmol) *E*-5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]benzaldehyd aus Beispiel 29A in 500 ml Methanol wird bei 0°C portionsweise mit 1.73 g (45.60 mmol) Natriumborhydrid versetzt und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger
5 Umsetzung wird der Ansatz bis zur Trockene eingeeengt und dann in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Anschließend wird die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 6.8 g (85% Aus-
10 beute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,71 (1H, m), 7,54 (2H, d), 7,27-7,12 (2H, m), 7,11-6,99 (2H, m), 6,97 (2H, d), 5,47 (1H, t), 4,67 (2H, d), 3,79 (3H, s).

LC-MS (Methode 1): R_t 2.49 min; m/z 259 (M+H⁺).

Beispiel 31A

15 {5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}methanol



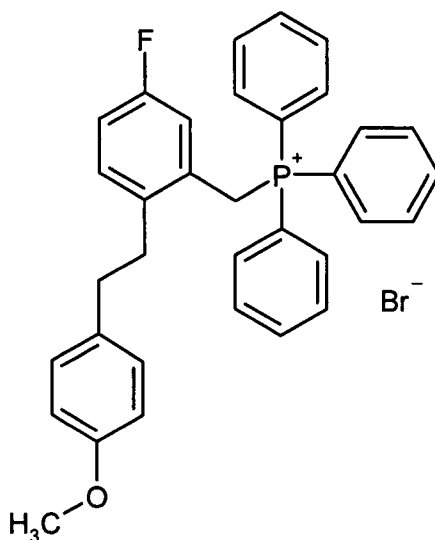
Eine Mischung von 6.8 g (26.33 mmol) *E*-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]phenyl}methanol aus Beispiel 30A und 0.5 g Palladium auf Kohle (10%-ig) in 50 ml Methanol und 250 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang unter Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Umsetzung wird der Ansatz über Kieselgur filtriert und das Filtrat anschließend bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 5.95 g (87% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,21-7,09 (4H, m), 6,97 (1H, t), 6,83 (2H, d), 5,24 (1H, t), 4,51 (2H, d), 3,72 (3H, s), 2,81-2,68 (4H, m).

LC-MS (Methode 1): R_t 2.49 min; m/z 278 (M+NH₄⁺).

Beispiel 32A

{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzyl}-triphenylphosphoniumbromid

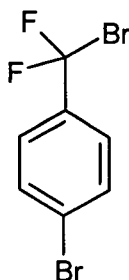


Eine Lösung von 5.95 g (22.86 mmol) {5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}methanol aus Beispiel 31A in 130 ml Acetonitril wird mit 7.45 g (21.71 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid versetzt und 3 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung
 5 bis zur Trockene eingeeengt und das erhaltene Öl in Diethylether aufgenommen und verrieben. Dabei kristallisiert das Produkt als weißer Feststoff aus. Nach Filtration wird der Feststoff bei 50°C im Trockenofen über Nacht getrocknet. Es werden 11.5 g (77% Ausbeute) kristallines Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,92 (3H, t), 7,81-7,69 (6H, m), 7,68-7,57 (6H, m), 7,30-
 10 7,21 (1H, m), 7,19-7,08 (1H, m), 6,94 (2H, d), 6,81 (2H, d), 6,70-6,58 (1H, m), 4,94 (2H, d), 3,71 (3H, s), 2,57-2,46 (2H, t), 2,18 (2H, t).

Beispiel 33A

1-Brom-4-[brom(difluor)methyl]benzol



15 Unter Sauerstoffausschluss wird eine Lösung von 14.0 g (67.63 mmol) 1-Brom-4-(difluormethyl)benzol [CAS 51776-71-7] und 25.3 g (142 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) in 190 ml Tetrachlorkohlenstoff mit einer Tageslichtlampe bestrahlt. Dabei erreicht das Lösemittel seine Siede-

temperatur. Es wird 24 Stunden lang unter Rückfluss bestrahlt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert ausgefallenes Succinimid ab. Das Filtrat wird erneut mit 25 g NBS versetzt und nochmals für 24 Stunden unter Sauerstoffausschluss und Rückfluss bestrahlt. Nach dem Abkühlen wird wiederum filtriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Es werden als
5 Rohprodukt 18 g eines orangefarbenen Öls erhalten, das durch Vakuumdestillation bei 13 mm Hg weiter gereinigt wird. Es werden 12.7 g (44.4 mmol, 66% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

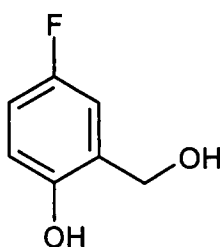
Siedepunkt (13 mm Hg): 90-92°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,79 (2H, d), 7,63 (2H, d).

MS (ESI): 205/207 (M-Br^+).

10 Beispiel 34A

4-Fluor-2-(hydroxymethyl)phenol

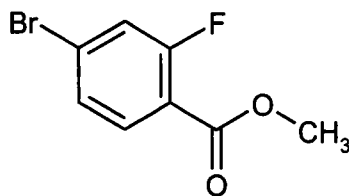


Unter Sauerstoffausschluss werden 27.1 g (159.28 mmol) Methyl-5-fluor-2-hydroxybenzoat in 500 ml trockenem THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend tropft man langsam unter
15 Kühlung 238 ml (238 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF hinzu und rührt 1 Stunde bei 0°C und dann über Nacht bei RT nach. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, in Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographisch (Laufmittel:
20 Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Es werden 18.0 g (126.6 mmol, 79% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,32 (1H, s), 7,06-7,03 (1H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,74-6,71 (1H, m), 5,09 (1H, t), 4,45 (2H, d).

Beispiel 35A

25 4-Brom-2-fluorbenzoesäuremethylester



Eine Lösung von 8 g (36.53 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzoesäure in 44 ml Methanol wird mit 0.46 ml (3.65 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und 12 h lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingengt und der Rückstand mit Cyclohexan aufgenommen und über Kieselgel
 5 filtriert. Es werden 4.49 g (19.25 mmol, 52% Ausbeute) eines weißen Feststoff erhalten.

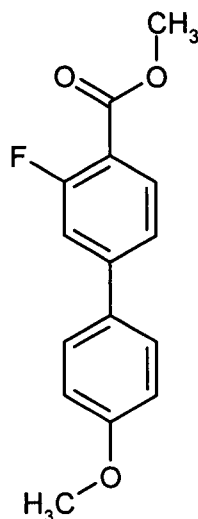
R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1): 0.5.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,84 (1H, t), 7,75 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 3,88 (3H, s).

MS (EI): 232 (M^+).

Beispiel 36A

10 3-Fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester



1.45 g (6.22 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzoesäuremethylester aus Beispiel 35A werden in 15 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 1.13 g (7.47 mmol) 4-Methoxybenzoboronsäure, 80 mg (0.11 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 7 ml einer 2 M Lösung von
 15 Natriumcarbonat in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt, über 10 g Extrelut filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie

(Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt. Es werden 1.36 g (5.23 mmol, 84% Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

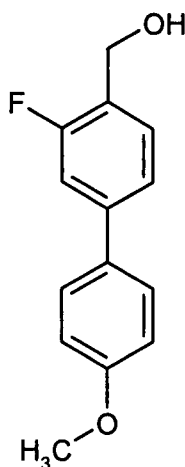
R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1): 0.44.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,96 (1H, t), 7,80-7,62 (2H, m), 7,49-7,28 (3H, m), 7,02
5 (1H, dd), 3,89 (3H, s), 3,82 (3H, s).

MS (EI): 260 (M^+).

Beispiel 37A

(3-Fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methanol



10 3.14 ml (3.14 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem THF werden bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.36 g (5.23 mmol) 3-Fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-carbonsäuremethylester aus Beispiel 36A in 10 ml wasserfreiem THF versetzt. Es wird 2 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Essigsäureethylester verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die organische
15 Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 914 mg (3.94 mmol, 73% Ausbeute) der Titelverbindung erhalten.

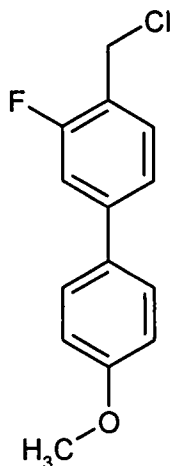
R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1): 0.29.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,58-7,45 (3H, m), 7,39 (1H, t), 7,29-7,20 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 5,30 (1H, t), 4,58 (2H, d), 3,83 (3H, s).

MS (EI): 232 (M^+).

Beispiel 38A

4-(Chlormethyl)-3-fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl



- 5 Eine Lösung von 864 mg (3.72 mmol) (3-Fluor-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methanol aus Beispiel 37A in 3 ml Chloroform wird langsam mit 0.54 ml (7.45 mmol) Thionylchlorid, gelöst in 2 ml Chloroform, versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz eingengt, mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration
- 10 und Einengen wird das Produkt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 100:1) gereinigt. Es werden 511 mg (2.04 mmol, 55% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

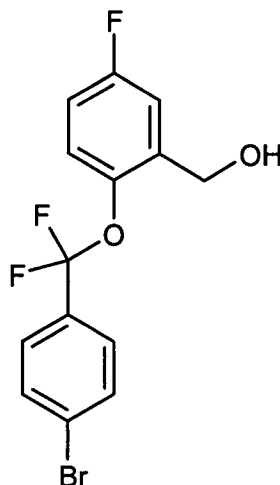
R_f (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1): 0.52.

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,68-7,52 (3H, m), 7,46-7,21 (3H, m), 6,99 (1H, dd), 4,86
- 15 (2H, s), 3,86 (3H, s).

MS (EI): 250 (M^+).

Beispiel 39A

{2-[(4-Bromphenyl)(difluor)methoxy]-5-fluorphenyl}methanol



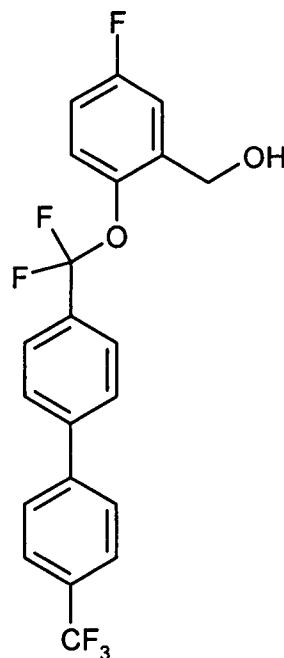
Eine Suspension von 1.17 g (8.23 mmol) 4-Fluor-2-(hydroxymethyl)phenol aus Beispiel 34A, 2.59 g (12.63 mmol) 1-Brom-4-[brom(difluor)methyl]benzol aus Beispiel 33A und 1.25 g (9.06 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml 2-Propanol wird 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird
 5 der Ansatz zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid suspendiert, auf Kieselgel aufgenommen, im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1, anschließend 100% Essigsäureethylester). Man erhält 1.02 g (2.95 mmol, 35% Ausbeute) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,65-7,58 (4H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,03-6,96 (1H, m),
 10 4,74 (2H, s), 1,73 (1H, s).

MS (DCI): 364/366 (M+NH₄⁺).

Beispiel 40A

(2-{Difluor-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methoxy}-5-fluorphenyl)methanol



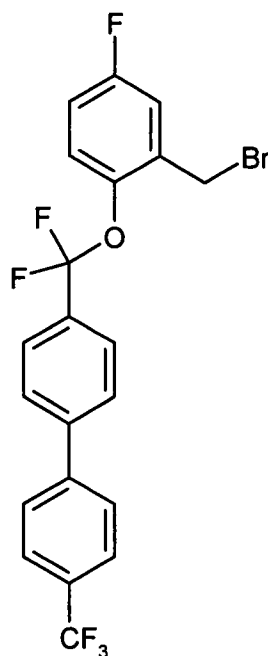
473 mg (1.36 mmol) {2-[(4-Bromphenyl)(difluor)methoxy]-5-fluorphenyl}methanol aus Beispiel 39A werden in 8 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 362.6 mg (1.91 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure, 67 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 1.5 ml einer 2 M Lösung von Natriumcarbonat in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt, über 5 g Celit filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 532 mg (1.29 mmol, 90% Reinheit, 85% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,85-7,82 (2H, m), 7,76-7,69 (6H, m), 7,37-7,27 (2H, m), 7,04-6,98 (1H, s), 4,79 (2H, s), 1,76 (1H, s).

MS (DCI): 430 (M+NH₄⁺).

Beispiel 41A

2-(Brommethyl)-4-fluorphenyl-difluor[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methylether



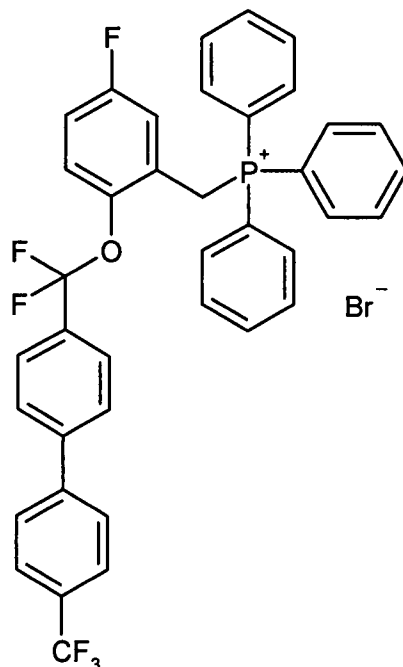
220 mg (0.53 mmol) (2-{Difluor-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methoxy}-5-fluorophenyl)-methanol aus Beispiel 40A, 154 mg (0.59 mmol) Triphenylphosphin und 194.6 mg (0.59 mmol) Tetrabrommethan werden in 5 ml Dichlormethan 12 Stunden bei RT gerührt. Zu der Reaktions-

5 Mischung werden 2 g Kieselgel gegeben und die Mischung anschließend im Vakuum getrocknet und mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1). Es werden 217 mg (0.46 mmol, 95% Reinheit, 81% Ausbeute) eines Feststoffes isoliert.

MS (ESI): 474 (M^+).

Beispiel 42A

10 {2-[Difluor-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)methoxy]-5-fluorbenzyl}-triphenylphosphonium-bromid

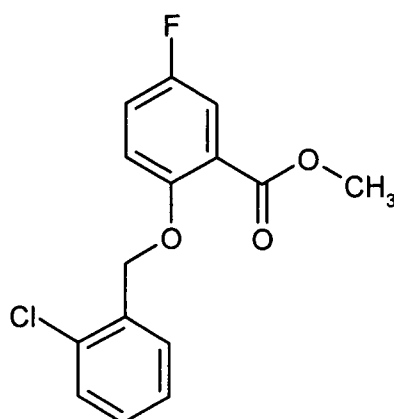


217 mg (0.46 mmol) 2-(Bromomethyl)-4-fluorophenyl-difluor[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methylether aus Beispiel 41A und 148 mg (0.57 mmol) Triphenylphosphin werden in 5 ml THF bei RT 12 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand mit
 5 Diethylether und n-Hexan gewaschen. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe eingesetzt.

MS (ESI): 657 (M+H)⁺.

Beispiel 43A

2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäuremethylester



10

10.0 g (58 mmol) 5-Fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester [CAS 391-92-4], 13.3 g (64.5 mmol) 2-Chlorbenzylbromid [CAS 611-17-6], 40.6 g (293 mmol) Kaliumcarbonat und 14.6 g (88 mmol)

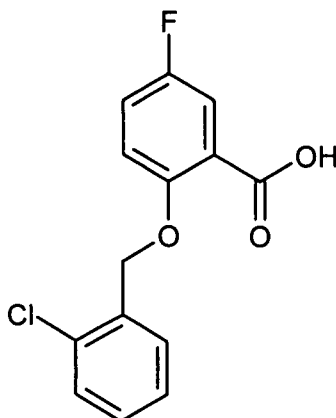
Kaliumiodid werden in 50 ml Aceton suspendiert und die Mischung für 12 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und je zweimal mit 10%-iger Natronlauge, mit 1 N Salzsäure und mit Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert, wäscht mit Ethylacetat nach und engt ein. Den Rückstand rührt man mit Petrolether aus, saugt den Feststoff ab und trocknet auf einem Tonteller. Es werden 10.0 g (33.9 mmol, 59% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.72 (1H, m_c), 7.51 (2H, m_c), 7.46-7.36 (3H, m), 7.31 (1H, dd), 5.22 (2H, s), 3.81 (3H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.6 min; m/z 295 (M+H)⁺.

10 **Beispiel 44A**

2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäure



10.0 g (34 mmol) 2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäuremethylester werden in 80 ml Methanol und 40 ml 40%-iger Natronlauge gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit so viel Wasser versetzt, bis alles gelöst ist, und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase stellt man mit Salzsäure sauer und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, filtriert, wäscht mit Ethylacetat nach und engt ein. Den Rückstand versetzt man mit Petrolether, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und trocknet auf einem Tonteller. Es werden 6.00 g (21.3 mmol, 63% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

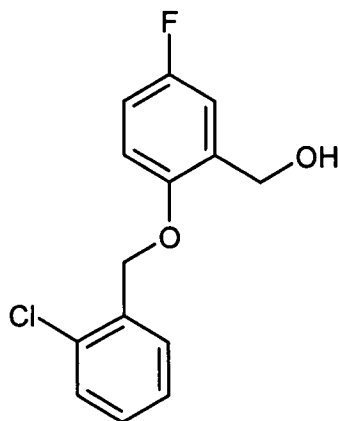
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.61 (1H, m_c), 7.51 (1H, m_c), 7.42-7.37 (2H, m), 7.17 (1H, dd), 7.08-6.97 (2H, m), 5.19 (1H, t), 5.16 (2H, s), 4.55 (2H, d).

HPLC (Methode 1): R_t 4.7 min.

MS (DCI): 284 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 45A

[2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorphenyl]methanol



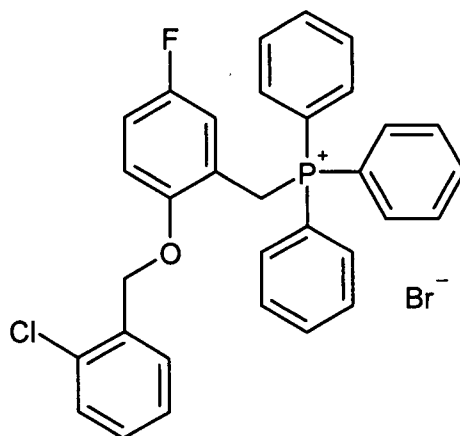
- 5 5.50 g (20 mmol) 2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäure werden in 25 ml THF gelöst, zum Rückfluss erhitzt und dann tropfenweise mit 20 ml 1 M Boran-Dimethylsulfid-Komplex versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Anschließend wird vorsichtig (starke Gasentwicklung) mit 1 N Salzsäure sauer gestellt.
- 10 Durch Zugabe von 1 N Natronlauge wird dann leicht basisch gestellt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen trocknet man über Magnesiumsulfat, filtriert, wäscht mit Dichlormethan nach und engt das Filtrat ein. Den Rückstand versetzt man mit Petrolether, saugt das ausgefallene Kristallisat ab und trocknet auf einem Tonteller. Es werden 3.65 g (13.6 mmol, 68% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.61 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 7.17 (1H, dd), 7.08-6.97 (2H, m), 5.19 (1H, t), 5.16 (2H, s), 4.55 (2H, d).

HPLC (Methode 1): R_t 4.7 min.

MS (DCI): 284 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 46A

- 20 [2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorbenzyl]-triphenylphosphoniumbromid



4.60 g (17 mmol) [2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorphenyl]methanol werden in 10 ml Acetonitril gelöst, 5.62 g (16 mmol) Triphenylphosphin-Hydrobromid werden zugegeben und die Suspension wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Weitere 2.80 g (8 mmol) Triphenylphosphin-Hydrobromid werden hinzugefügt und die Mischung weitere 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum größtenteils abdestilliert, und die ausgefallenen Kristalle mit Petrolether verrührt, abgesaugt und auf einem Tonteller getrocknet. Es werden 9.82 g (15.7 mmol, 92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

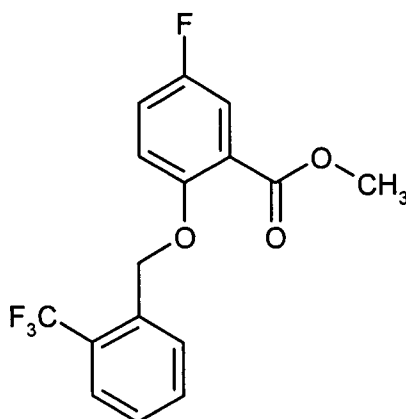
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.86 (3H, m_c), 7.70-7.46 (13H, m), 7.42-7.30 (3H, m), 7.15 (1H, m_c), 6.96 (1H, dd), 6.90 (1H, dt), 4.99 (2H, d), 4.66 (2H, d).

HPLC (Methode 1): R_t 5.0 min.

MS (ESI): 511 (M-Br⁺).

Beispiel 47A

Methyl-5-fluor-2-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}benzoat



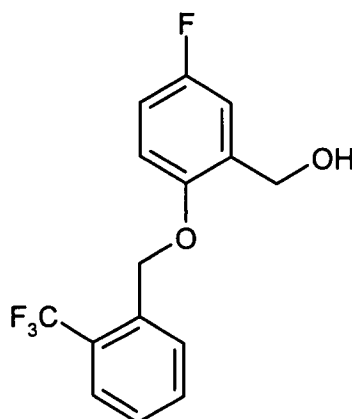
Eine Lösung von 7.50 g (44.08 mmol) Methyl-5-fluor-2-hydroxybenzoat in 40 ml trockenem Acetonitril wird mit 9.44 g (48.49 mmol) 2-Trifluormethylbenzylchlorid und 18.28 g (132.25 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz abgekühlt, filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen, eingengt und der Rückstand
5 chromatographisch (Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 9.18 g (28 mmol, 89% Reinheit, 56% Ausbeute) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,93-7,91 (1H, m), 7,80-7,74 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, s), 7,46-7,41 (1H, m), 7,29-7,26 (1H, m), 5,32 (2H, s), 3,80 (3H, s).

MS (DCI): 346 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 329 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Beispiel 48A**

(5-Fluor-2-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}phenyl)methanol



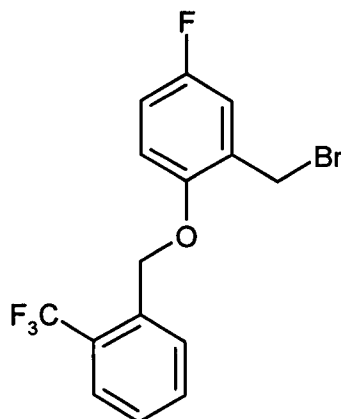
Die Titelverbindung wird in 72% Ausbeute aus Methyl-5-fluor-2-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}-benzoat (Beispiel 47A) analog zu [2-(2-Chlorbenzyloxy)-5-fluorphenyl]methanol (Beispiel 45A)
15 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,81-7,72 (3H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,20-7,18 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, s), 5,23 (2H, s), 5,20 (1H, d), 4,52 (2H, d).

MS (EI): 300 (M^+).

Beispiel 49A

20 2-(Brommethyl)-4-fluor-1-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}benzol



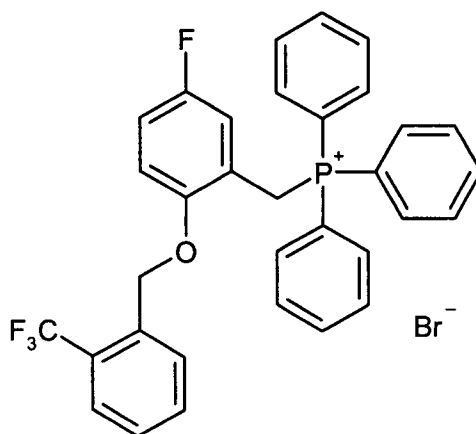
Die Titelverbindung wird in 80% Ausbeute aus (5-Fluor-2-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}-phenyl)methanol (Beispiel 48A) analog zu 2-(Brommethyl)-4-fluorphenyl-difluor-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methylether (Beispiel 41A) hergestellt.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,89-7,74 (3H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,38-7,35 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 5,32 (2H, s), 4,66 (2H, s).

MS (DCI): 380 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 50A

[5-Fluor-2-(2-trifluormethyl-benzyloxy)benzyl]-triphenylphosphoniumbromid



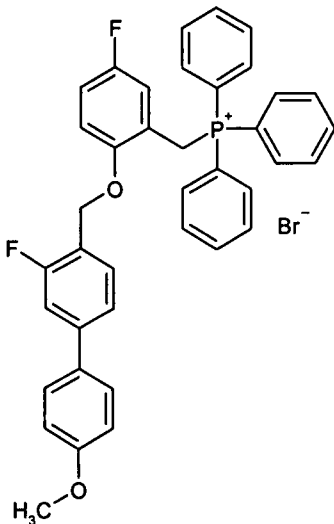
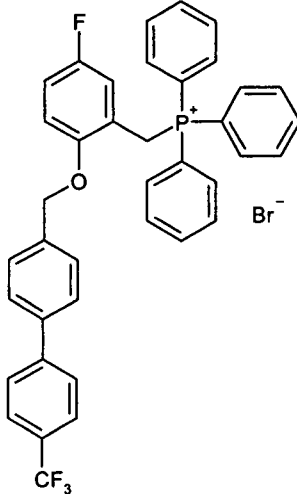
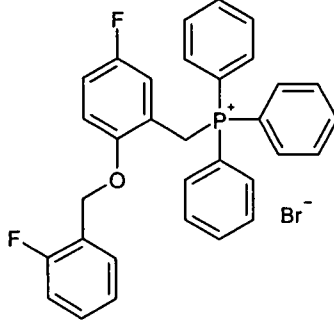
10

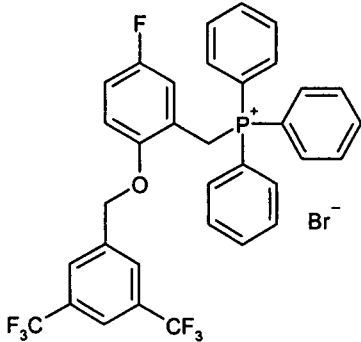
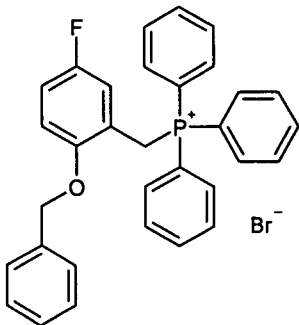
Die Titelverbindung wird aus 2-(Brommethyl)-4-fluor-1-{[2-(trifluormethyl)benzyl]oxy}benzol (Beispiel 49A) analog zu Beispiel 42A hergestellt.

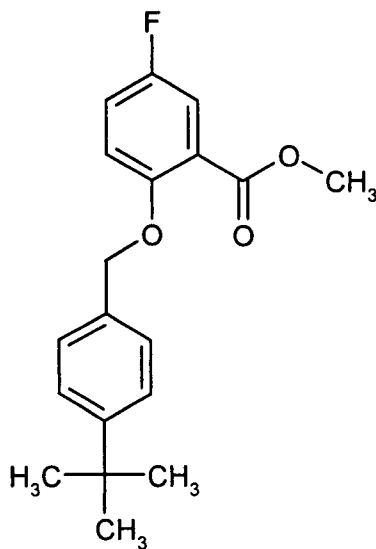
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,87-7,83 (3H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,69-7,55 (14H, m), 7,47-7,44 (1H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 6,94-6,90 (2H, m), 5,02 (2H, d), 4,75 (2H, s).

MS (DCI): 545 (M+H)⁺.

Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen erhalten:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
51A (ausgehend von Bsp. 34A und Bsp. 38A)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,94-6,88 (25H, m), 5,00-4,92 (2H, m), 4,72 (2H, s), 3,82 (3H, s). MS (ESI): 601 (M ⁺).
52A (ausgehend von Bsp. 34A und 4-Chlor-methyl-4'-trifluormethyl-biphenyl [CAS 454464-38-1])		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,95-7,82 (7H, m), 7,75-7,57 (14H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m), 5,05-4,98 (2H, d), 4,72 (2H, s). MS (ESI): 621 (M ⁺ -Br).
53A (ausgehend von Bsp. 34A und 1-Chlor-methyl-2-fluorbenzol)		MS (DCI): 495 (M ⁺ -Br).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
54A (ausgehend von Bsp. 34A und 1-Chlor-methyl-3,5-bis(trifluor-methyl)-benzol)		MS (DCI): 613 ($M^+ - Br^-$).
55A (ausgehend von Bsp. 34A und Chlor-methylbenzol)		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,88-7,84 (3H, m), 7,68-7,55 (12H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,21-7,12 (3H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 6,89-6,85 (1H, m), 4,98 (2H, d), 4,64 (2H, m). MS (ESI): 557 (M^+).

Beispiel 56A2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäuremethylester

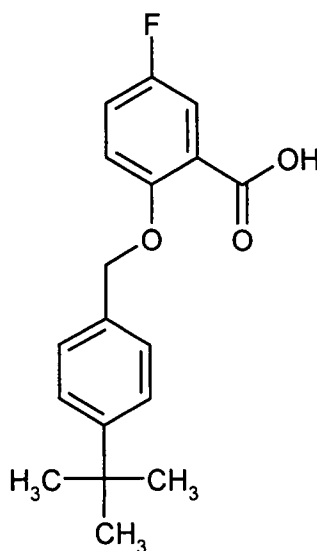
4.44 g (26 mmol) 5-Fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester [CAS 391-92-4], 5.25 g (28.7 mmol) 4-*tert.*-Butylbenzylchlorid [CAS 19692-45-6], 18.0 g (130 mmol) Kaliumcarbonat und 6.5 g (39.2 mmol) Kaliumiodid werden in 25 ml Aceton gelöst und für 12 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und einmal mit 10%-iger Natronlauge und dreimal mit 1 N Salzsäure gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert, wäscht mit Ethylacetat nach und engt ein. Es werden 8.36 g (26 mmol, 100% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.49-7.35 (6H, m), 7.25 (1H, dd), 5.12 (2H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s).

10 LC-MS (Methode 4): R_t 3.1 min; m/z 334 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 57A

2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäure



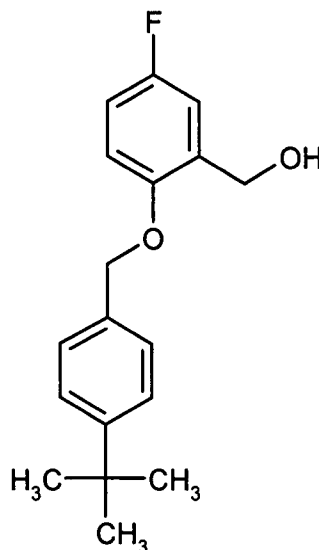
8.0 g (25 mmol) 2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäuremethylester werden in 64 ml Methanol und 32 ml 40%-iger Natronlauge gelöst und für 12 h unter Rückfluss gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser, 1 N Salzsäure und Petrolether gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Es werden 7.10 g (23.5 mmol, 94% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.42-7.33 (4H, m), 6.89-6.70 (3H, m), 4.97 (2H, s), 1.28 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 2.7 min; m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 58A

[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorphenyl]methanol



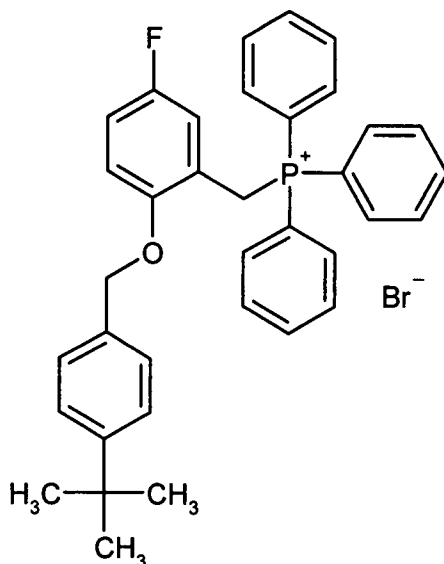
6.65 g (22 mmol) 2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorbenzoesäure werden in 25 ml THF suspendiert
5 und auf 0°C gekühlt. 2.4 ml (22 mmol) *N*-Methylmorpholin und 2.1 ml (22 mmol) Chlorameisen-
säureethylester werden zugegeben, und die Lösung wird für 15 min bei Raumtemperatur nach-
gerührt. 2.50 g (66 mmol) Natriumborhydrid werden hinzugefügt, und nach 3 h wird solange
Methanol zugesetzt, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist. Es wird mit 1 N Salzsäure sauer
gestellt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische
10 Phase wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat
getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel
chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 3.52 g (12.2 mmol, 55%
d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7.41-7.35 (4H, m), 7.17-7.15 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m),
15 5.19 (1H, t), 5.05 (2H, s), 4.52 (2H, d), 1.28 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 2.8 min; m/z 288 (M+H)⁺.

Beispiel 59A

[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorbenzyl]-triphenylphosphoniumbromid



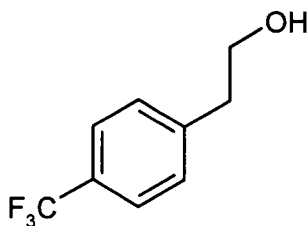
5.80 g (20 mmol) [2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)-5-fluorophenyl]methanol werden in 70 ml Acetonitril gelöst, 6.56 g (19.5 mmol) Triphenylphosphin-Hydrobromid werden zugegeben und die Suspension wird für 24 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum größtenteils abdestilliert und die ausgefallenen Kristalle mit Diethylether verrührt, abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird per präparative HPLC gereinigt. Es werden 2.64 g (4.3 mmol, 21% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.86 (3H, m), 7.69-7.52 (12H, m), 7.37 (2H, d_{AB}), 7.14 (2+1H, d_{AB}+m), 6.95 (1H, dd), 6.88 (1H, dd), 4.94 (2H, d), 4.40 (2H, s), 1.28 (9H, s).

10 LC-MS (Methode 2): R_t 2.4 min; m/z 533 (M+H-Br)⁺.

Beispiel 60A

2-(4-Trifluormethylphenyl)ethanol



3.0 g (14.7 mmol) 4-Trifluormethylphenylethanol werden bei 0°C in 30 ml abs. THF vorgelegt. Eine 1 M Lösung von 557.8 mg (14.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 14.7 ml THF wird zuge-
 15 tropft und die Lösung bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegeben, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die orga-

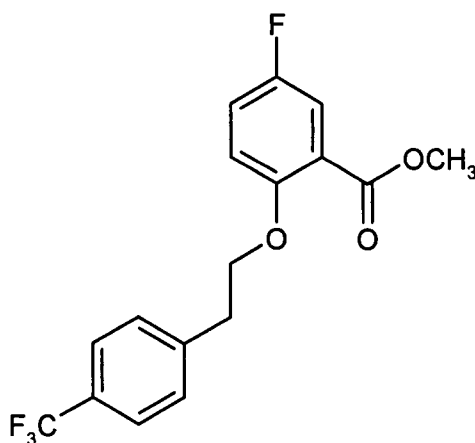
nische Phase wird eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 6:1) gereinigt. Es werden 2 g (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 2.95 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.6 (t, 2H).

5 GC-MS (Methode 1): R_t 4.61 min; m/z 190 (M^+).

Beispiel 61A

5-Fluor-2-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester



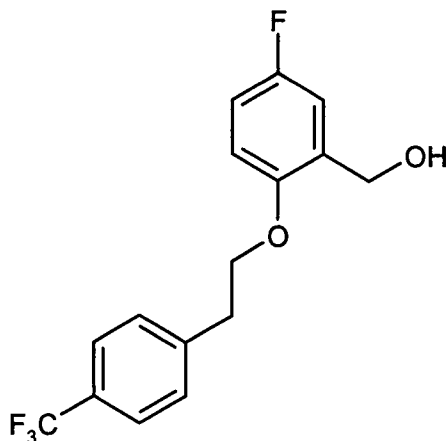
1.79 g (10.5 mmol) 5-Fluorsalicylsäuremethylester, 20 g (10.5 mmol) 2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-ethanol und 2.76 g (10.5 mmol) Triphenylphosphin werden in 50 ml THF vorgelegt, und bei 0°C eine Lösung von 1.83 g (10.5 mmol) Diethylazodicarboxylat in 10 ml THF zugetropft. Es wird über Nacht bei RT nachgerührt und dann die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Es werden 2.09 g (58% Ausbeute) der Titelverbindung erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 3.2 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (d, 2H).

GC-MS (Methode 2): R_t 10.54 min; m/z 342 (M^+).

Beispiel 62A

{5-Fluor-2-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)ethoxy]phenyl}methanol



- 2.0 g (5.84 mmol) 5-Fluor-2-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)ethoxy]benzoesäuremethylester werden in 25 ml THF vorgelegt. Bei 0°C werden 4.38 ml (4.38 mmol) einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF zugetropft und die Mischung bei RT bis zur vollständigen Umsetzung nachgerührt.
- 5 Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 1.7 g (82% Ausbeute) der Titelverbindung erhalten.

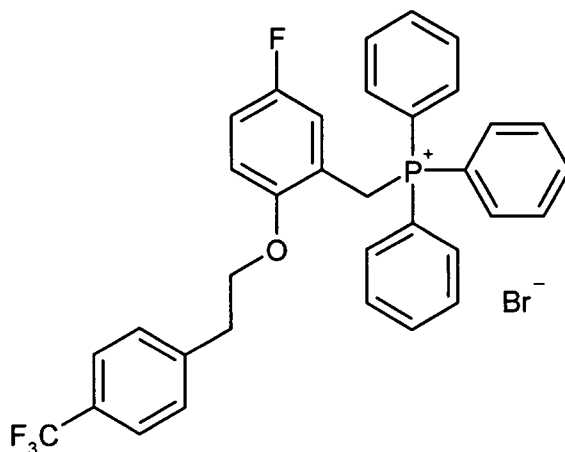
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 3,2 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 6,75 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (d, 2H).

10

GC-MS (Methode 1): R_t 10.71 min; m/z 314 (M⁺).

Beispiel 63A

{5-Fluor-2-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)ethoxy]benzyl}-triphenylphosphoniumbromid



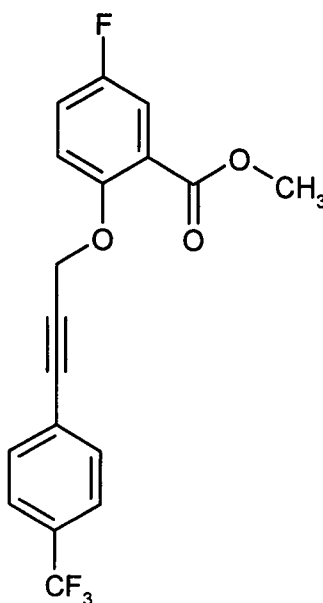
1.7 g (5.41 mmol) {5-Fluor-2-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)ethoxy]phenyl}methanol und 1.76 g (5.14 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid werden in 20 ml Acetonitril drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Eine erste Produktfraktion wird bei -20°C auskristallisiert. Die Mutterlauge wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Diethylether eine zweite Fraktion kristallisiert. Es werden insgesamt 2.71 g (76% Ausbeute) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 2,75 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,85 (d, 2H); 6,8 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,6 (m, 8H); 7,7 (m, 6H); 7,9 (t, 3H).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.15 min; m/z 559 [M+H]⁺.

Beispiel 64A

10 5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-benzoesäuremethylester



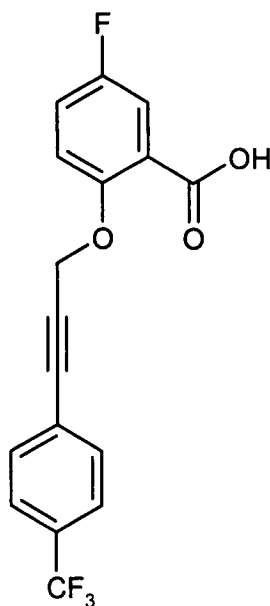
4.12 g (24.2 mmol) 3-Fluorsalicylsäuremethylester [CAS 391-92-4] werden in 100 ml Aceton gelöst, 10.0 g (72.6 mmol) Pottasche, 6.02 g (36.3 mmol) Kaliumiodid und 7.00 g (26.6 mmol) 1-(3-Bromprop-1-ynyl)-4-trifluormethyl-benzol [Beilstein Record-Nr. 7919066] werden zugegeben und die Mischung für 2.5 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 4.63 g (13.1 mmol, 49% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.75 (2H, d_{AB}), 7.65 (2H, d_{AB}), 7.52-7.45 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 2.9 min; m/z 352 ($M+H$) $^+$.

Beispiel 65A

5 5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-benzoesäure



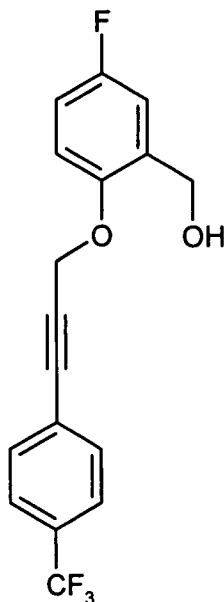
100 mg (0.28 mmol) 5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-benzoesäuremethyl-
10 ester werden in 2 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst und mit 20.3 mg (0.85 mmol) Lithium-
hydroxid versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur werden die ausgefallenen Kristalle
abgesaugt, mit Wasser, 1 N Salzsäure und Petrolether gewaschen und auf einem Tonteller ge-
trocknet. Es werden 74.9 mg (0.20 mmol, 71% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13.0 (1H, breites s), 7.76 (2H, d_{AB}), 7.65 (2H, d_{AB}), 7.49-
7.39 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 5.15 (2H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.4 min; m/z 338 ($M+H$) $^+$.

15 **Beispiel 66A**

{5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]phenyl}methanol

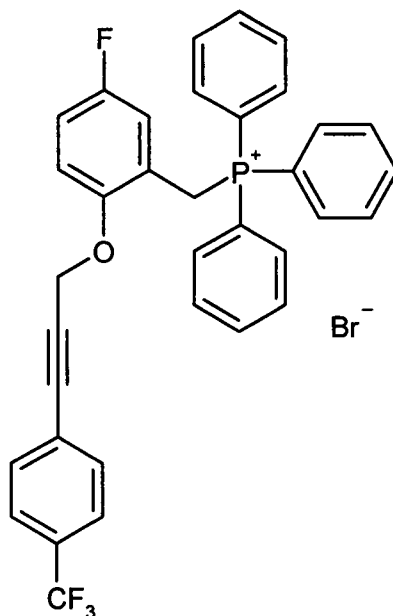


3.50 g (10.3 mmol) 5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-benzoesäure werden in 10 ml THF suspendiert, 1.04 g (10.3 mmol) *N*-Methylmorpholin zugegeben, die Mischung auf 0°C abgekühlt und 1.12 g (10.3 mmol) Chlorameisensäureethylester zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min nachgerührt. Zu dieser Lösung werden 1.17 g (31.0 mmol) Natriumborhydrid gegeben und der Ansatz für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird solange Methanol zugegeben, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist, und anschließend mit 1 N Salzsäure sauer gestellt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es werden 4.62 g (8.69 mmol, 85% d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS (Methode 4): R_t 2.7 min; m/z 348 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 67A

{5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]benzyl}-triphenylphosphoniumbromid

Stufe a):

834 mg (3.18 mmol) Triphenylphosphin und 1.05 g (3.18 mmol) Tetrabromkohlenstoff werden in 2 ml THF gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 860 mg (2.63 mmol) {5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]phenyl}methanol, in 2 ml THF gelöst, zuge-
 5 tropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1). Es werden 240 mg (0.62 mmol, 24% d. Th.) 5-Fluor-2-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]benzylbromid erhalten.

10 Stufe b):

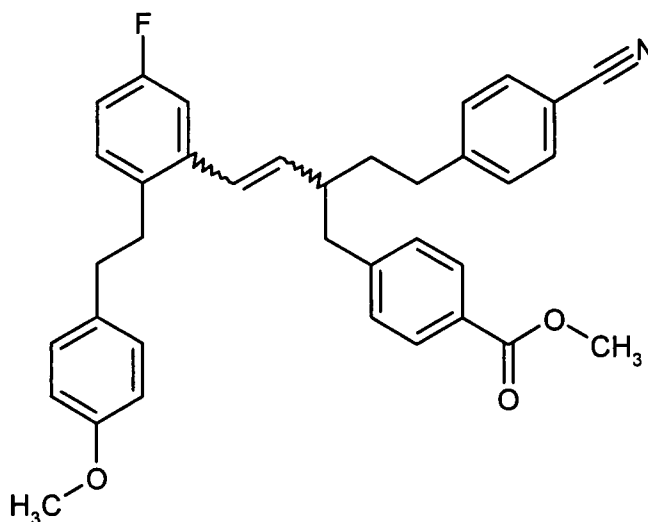
63.7 mg (0.24 mmol) Triphenylphosphin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst, 94 mg (0.24 mmol) 5-Fluor-2-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]benzylbromid, in 2 ml Dichlormethan gelöst, zuge-
 15 tropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand mit Petrolether verrührt. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden abgesaugt und auf einem Tonteller getrocknet. Es werden 109 mg (0.17 mmol, 69% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.89-7.58 (19H, m), 7.21 (1H, tt), 7.06 (1H, dd), 6.86 (1H, dt), 6.88 (1H, dd), 4.98 (2H, d), 4.61 (2H, s).

LC-MS (methode 1): R_t 2.4 min; m/z 569 (M+H-Br)⁺.

Beispiel 68A

E/Z-4-(2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-{5-fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-but-3-enyl)-benzoesäuremethylester



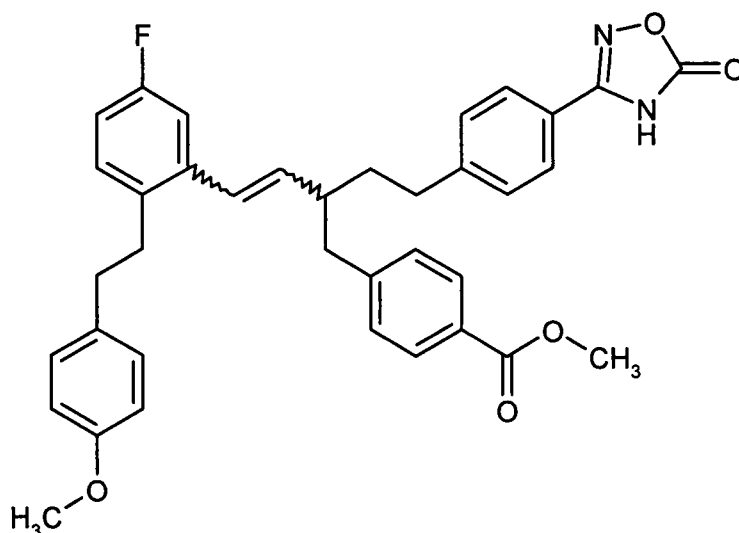
- 5 Zu einer Lösung von 1093 mg (1.87 mmol) ((5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzyl)-tri-phenylphosphoniumbromid (Beispiel 32A) in 20 ml THF werden bei 0°C 1.46 ml (2.33 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan langsam hinzugefügt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 500 mg (1.56 mmol) 4-[4-(4-Cyanophenyl)-2-formylbutyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 16A langsam zudosiert und 4 Stunden bei 0°C nachgerührt. Nach Erwärmung
- 10 auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung 12 Stunden nachgerührt und nachfolgend mit etwas Wasser versetzt und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 50:1 → 20:1) gereinigt. Es werden 719 mg (1.31 mmol, 84% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 2:1-*E/Z*-Mischung: 7,79 (3H, d), 7,71 (2H, d), 7,64 (1H, d), 7,44-6,72 (9H, m), 6,43 (0,33H, d), 6,32 (0,66H, d), 6,14-5,99 (1H, m), 5,62 (0,33H, t), 3,79 (0,66H, s), 3,74 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,99-2,37 (9H, m), 1,92-1,52 (2H, m).

- 20 MS (DCI): 565 (M+NH₄⁺).

Beispiel 69A

E/Z-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäuremethylester

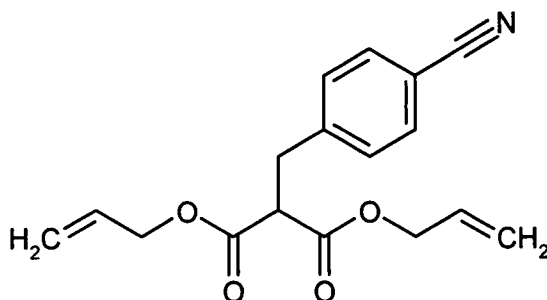


- 5 Eine Lösung von 444.1 mg (6.39 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml DMSO wird mit 0.89 ml (6.39 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 180 mg (0.28 mmol) *E/Z*-4-(2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-{5-fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-but-3-enyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 68A zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 75°C gerührt.
- 10 Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 10 ml Wasser gegeben, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 632 mg eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.
- 15 Das oben erhaltene Öl wird in 10 ml DMF gelöst und mit 0.1 ml (1.19 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C gekühlt und langsam mit 193.83 mg (1.08 mmol) Chlorameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, dann in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 10 ml
- 20 Xylol aufgenommen und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Man erhält 447 mg (0.59 mmol, 56% Ausbeute; Reinheit 82%) eines farblosen Öls.

LC-MS (Methode 1): R_t 3.05 min; m/z 607 ($M+H^+$).

Beispiel 70A

2-(4-Cyanobenzyl)-malonsäurediallylester



- 5 Eine Lösung von 121.5 g (0.659 mol) Malonsäurediallylester in 1.5 Liter Dioxan wird bei 0°C portionsweise mit 19.79 g (0.494 mol) Natriumhydrid versetzt (Vorsicht Wasserstoffentwicklung). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird der Ansatz 1 Stunde bei 40°C gerührt. Anschließend werden 50 g (0.329 mol) 4-Chlormethylbenzonitril, gelöst in 500 ml Dioxan, langsam bei 40°C zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei 110°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 1200 ml Wasser gegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass der pH-Wert < 7 bleibt (gegebenenfalls werden wenige ml 1 M Salzsäure bis ca. pH 2 zudosiert). Der Ansatz wird dann dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Anschließend wird durch Hochvakuum-Destillation überschüssiger Malonsäurediallylester entfernt (Siedepunkt: 57°C; 0.074 mbar). Der Destillationsrückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) gereinigt. Es werden 67 g (0.22 mol, 67% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 10
- 15

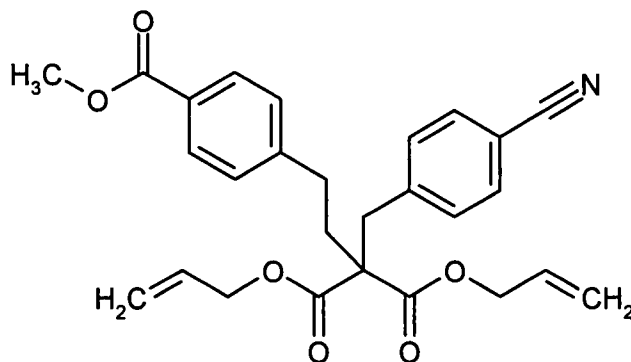
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,77 (2H, d), 7,48 (2H, d), 5,90-5,73 (2H, m), 5,29-5,13 (4H, m), 4,64-4,50 (4H, m), 4,09 (1H, t), 3,21 (2H, d).

20

MS (DCI): 317 ($M+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 71A

2-(4-Cyanobenzyl)-2-[2-(4-methoxycarbonylphenyl)ethyl]-malonsäurediallylester



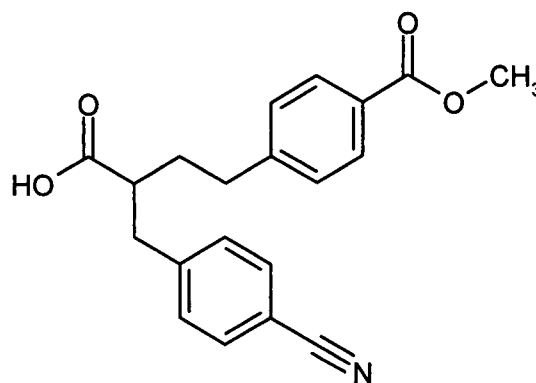
Eine Lösung von 48.53 g (162.14 mmol) 2-(4-Cyanobenzyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 70A in 180 ml DMF wird bei 0°C portionsweise mit 7.13 g (178.36 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und 30 min lang nach-
 5 rühren. Nachfolgend wird die Reaktionslösung wieder auf 0°C abgekühlt, mit 55 g (194.57 mmol) 4-(2-Bromethyl)-benzoesäuremethylester [CAS 136333-97-6] in 195 ml DMF versetzt und 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen
 10 und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 33.4 g (72.37 mol, 44% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,89 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 5,97-
 15 5,81 (2H, m), 5,38-5,20 (4H, m), 4,61 (4H, d), 3,82 (3H, s), 3,39 (2H, s), 2,77-2,61 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m).

MS (DCI): 479 (M+NH₄⁺).

Beispiel 72A

4-[3-Carboxy-4-(4-cyanophenyl)butyl]-benzoesäuremethylester



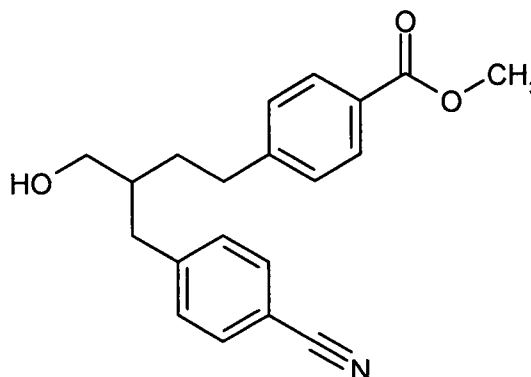
Eine Lösung von 7.5 g (16.25 mmol) 2-(4-Cyanobenzyl)-2-[2-(4-methoxycarbonylphenyl)ethyl]-malonsäurediallylester aus Beispiel 71A, 0.3 g (1.14 mmol) Triphenylphosphin und 70 mg Palladiumacetat in 170 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 7.47 ml (53.63 mmol) Triethylamin und 1.53 ml (40.63 mmol) Ameisensäure in 170 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 2 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen werden anschließend vereinigt, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Es werden 5.48 g (89% Ausbeute, 90% Reinheit) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,46-12,29 (1H, breit), 7,88 (2H, d), 7,74 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (2H, d), 3,83 (3H, s), 2,99-2,83 (2H, m), 2,79-2,56 (3H, m), 1,93-1,67 (2H, m).

MS (DCI): 355 (M+NH₄⁺).

Beispiel 73A

4-[3-(4-Cyanobenzyl)-4-hydroxybutyl]-benzoesäuremethylester

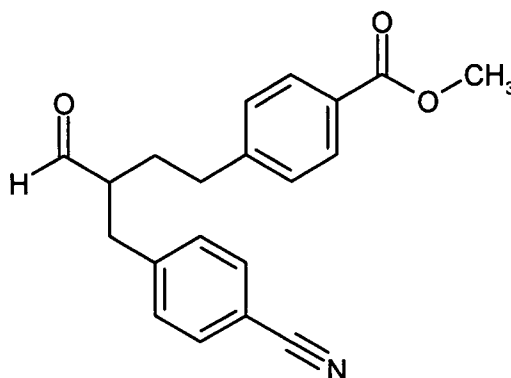


- Zu einer Lösung von 8 g (23.71 mmol) 4-[3-Carboxy-4-(4-cyanophenyl)butyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 72A in 200 ml THF werden 47.43 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung (47.73 mmol) bei -10°C zugetropft. Nach Erwärmen auf -5°C wird noch 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:10) gereinigt. Es werden 5.8 g (98% Reinheit, 74% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,86 (2H, d), 7,73 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,60 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,32 (2H, t), 2,81-2,57 (4H, m), 1,79-1,56 (2H, m), 1,54-1,39 (1H, m).

MS (DCI): 341 (M+NH₄⁺).

Beispiel 74A

4-[3-(4-Cyanobenzyl)-4-oxobutyl]-benzoesäuremethylester



15

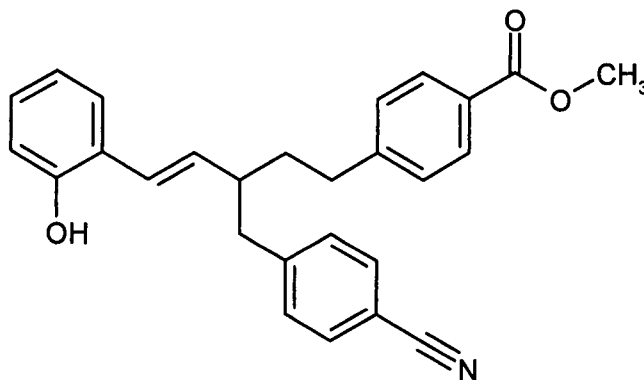
- Eine Lösung von 400 mg (1.24 mmol) 4-[3-(4-Cyanobenzyl)-4-hydroxybutyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 73A in 7 ml Dichlormethan wird mit 320 mg (1.48 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird ca. 1 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 302 mg (90% Reinheit, 69% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,68 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,31 (2H, d), 3,86 (3H, s), 3,16-3,03 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 2,80-2,55 (3H, m), 1,99-1,81 (1H, m), 1,78-1,61 (1H, m).
- 25

MS (DCI): 339 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 75A

E-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylester



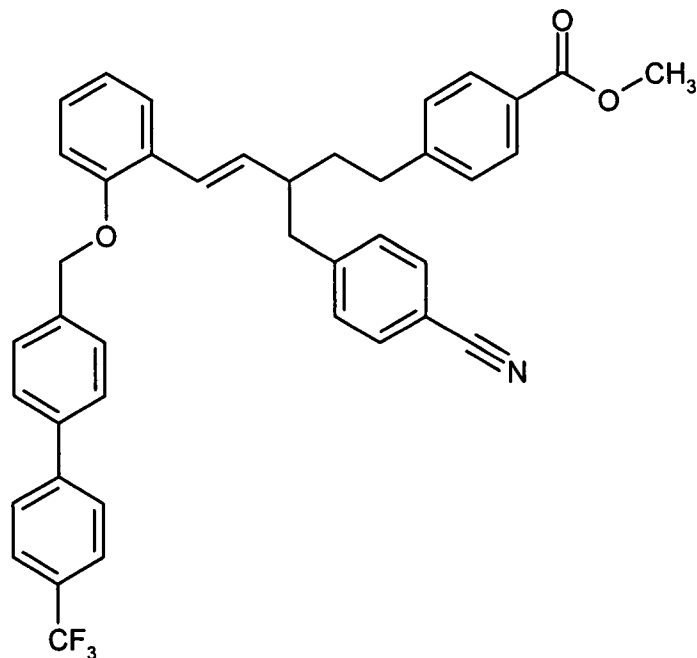
- 5 Zu einer Lösung von 1820 mg (4.05 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid in 10 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C 5.91 ml (9.45 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan langsam hinzugefügt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 1085 mg (3.38 mmol) 4-[3-(4-Cyanobenzyl)-4-oxobutyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 74A, gelöst in 10 ml THF, langsam zudosiert. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung 12
- 10 Stunden nachgerührt und anschließend mit etwas Wasser versetzt und bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 2:1) gereinigt. Es werden 1150 mg (2.79
- 15 mmol, 83% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,47 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,42-7,27 (5H, m), 7,01 (1H, t), 6,81-6,68 (2H, m), 6,45 (1H, d), 6,12-6,00 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,42 (2H, m), 2,95-2,56 (3H, m), 1,88-1,56 (2H, m).

MS (DCI): 429 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 76A

E-4-{3-(4-Cyanobenzyl)-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäuremethylester



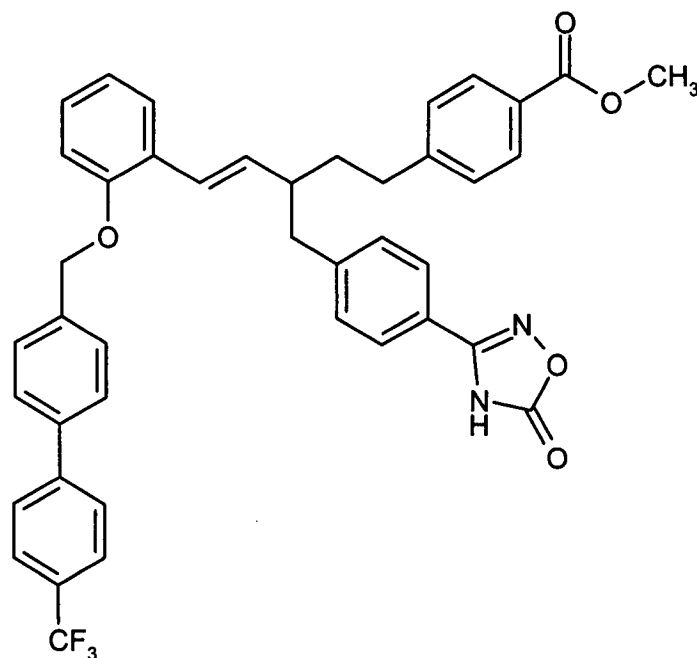
Eine Lösung von 1150 mg (2.79 mmol) *E*-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 75A in 50 ml trockenem Acetonitril wird mit 908 mg (3.35 mmol) 4-Chlormethyl-4'-trifluormethyl-biphenyl aus Beispiel 23A und 579 mg (4.19 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3) gereinigt. Es werden 1620 mg (2.51 mmol, 90% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,87 (2H, d), 7,80 (4H, d), 7,77-7,64 (4H, m), 7,51 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,37 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,48 (1H, d), 6,18-6,04 (1H, m), 5,18 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,95-2,82 (1H, m), 2,81-2,41 (4H, m), 1,88-1,55 (2H, m).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.57 min; m/z 646 (M+H⁺).

Beispiel 77A

E-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäuremethylester



Eine Lösung von 872 mg (12.54 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 30 ml DMSO wird mit 1.75 ml (12.54 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 1620 mg (2.51 mmol) *E*-4-{3-(4-Cyanobenzyl)-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäure-methylester aus Beispiel 76A zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 75°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 20 ml Wasser gegeben, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 1265 mg eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das oben erhaltene Öl wird in 50 ml DMF gelöst und mit 0.18 ml (2.24 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und langsam mit 333 mg (1.86 mmol) Chlorameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, dann in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 50 ml Xylol aufgenommen und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 1000 mg (71% Ausbeute) eines farblosen Öls.

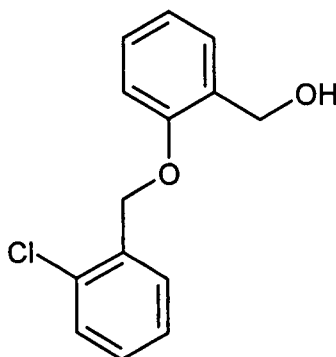
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90-7,77 (6H, m), 7,74-7,64 (4H, t), 7,49 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,19-6,08

(1H, m), 5,18 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,92-2,81 (1H, m), 2,79-2,44 (4H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,62 (1H, m).

MS (EI): 703 (M-H⁺).

Beispiel 78A

5 [2-(2-Chlorbenzyloxy)phenyl]methanol



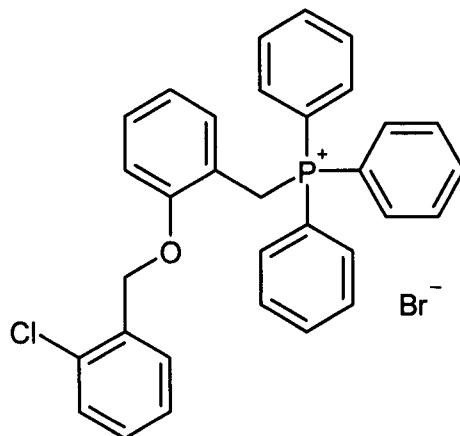
Eine Lösung von 2.42 g (19.47 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol in 100 ml trockenem Acetonitril wird mit 4.12 g (19.47 mmol) 2-Chlorbenzylbromid und 2.96 g (21.42 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3) gereinigt. Es werden 3.856 g (15.5 mmol, 79% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,66-7,56 (1H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,45-7,33 (3H, m), 7,21 (1H, t), 7,08-6,91 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,02 (1H, t), 4,56 (2H, d).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.22 min; m/z 231 [M+H-H₂O⁺].

Beispiel 79A

[2-(2-Chlorbenzyloxy)benzyl]-triphenylphosphoniumbromid

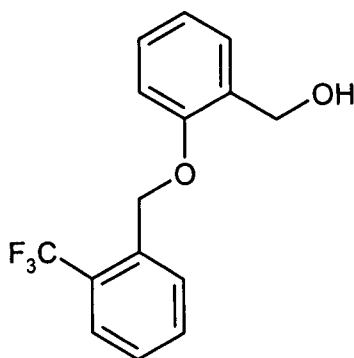


Eine Lösung von 3.775 g (15.18 mmol) [2-(2-Chlorbenzyloxy)phenyl]methanol aus Beispiel 78A in 60 ml Acetonitril wird mit 4.949 g (14.42 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zur Trockene
 5 eingeengt und das erhaltene Öl in Diethylether aufgenommen und verrieben. Dabei kristallisiert das Produkt als weißer Feststoff aus. Nach Filtration wird der Feststoff bei 50°C im Trockenofen über Nacht getrocknet. Es werden 8.247 g (91% Ausbeute) kristallines Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,87 (3H, t), 7,71-7,46 (13H, m), 7,43-7,28 (4H, m), 7,10 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,89 (1H, t), 5,02 (2H, d), 4,64 (2H, s).

10 **Beispiel 80A**

[2-(2-Trifluormethyl-benzyloxy)phenyl]methanol



Eine Lösung von 2.42 g (19.47 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol in 100 ml trockenem Acetonitril wird mit 3.91 g (19.47 mmol) 2-Trifluormethylbenzylbromid und 2.96 g (21.42 mmol) wasser-
 15 freiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die

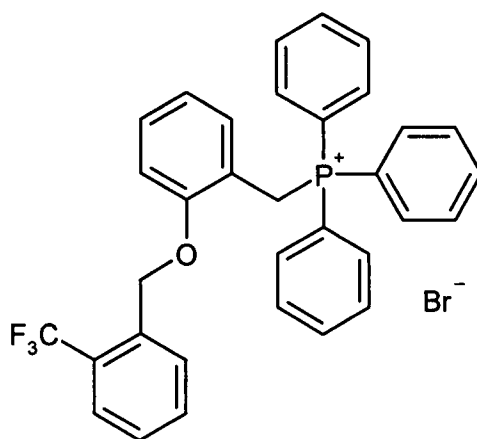
organische Phase wird eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3) gereinigt. Es werden 5.08 g (87% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,85-7,67 (3H, m), 7,59 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,21 (1H, t),
5 7,04-6,89 (2H, m), 5,24 (2H, s), 5,02 (1H, t), 4,53 (2H, d).

MS (DCI): 300 (M+NH₄⁺).

Beispiel 81A

Triphenyl-[2-(2-trifluormethyl-benzyloxy)benzyl]-phosphoniumbromid

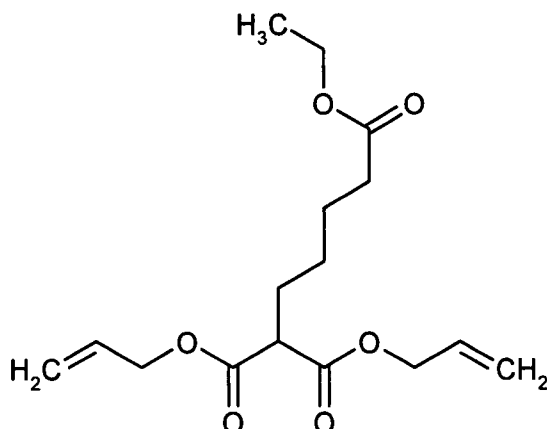


10 Eine Lösung von 4.913 g (17.41 mmol) [2-(2-Trifluormethyl-benzyloxy)phenyl]methanol aus Beispiel 80A in 70 ml Acetonitril wird mit 5.675 g (16.54 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zur Trockene eingengt und das erhaltene Öl in Diethylether aufgenommen und verrieben. Dabei kristallisiert das Produkt als weißer Feststoff aus. Nach Filtration wird der Feststoff bei 50°C im
15 Trockenofen über Nacht getrocknet. Es werden 9.621 g (88% Ausbeute) kristallines Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,84 (3H, t), 7,79 (1H, d), 7,70-7,49 (15H, m), 7,46 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,10 (1H, d), 6,89 (1H, t), 5,02 (2H, d), 4,72 (2H, s).

Beispiel 82A

20 2-Allyloxycarbonyl-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester



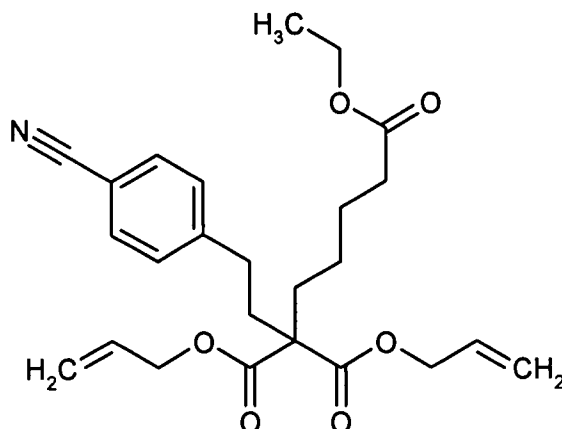
- Zu einer Lösung von 100 g (542.92 mmol) Malonsäurediallylester in 900 ml trockenem Dioxan werden bei 5°C 16.29 g (407.19 mmol) Natriumhydrid portionweise zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt und 30 min nachgerührt.
- 5 Anschließend werden 56.76 g (271.46 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester in 100 ml trockenem Dioxan zugetropft und die Mischung 12 Stunden bei 110°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und auf ca. 400 ml Eiswasser gegeben. Nach Neutralisation des Reaktionsgemisches mit 1 N Salzsäure wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 250 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach Ver-
- 10 einigung der organischen Phasen wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Darauf folgend wird durch Hochvakuum-Destillation überschüssiger Malonsäurediallylester entfernt (Siedepunkt: 57°C, 0.074 mbar). Der Destillationsrückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt. Es werden 73.92 g (236.65
- 15 mmol, 44% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 5,99-5,81 (2H, m), 5,38-5,16 (4H, m), 4,68-4,51 (4H, m), 4,04 (2H, q), 3,59 (1H, t), 2,28 (2H, t), 1,86-1,71 (2H, m), 1,61-1,45 (2H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 1,17 (3H, t).

MS (DCI): 330 (M+NH₄⁺).

20 **Beispiel 83A**

2-Allyloxycarbonyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester



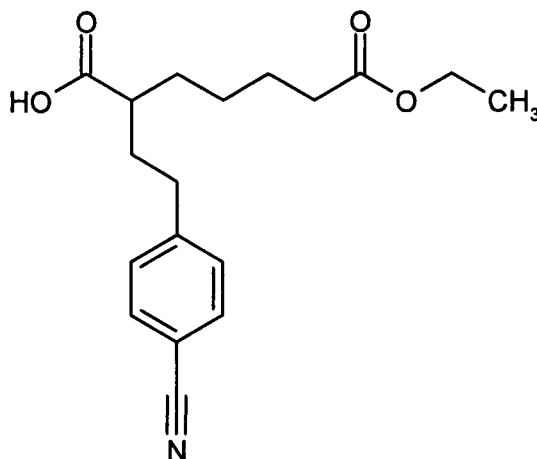
Eine Lösung von 45.23 g (144.79 mmol) 2-Allyloxycarbonyl-heptandisäure-1-allylester-7-ethyl-
 ester. aus Beispiel 82A in 250 ml DMF wird bei 0°C portionsweise mit 6.37 g (159.27 mmol;
 Gehalt 60%) Natriumhydrid versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtem-
 5 peratur kommen und 30 min lang nachrühren. Die Reaktionslösung wird dann wieder auf 0°C
 abgekühlt, mit 36.50 g (173.75 mmol) 4-(2-Bromethyl)benzonitril aus Beispiel 8A in 250 ml DMF
 versetzt und 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtempe-
 ratur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Essig-
 säureethylester dreimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-
 10 Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im
 Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatogra-
 phie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1 → 1:1) gereinigt. Es
 werden 17.85 g (40.43 mol, 28% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,77 (2H, d), 7,42 (2H, d), 5,97-5,82 (2H, m), 5,37-5,18
 15 (4H, m), 4,60 (4H, d), 4,04 (2H, q), 2,59-2,45 (2H, m), 2,30 (2H, t), 2,14-2,02 (2H, m), 1,96-1,83
 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,24-1,07 (5H, m).

MS (DCI): 459 (M+NH₄⁺).

Beispiel 84A

2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-heptandisäure-7-ethylester

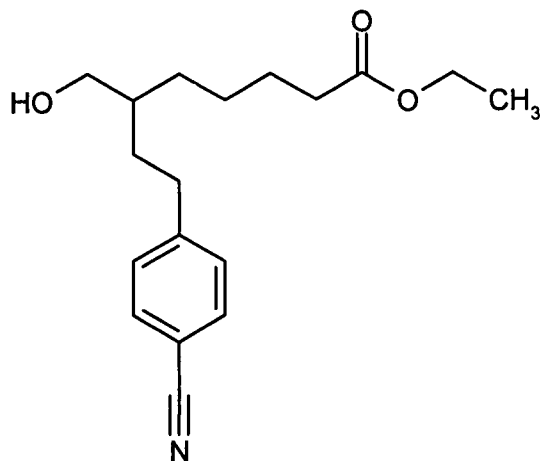


- Eine Lösung von 21 g (40.43 mmol) 2-Allyloxycarbonyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester aus Beispiel 83A, 742 mg (2.83 mmol) Triphenylphosphin und 181 mg (0.81 mmol) Palladiumacetat in 175 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von
- 5 18.6 ml (133.4 mmol) Triethylamin und 3.81 ml (101.1 mmol) Ameisensäure in 175 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 12 Stunden lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit
- 10 Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 8.6 g (64% Ausbeute, 95% Reinheit) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,25-12,09 (1H, breit), 7,76 (2H, d), 7,40 (2H, d), 4,04 (2H, q), 2,71-2,57 (2H, m), 2,30-2,14 (4H, m), 1,87-1,74 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,58-1,38 (3H, m), 1,31-1,19 (2H, m), 1,18 (3H, t).

MS (EI): 316 (M-H⁺).

Beispiel 85A

- 20 8-(4-Cyanophenyl)-6-hydroxymethyl-octansäureethylester



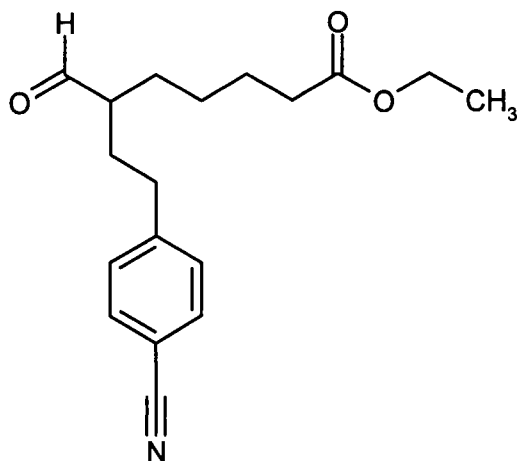
Zu einer Lösung von 8.6 g (27.1 mmol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-heptandisäure-7-ethylester aus Beispiel 84A in 200 ml THF werden 54.19 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung (54.19 mmol) bei -10°C zugetropft. Nach Erwärmen auf 0°C wird noch 2 Stunden bei dieser Temperatur
 5 nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:10 → 1:4) gereinigt. Es werden 5.1 g (97% Rein-
 10 heit, 60% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,74 (2H, d), 7,41 (2H, d), 4,41 (1H, t), 4,03 (2H, q), 3,41-3,29 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,28 (2H, t), 1,69-1,11 (9H, m), 1,18 (3H, t).

MS (DCI): 321 (M+NH₄⁺).

Beispiel 86A

15 8-(4-Cyanophenyl)-6-formyl-octansäureethylester

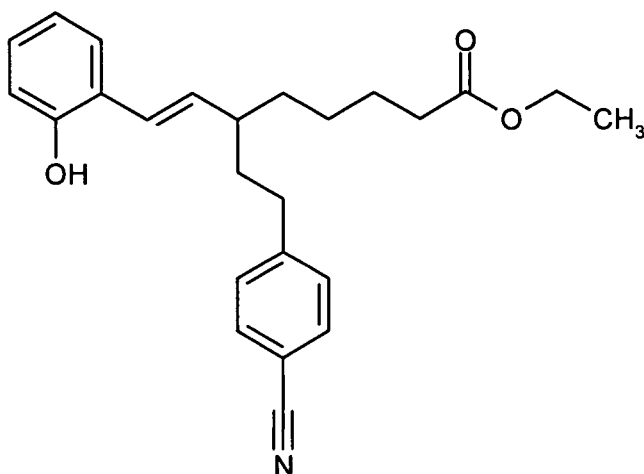


- Eine Lösung von 4 g (13.18 mmol) 8-(4-Cyanophenyl)-6-hydroxymethyl-octansäureethylester aus Beispiel 85A in 100 ml Dichlormethan wird mit 3.41 g (15.82 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 2.74 g (9.09 mmol, 69% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_f 2.38 min; m/z 302 ($M+H^+$).

Beispiel 87A

- 10 *E*-6-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-8-(2-hydroxyphenyl)-oct-7-ensäureethylester



- Zu einer Lösung von 5.066 g (10.91 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid in 38 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C 15.91 ml (25.45 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan langsam hinzugefügt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 2.740 g (9.09 mmol) 8-(4-Cyanophenyl)-6-formyl-octansäureethylester aus Beispiel 86A, gelöst in 38 ml THF,

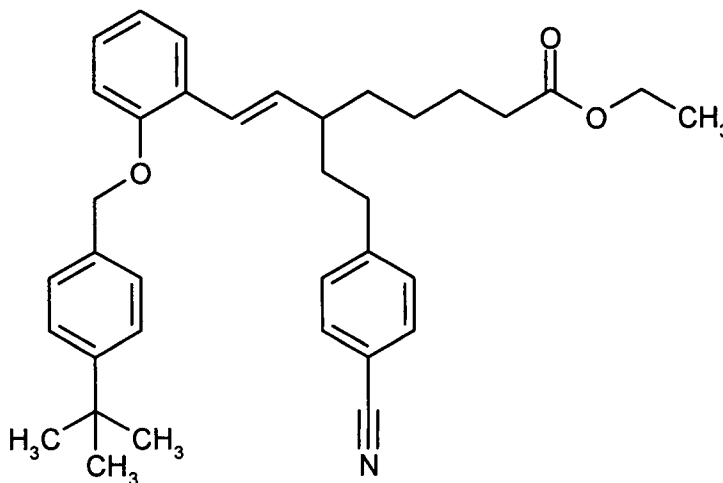
langsam zudosiert. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung 12 Stunden nachgerührt, dann mit etwas Wasser versetzt und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 2.30 g (5.88 mmol, 63% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,48 (1H, s), 7,73 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,03 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,74 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,06-5,93 (1H, m), 4,03 (2H, q), 2,76-2,57 (2H, m), 2,26 (2H, t), 2,17-2,02 (1H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,56-1,39 (3H, m), 1,38-1,19 (3H, m), 1,13 (3H, t).

MS (DCI): 409 (M+NH₄⁺).

Beispiel 88A

E-8-[2-(4-*tert*.-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-oct-7-ensäureethylester



15

Eine Lösung von 2300 mg (5.87 mmol) *E*-6-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-8-(2-hydroxyphenyl)-oct-7-ensäureethylester aus Beispiel 87A in 160 ml trockenem Acetonitril wird mit 1600 mg (7.05 mmol) 4-(*tert*.-Butyl)benzylbromid und 1220 mg (8.81 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclo-

20

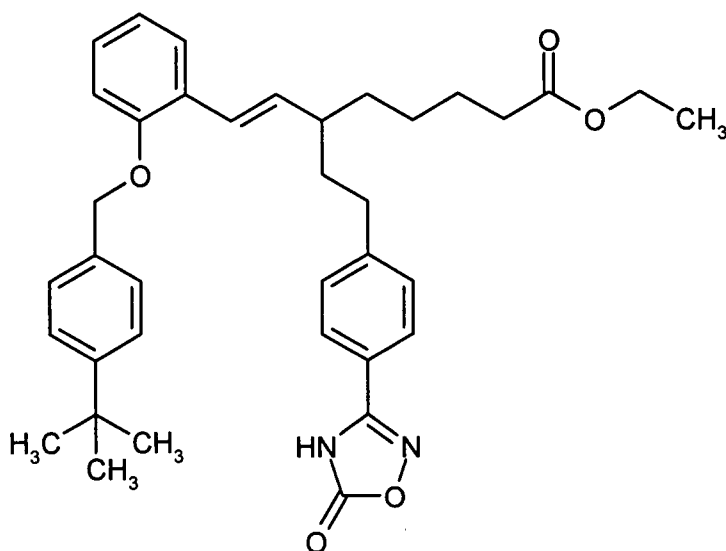
hexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 2800 mg (5.21 mmol, 88% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,68 (2H, d), 7,45 (1H, d), 7,41-7,32 (6H, m), 7,20 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,61 (1H, d), 6,08-5,95 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,00 (2H, q), 2,77-2,45 (3H, m), 2,23 (2H, t), 2,12-1,98 (1H, m), 1,78-1,37 (5H, m), 1,32-1,19 (2H, m), 1,28 (9H, s), 1,13 (3H, t).

MS (DCI): 555 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 89A

10 *E*-8-[2-(4-*tert*.-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]-ethyl}-oct-7-ensäureethylester



Eine Lösung von 1.16 g (16.74 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 20 ml DMSO wird mit 2.33 ml (16.74 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 1.8 g (3.35 mmol) *E*-8-[2-(4-*tert*-Butyl-benzyloxy)phenyl]-6-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-oct-7-ensäureethylester aus Beispiel 88A zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 75°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 20 ml Wasser gegeben, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 1.6 g eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

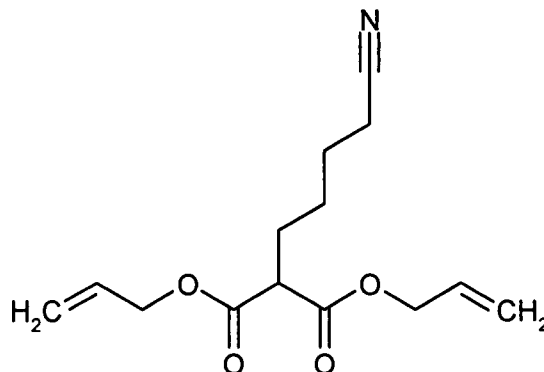
Das oben erhaltene Öl wird in 20 ml DMF gelöst und mit 0.27 ml (3.36 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und langsam mit 500 mg (2.80 mmol) Chlorameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, dann in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 20 ml Xylol aufgenommen und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 1.19 g (70% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,01-12,78 (1H, breit), 7,70 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,42-7,31 (6H, m), 7,20 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,63 (1H, d), 6,11-5,98 (1H, m), 5,11 (2H, s), 3,99 (2H, q), 2,76-2,46 (2H, m), 2,24 (2H, t), 2,17-2,02 (1H, m), 1,82-1,69 (1H, m), 1,68-1,55 (1H, m), 1,54-1,38 (3H, m), 1,37-1,17 (3H, m), 1,28 (9H, s), 1,13 (3H, t).

MS (DCI): 614 (M+NH₄⁺).

15 Beispiel 90A

2-(4-Cyanobutyl)-malonsäurediallylester



Zu einer Lösung von 100 g (542.9 mmol) Malonsäurediallylester in 700 ml trockenem Dioxan werden bei 0°C 21.71 g (542.9 mmol; 60%-ig) Natriumhydrid portionsweise zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt und 1 Stunde nachgerührt. Anschließend werden 43.98 g (271.5 mmol) 5-Bromvaleriansäurenitril in 350 ml trockenem Dioxan zugetropft und die Mischung 12 Stunden bei 110°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 400 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 250 ml Essigsäureethylester nachextrahiert. Nach Vereinigung

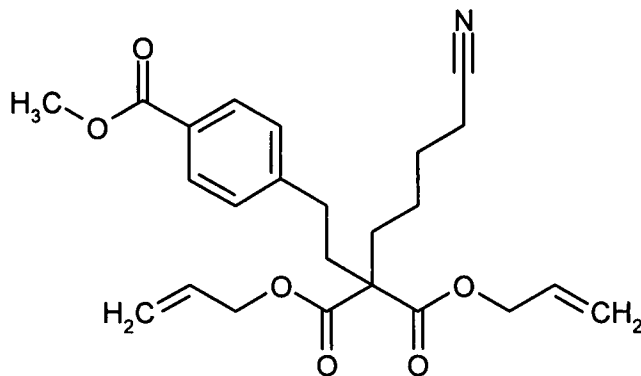
der organischen Phasen wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Darauf folgend wird durch Hochvakuum-Destillation überschüssiger Malonsäurediallylester entfernt (Siedepunkt: 57°C; 0.074 mbar). Der Destillationsrückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt. Es werden 105 g (233 mmol, ca. 60% Reinheit, 43% Ausbeute) einer Flüssigkeit erhalten. Dieses Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe umgesetzt. Eine kleine Menge wird mittels präparativer HPLC für die analytische Charakterisierung aufgereinigt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 5,96-5,83 (2H, m), 5,35-5,19 (4H, m), 4,64-4,59 (4H, m), 3,66-3,61 (1H, t), 2,54-2,47 (2H, t), 1,86-1,75 (2H, m), 1,62-1,50 (2H, m), 1,42-1,29 (2H, m).

LC-MS (Methode 1): R_t 2.44 min, m/z 266 (M+H)⁺.

Beispiel 91A

2-(4-Cyanobutyl)-2-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)ethyl]-malonsäurediallylester



Eine Lösung von 48.64 g (127.73 mmol) 2-(4-Cyanobutyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 90A in 160 ml trockenem DMF wird bei 0°C portionsweise mit 5.62 g (140 mmol; 60% Gehalt) Natriumhydrid versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 90 min nach. Die Reaktionslösung wird dann wieder auf 0°C abgekühlt, mit 45.72 g (153.3 mmol) 4-(2-Bromethyl)benzoesäuremethylester in 80 ml trockenem DMF versetzt und 45 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Cyclo-

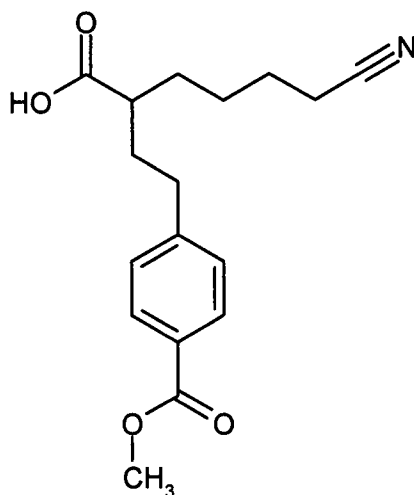
hexan/Essigsäureethylester 10:1 → 100% Essigsäureethylester) aufgereinigt. Es werden 18.53 g (43.3 mmol, 34% Ausbeute) einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90-7,88 (2H, d), 7,36-7,34 (2H, d), 5,97-5,83 (2H, m), 5,35-5,21 (4H, m), 4,64-4,59 (4H, m), 3,84 (3H, s), 2,57-2,48 (4H, t), 2,15-2,09 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,63-1,52 (2H, m), 1,34-1,21 (2H, m).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.59 min; m/z 428 (M+H)⁺.

Beispiel 92A

4-(3-Carboxy-7-cyanoheptyl)-benzoesäuremethylester

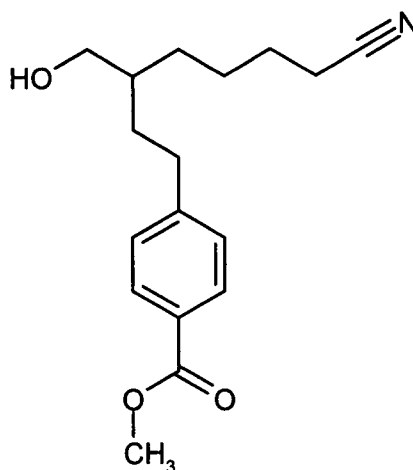


- 10 Eine Lösung von 6.92 g (16.19 mmol) 2-(4-Cyanobutyl)-2-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)ethyl]-malonsäurediallylester aus Beispiel 91A, 594 mg (2.26 mmol) Triphenylphosphin und 145 mg (0.64 mmol) Palladiumacetat in 67 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 7.45 ml (53.42 mmol) Triethylamin und 1.53 ml (40.47 mmol) Ameisensäure in 67 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 12 Stunden lang gerührt. Nach vollständigem
- 15 Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen anschließend vereinigt, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die organische Phase im
- 20 Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 → 1:3, mit 1% Ameisensäure) gereinigt. Es werden 2.1 g (43% Ausbeute, 100% Reinheit) eines farblosen Feststoffes erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t 1.88 min; m/z 303 (M^+).

Beispiel 93A

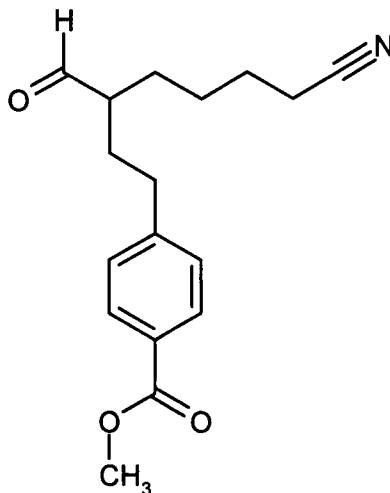
4-(7-Cyano-3-hydroxymethyl-heptyl)-benzoesäuremethylester



- 5 Zu einer Lösung von 5 g (16.48 mmol) 4-(3-Carboxy-7-cyanoheptyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 92A in 62 ml THF werden 33 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung (33 mmol) bei -15°C zugetropft und die Lösung 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden nochmals 16 ml 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung zugetropft und weitere 45 Minuten nachgerührt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur
- 10 noch 1 Stunde nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wird über Natriumsulfat getrocknet und wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch
- 15 Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1 → 1:3 → 100% Essigsäureethylester) gereinigt. Es werden 2.4 g (93% Reinheit, 47% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,88-7,86 (2H, d), 7,36-7,34 (2H, d), 4,43-4,40 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,37-3,34 (2H, t), 2,68-2,64 (2H, t), 2,49-2,46 (2H, t), 1,67-1,57 (1H, m), 1,56-1,45
- 20 (3H, m), 1,42-1,25 (5H, m).

LC-MS (Methode 2): R_t 1.93 min; m/z 290 ($M+H^+$).

Beispiel 94A**4-(7-Cyano-3-formyl-heptyl)-benzoesäuremethylester**

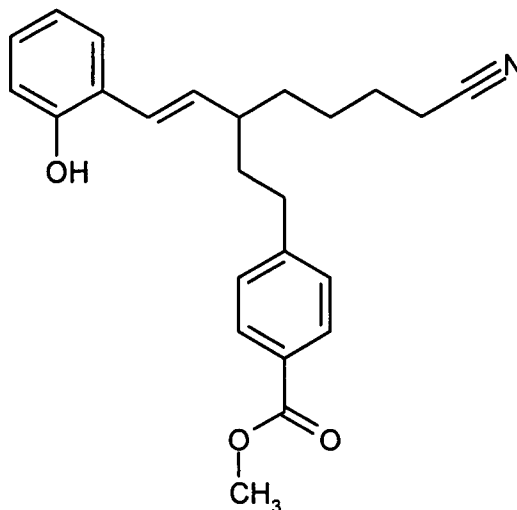
Eine Lösung von 2.23 g (7.71 mmol) 4-(7-Cyano-3-hydroxymethyl-heptyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 93A in 100 ml Dichlormethan wird mit 1.99 g (9.26 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 1.50 g (9.09 mmol, 68% Ausbeute) eines Öls erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 9,62 (1H, d), 7,98-7,96 (2H, d), 7,25-7,23 (2H, d), 3,91 (3H, s), 2,77-2,62 (2H, m), 2,35 (2H, t), 2,38-2,29 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,82-1,63 (4H, m), 1,55-1,47 (3H, m).

MS (ESI): 310 (M+Na)⁺.

Beispiel 95A

E-4-{7-Cyano-3-[2-(2-hydroxyphenyl)vinyl]heptyl}-benzoesäuremethylester



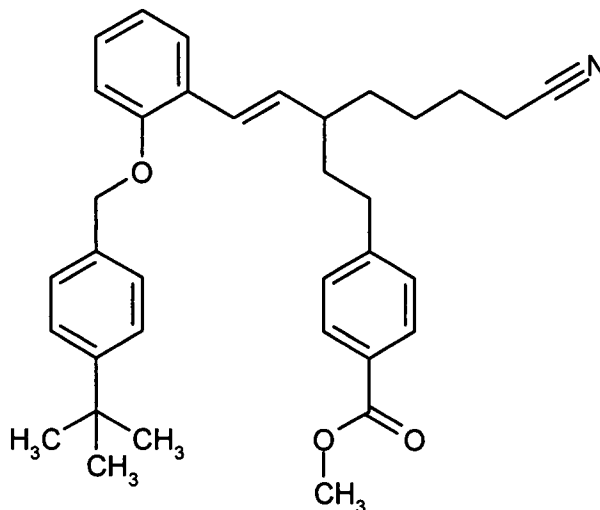
Zu einer Suspension von 3.26 g (7.26 mmol) 2-Hydroxyphenyl-triphenylphosphoniumbromid in 40 ml trockenem THF werden bei 0°C 9.07 ml (14.52 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan langsam zugetropft und die Mischung 5 Minuten nachgerührt. Anschließend werden bei
 5 dieser Temperatur 1.49 g (5.19 mmol) 4-(7-Cyano-3-formylheptyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 94A in 10 ml trockenem THF langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Kühlung entfernt, die Reaktionslösung 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Kieselgel versetzt und bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird direkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel:
 10 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2 → 1:5) gereinigt. Es werden 1.71 g (75% Reinheit, 3.40 mmol, 65% Ausbeute) eines Öls erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,50 (1H, s), 7,88-7,86 (2H, d), 7,40-7,34 (3H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,84-6,68 (2H, m), 6,62-6,56 (1H, m), 6,05-5,97 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 2,75-2,56 (2H, m), 2,52-2,44 (3H, m), 2,18-2,06 (1H, m), 1,81-1,28 (7H, m).

15 LC-MS (Methode 2): R_t 2.60 min; m/z 377 (M⁺).

Beispiel 96A

E-4-(3-{2-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]vinyl}-7-cyanoheptyl)-benzoesäuremethylester



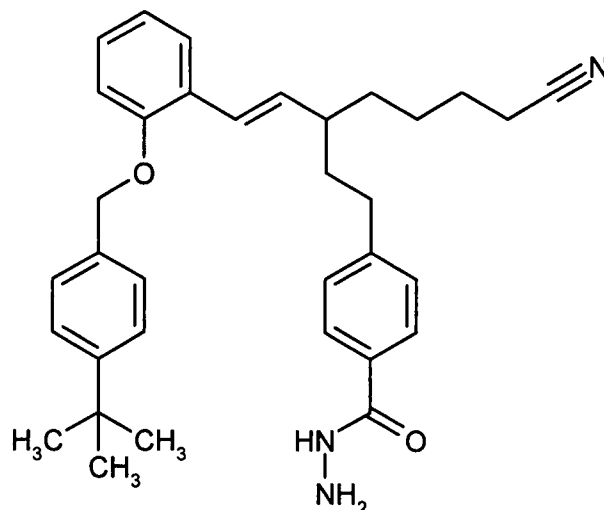
Eine Lösung von 1.70 g (3.38 mmol, 75%-ig) 4-{7-Cyano-3-[2-(2-hydroxyphenyl)vinyl]heptyl}-benzoesäuremethylester aus Beispiel 95A in 20 ml trockenem Acetonitril wird mit 1.53 g (7.76 mmol) 4-(*tert.*-Butyl)benzylbromid und 1.4 g (10.13 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt
 5 und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz filtriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgenommen und durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt. Es werden 1700 mg (3.12 mmol, 96% Reinheit, 92% Ausbeute) eines Öls erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,93-7,71 (2H, d), 7,46-7,35 (5H, m), 7,24-7,18 (3H, m),
 10 6,97-6,93 (2H, m), 6,77-6,73 (1H, d), 5,98-5,92 (1H, dd), 5,11-5,05 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,79-2,70 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 3,36 (2H, t), 2,20-2,11 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,70-1,56 (3H, m), 1,56-1,35 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.36 min; m/z 523 (M⁺).

Beispiel 97A

15 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-cyanoheptyl]-benzohydrazid

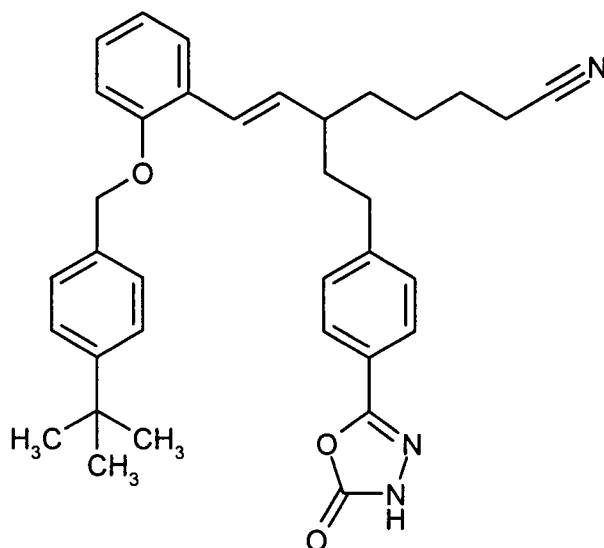


Eine Lösung von 1 g (1.83 mmol, 96%-ig) 4-(3-{2-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]vinyl}-7-cyanoheptyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 96A in 1.90 ml Methanol und 3.80 ml THF wird mit 3.82 g (76.38 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt und 12 Stunden bei 60°C gerührt. Das
 5 Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan nochmals co-evaporiert. Das erhaltene Rohprodukt (1.1 g) wird direkt in der Folgestufe umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): R_t 2.88 min; m/z 524 ($M+H$)⁺.

Beispiel 98A

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)phenyl]-ethyl}-okt-7-ennitril
 10 ethyl}



Eine Lösung von 566.6 mg (2.86 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 2.5 ml trockenem Dioxan wird mit 1.0 g 4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-cyanoheptyl]-

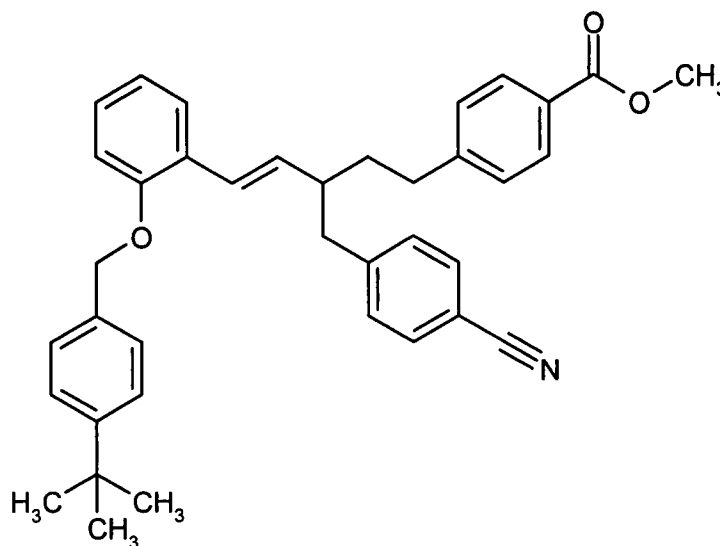
benzohydrazid aus Beispiel 97A (Rohprodukt) in 7.5 ml Dioxan versetzt und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz direkt auf Kieselgel aufgenommen, bis zur Trockene eingengt und durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 5:1) gereinigt. Es werden 236 mg (0.429 mmol, 23% Ausbeute bezogen auf beide Stufen) eines Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,52 (1H, s), 7,68-7,62 (2H, d), 7,50-7,45 (1H, m), 7,40-7,32 (6H, m), 7,24-7,11 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, t), 6,68-6,61 (1H, d), 6,01-6,02 (1H, dd), 5,12-5,08 (2H, m), 2,75-2,55 (3H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 1,81-1,28 (9H, m), 1,25 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.15 min; m/z 549 (M)⁺.

10 **Beispiel 99A**

4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-(4-cyanobenzyl)pent-4-en-1-yl]benzoesäuremethylester



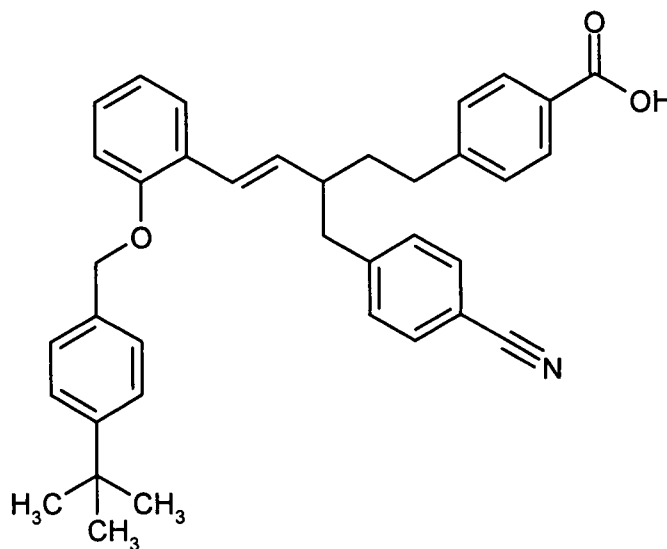
Eine Lösung von 1.4 g (3.13 mmol, 92%-ig) *E*-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylester (Beispiel 75A) in 7 ml trockenem Acetonitril wird mit 1.42 g (6.26 mmol) 4-(*tert*.-Butyl)benzylbromid und 1.30 g (9.39 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz filtriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird direkt chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1, dann 1:5) aufgereinigt. Es werden 1.85 g (3.32 mmol, 93% Reinheit, 98% Ausbeute) eines Öls isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,94-7,88 (2H, m), 7,52-7,14 (12H, m), 6,97-6,89 (2H, m), 6,67-6,57 (1H, m), 6,02-5,92 (1H, m), 5,05-5,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,85-2,67 (3H, m), 2,67-2,55 (1H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,88-1,61 (2H, m), 1,33 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.53 min; m/z 557 (M^+).

5 Beispiel 100A

4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-(4-cyanobenzyl)pent-4-en-1-yl]benzoesäure



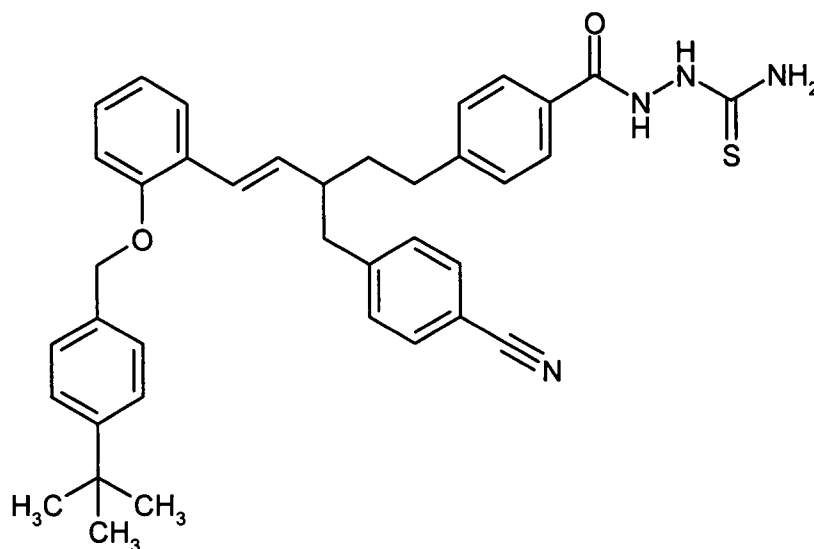
Eine Lösung von 350 mg (0.63 mmol) 4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-(4-cyano-
benzyl)-pent-4-en-1-yl]-benzoesäuremethylester aus Beispiel 99A in 2 ml THF und 1 ml Wasser
10 wird mit 60 mg (2.51 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 60°C gerührt. Die Reaktions-
mischung wird mit 1 M Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt und eingengt. Der Rückstand wird direkt
auf Kieselgel aufgenommen und chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester
1:2, dann 100% Essigsäureethylester) aufgereinigt. Es werden 350 mg (0.61 mmol, 95% Reinheit,
97% Ausbeute) eines Feststoffs isoliert.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12,92-12,66 (1H, breit), 7,85-7,79 (2H, d), 7,69-7,64 (2H,
d), 7,43-7,23 (9H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, d), 6,93-6,86 (1H, t), 6,60-6,42 (1H, d),
6,13-6,03 (1H, dd), 5,09-5,00 (2H, m), 2,93-2,84 (1H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,67-2,55 (1H, m),
1,85-1,59 (2H, m), 1,26 (9H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 3.39 min; m/z 543 (M^+).

Beispiel 101A

2-{4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-(4-cyanobenzyl)pent-4-en-1-yl]benzoyl}-hydrazincarbothioamid

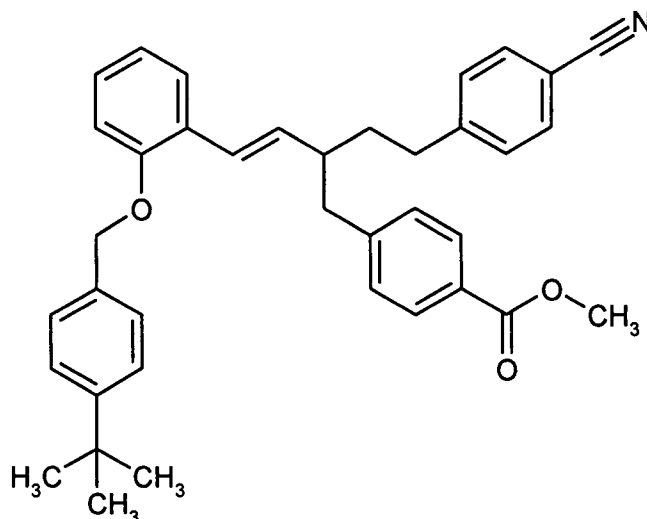


- 5 Zu einer Lösung von 12.7 mg (0.02 mmol) 4-[(4*E*)-5-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-(4-cyanobenzyl)pent-4-en-1-yl]-benzoesäure aus Beispiel 100A in 0.2 ml trockenem THF mit 1 Tropfen DMF werden 5.9 mg (0.05 mmol) Oxalylchlorid unter Eiskühlung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei RT gerührt, anschließend im Vakuum eingeeengt, der Rückstand zweimal mit Dichlormethan co-evaporiert und dann in 0.2 ml THF aufgenommen.
- 10 Diese Lösung wird zu einer Lösung von 4.2 mg (0.05 mmol) Thiosemicarbazid in 0.25 ml THF bei 0°C zugetropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei RT gerührt, dann eingeeengt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe umgesetzt.

LC-MS (Methode 4): R_t 3.09 min; m/z 616 (M)⁺.

Beispiel 102A

- 15 Methyl-4-{(3*E*)-4-{2-[(4-*tert.*-butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}-benzoat



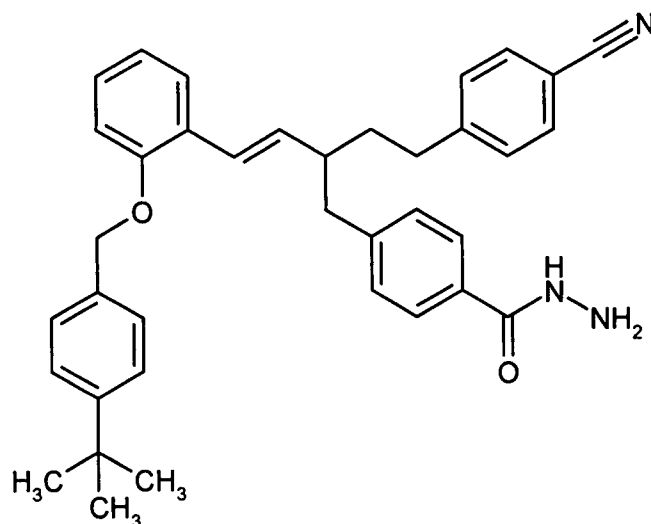
Eine Lösung von 2 g (3.6 mmol) *E*-4-[2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-4-(2-hydroxyphenyl)-but-3-enyl]-benzoesäuremethylester (Beispiel 17A) in 8 ml trockenem Acetonitril wird mit 2.20 g (9.71 mmol) 4-(*tert.*-Butyl)benzylbromid und 2.02 g (14.59 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1) aufgereinigt. Es werden 1.9 g (3.30 mmol, 97% Reinheit, 92% Ausbeute) eines Öls isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,94-7,89 (2H, m), 7,49-7,30 (7H, m), 7,21-7,12 (5H, m), 6,97-6,90 (2H, m), 6,68-7,62 (1H, m), 5,06-5,02 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,83-2,69 (3H, m), 2,65-2,39 (2H, m), 1,86-1,59 (2H, m), 1,33 (9H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 3.37 min; m/z 575 (M+NH₄⁺), 557 (M⁺).

Beispiel 103A

4-{{(3*E*)-4-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzohydrazid

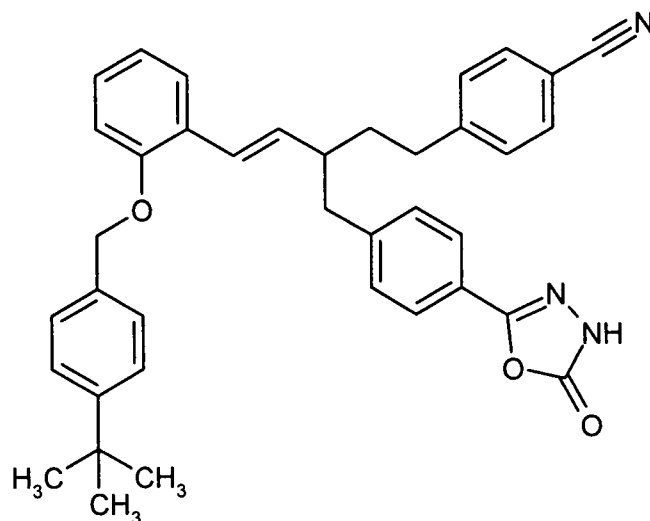


800 mg (1.43 mmol) 4-((3E)-4-(2-((4-tert.-Butylbenzyl)oxy)phenyl)-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-but-3-en-1-yl}benzoic acid hydrazide (Beispiel 102A) werden in 3 ml Methanol und 1.5 ml THF vorgelegt und tropfenweise mit 2.88 g (57.4 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 65°C und weitere 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/aq. Ammoniak 20:1:0.1) aufgereinigt. Man erhält 185 mg (89% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): R_t 3.25 min; m/z 557 (M^+).

10 Beispiel 104A

4-((4E)-5-(2-((4-tert.-Butylbenzyl)oxy)phenyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl]pent-4-en-1-yl)benzonitril



Zu einer Lösung von 87.3 mg (0.44 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 0.5 ml Dioxan wird eine Lösung von 185 mg (0.29 mmol, 89% Reinheit) 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzohydrazid aus Beispiel 103A in 1 ml Dioxan langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden unter Rückfluss gerührt.

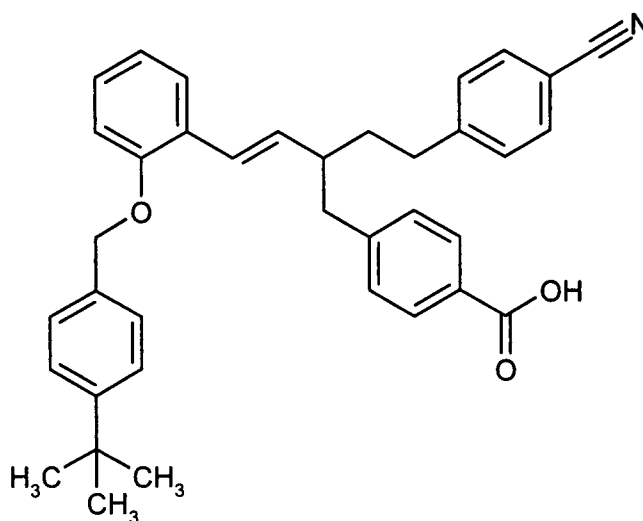
- 5 Nach dem Abkühlen wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt, direkt auf Kieselgel aufgenommen und durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/aq. Ammoniak 10:1:0.1) gereinigt. Es werden 166 mg (0.28 mmol, 96% Ausbeute) eines Öls isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,37 (1H, s), 7,77-7,65 (2H, d), 7,49-7,44 (2H, d), 7,42-7,11 (10H, m), 6,98-6,88 (2H, m), 6,69-6,60 (1H, d), 6,04-5,92 (1H, dd), 5,09-4,96 (2H, m), 2,81-2,71 (3H, m), 2,66-2,55 (1H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 1,86-1,75 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,32 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.39 min; m/z 583 (M⁺).

Beispiel 105A

4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzoesäure



15

- Eine Lösung von 1.1 g (1.97 mmol) Methyl-4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzoat aus Beispiel 102A in 7.20 ml THF und 3.60 ml Wasser wird mit 189 mg (7.89 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1 M Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt und eingeeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgenommen und chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1, mit 0.1% Ameisensäure) aufgereinigt. Es werden 990 mg (1.77 mmol, 97% Reinheit, 90% Ausbeute) eines Feststoffs isoliert.

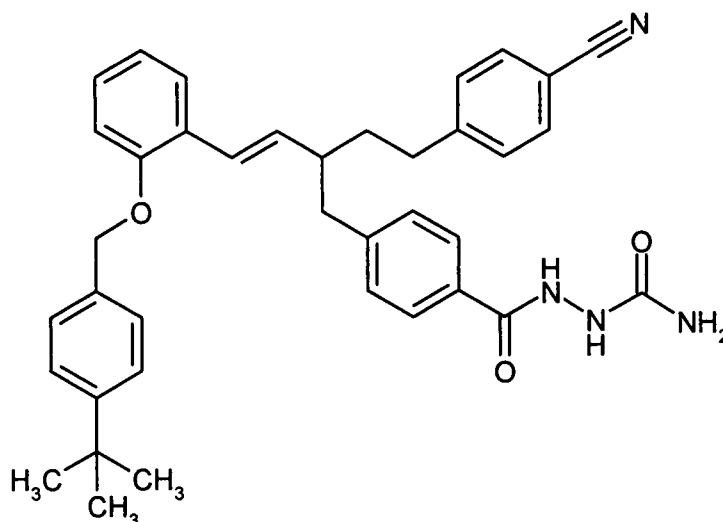
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12,88-12,64 (1H, breit), 7,82-7,80 (2H, d), 7,66-7,63 (2H, d), 7,42-7,23 (9H, m), 7,21-7,13 (1H, m), 7,07-7,01 (1H, d), 6,93-6,86 (1H, t), 6,49-6,44 (1H, d), 6,12-6,04 (1H, dd), 5,08-4,99 (2H, m), 2,90-2,57 (4H, m), 2,57-2,41 (1H, m), 1,86-1,58 (2H, m), 1,26 (9H, s).

5 LC-MS (Methode 1): R_t 3.39 min; m/z 543 (M) $^+$.

Beispiel 106A

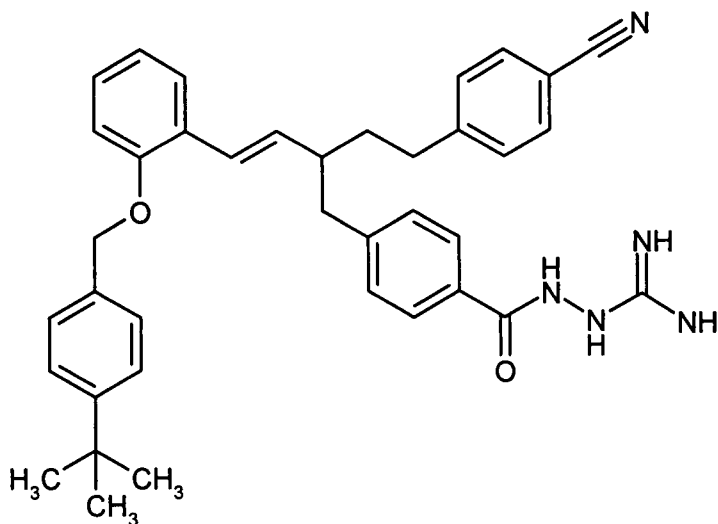
2-(4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl)-benzoyl)hydrazincarboxamid



- 10 Zu einer Lösung von 600 mg (1.10 mmol) 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl)benzoesäure aus Beispiel 105A in 6 ml trockenem Toluol mit 4 Tropfen DMF werden 836 mg (6.62 mmol) Oxalylchlorid unter Eiskühlung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei RT gerührt und anschließend 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand zweimal mit
- 15 Toluol co-evaporiert und dann in 6 ml THF aufgenommen. Diese Lösung wird bei 0°C zu einer zuvor hergestellten Lösung aus 135.4 mg (1.21 mmol) Semicarbazid-Hydrochlorid und 88.3 mg (2.21 mmol) Natriumhydroxid in 1 ml THF und 0.25 ml Wasser getropft. Die Mischung wird 2 Stunden bei 0°C und anschließend 30 Minuten bei RT gerührt, dann eingeengt und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe umgesetzt.
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t 3.17 min, m/z 600 (M) $^+$.

Beispiel 107A

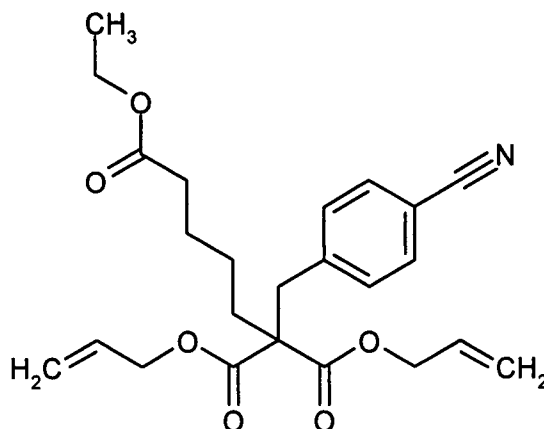
2-(4-{{(3*E*)-4-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}-benzoyl)hydrazincarboximidamid



- 5 Zu einer Lösung von 150 mg (0.28 mmol) 4-{{(3*E*)-4-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzoesäure aus Beispiel 105A in 1.5 ml trockenem Toluol mit 2 Tropfen DMF werden 210 mg (1.66 mmol) Oxalylchlorid unter Eiskühlung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten bei RT gerührt und anschließend 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Ansatz im Vakuum eingedunstet, der Rückstand zweimal mit Toluol
- 10 co-evaporiert und dann in 3 ml THF aufgenommen. Diese Lösung wird bei 0°C zu einer zuvor hergestellten Lösung aus 33.5 mg (0.30 mmol) Aminoguanidin-Hydrochlorid und 22 mg (0.55 mmol) Natriumhydroxid in 1 ml THF und 0.25 ml Wasser getropft. Die Mischung wird 2 Stunden bei 0°C gerührt, dann eingedunstet und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe umgesetzt.
- 15 LC-MS (Methode 5): R_t 3.91 min; m/z 599 (M^+).

Beispiel 108A

2-Allyloxycarbonyl-2-(4-cyanobenzyl)-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester



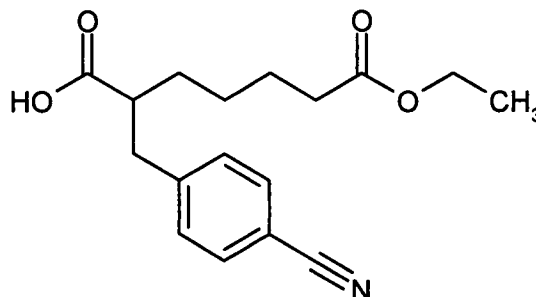
Eine Lösung von 20 g (64.03 mmol) 2-Allyloxycarbonyl-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester aus Beispiel 82A in 140 ml Dimethylformamid wird bei 0°C portionsweise mit 1.69 g (70.43 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur
 5 kommen und rührt 30 min lang nach. Die Reaktionslösung wird wieder auf 0°C abgekühlt, mit 16.32 g (83.24 mmol) 4-Brommethyl-benzonitril in 140 ml DMF versetzt und 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Essigsäureethylester dreimal extra-
 10 hiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 4:1 → 1:1) gereinigt. Es werden 20.08 g (46.97 mmol, 73% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,56 (2H, d), 7,22 (2H, d), 5,91-5,78 (2H, m), 5,37-5,18 (4H, m), 4,66-4,54 (4H, m), 4,13 (2H, q), 3,29 (2H, s), 2,31 (2H, t), 1,87-1,77 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 1,39-1,28 (2H, m), 1,26 (3H, t).

MS (DCI): 445 (M+NH₄⁺).

Beispiel 109A

2-(4-Cyanobenzyl)-heptandisäure-7-ethylester

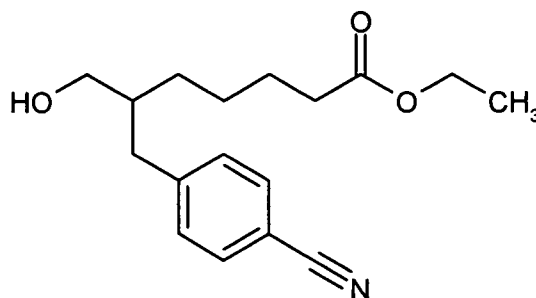


Eine Lösung von 22.5 g (52.63 mmol) 2-Allyloxycarbonyl-2-(4-cyanobenzyl)-heptandisäure-1-allylester-7-ethylester aus Beispiel 108A, 970 mg (3.68 mmol) Triphenylphosphin und 240 mg (1.05 mmol) Palladiumacetat in 500 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von
 5 24.21 ml (173.69 mmol) Triethylamin und 4.96 ml (131.58 mmol) Ameisensäure in 500 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 2 Stunden lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch drei-
 10 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen anschließend vereinigt, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Lösung im Vakuum eingedunstet. Es werden 17.5 g (87% Ausbeute, 80% Reinheit) eines farblosen Feststoffes erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t 1.97 min; m/z 304 ($M+H^+$).

15 **Beispiel 110A**

6-(4-Cyanobenzyl)-7-hydroxy-heptansäureethylester



Zu einer Lösung von 6.64 g (22.94 mmol) 2-(4-Cyanobenzyl)-heptandisäure-7-ethylester aus Beispiel 109A in 260 ml THF werden 34.42 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung (34.42 mmol) bei -10°C zugetropft. Nach Erwärmen auf 0°C wird bei dieser Temperatur noch 2 Stunden nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand
 20

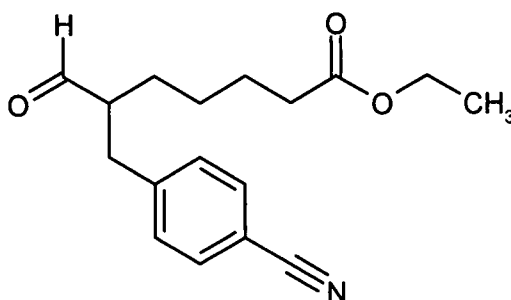
wird in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:8 → 1:2) gereinigt. Es werden 5.84 g (88% Ausbeute, 20.19 mmol) eines farblosen Feststoffes erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8,14 (2H, d), 7,80 (2H, d), 4,91 (1H, t), 4,44 (2H, q), 3,69-3,58 (2H, m), 3,16-3,06 (1H, m), 3,01-2,92 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,14-2,01 (1H, m), 1,92-1,78 (2H, m), 1,77-1,60 (3H, m), 1,59-1,48 (1H, m), 1,57 (3H, t).

MS (DCI): 307 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 111A

- 10 6-(4-Cyanobenzyl)-7-oxo-heptansäureethylester



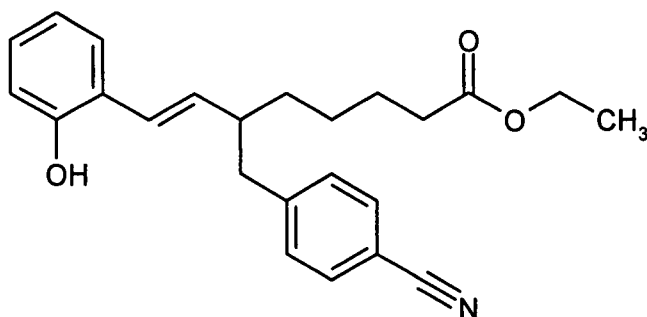
- Eine Lösung von 4.6 g (15.90 mmol) 6-(4-Cyanobenzyl)-7-hydroxyheptansäureethylester aus Beispiel 110A in 250 ml Dichlormethan wird mit 4.11 g (19.08 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden
 15 10 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Es werden 4.09 g (14.23 mmol, 89% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9,60 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,41 (2H, d), 4,03 (2H, q),
 20 3,08-2,97 (1H, m), 2,82-2,64 (2H, m), 2,24 (2H, t), 1,63-1,19 (6H, m), 1,17 (3H, t).

MS (DCI): 305 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 112A

E-6-(4-Cyanobenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-oct-7-ensäureethylester



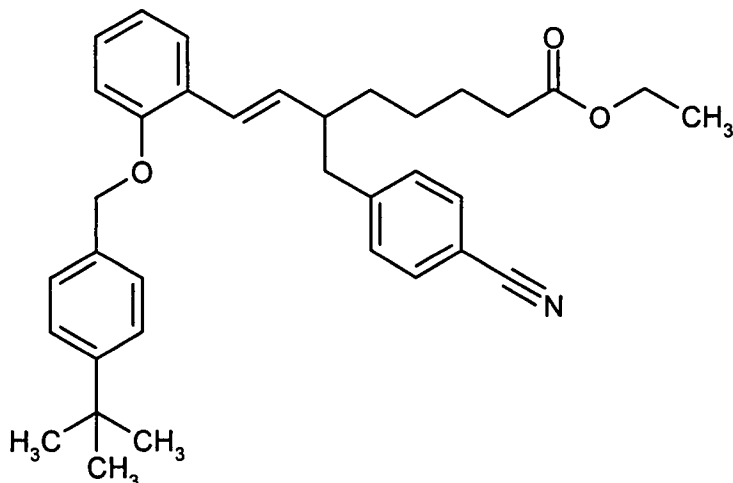
Zu einer Lösung von 6.411 g (14.27 mmol) (2-Hydroxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid in 300 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C 15.98 ml (39.95 mmol) einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan langsam hinzugefügt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 4.1 g
 5 (14.27 mmol) 6-(4-Cyanobenzyl)-7-oxo-heptansäureethylester aus Beispiel 111A langsam zudosiert. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung 12 Stunden nachgerührt, dann mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bis
 10 zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Es werden 1.75 g (4.64 mmol, 32% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,42 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,79-6,67 (2H, m), 6,39 (1H, d), 6,04-5,94 (1H, m), 4,01 (2H, q), 2,87-2,77 (1H, m), 2,76-
 15 2,66 (1H, m), 2,48-2,38 (1H, m), 2,25 (2H, t), 1,57-1,39 (3H, m), 1,38-1,19 (3H, m), 1,13 (3H, t).

MS (DCI): 395 (M+NH₄⁺).

Beispiel 113A

E-8-[2-(4-*tert*.-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-(4-cyanobenzyl)-oct-7-ensäureethylester



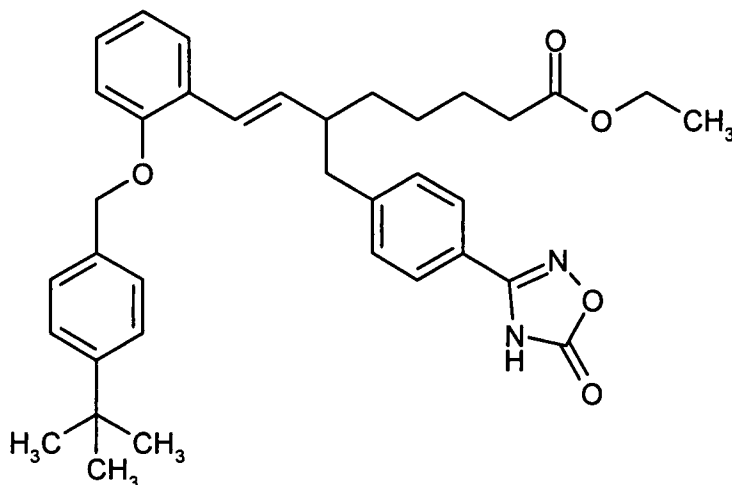
Eine Lösung von 1.75 g (4.64 mmol) *E*-6-(4-Cyanobenzyl)-8-(2-hydroxyphenyl)-oct-7-ensäure-
 ethylester aus Beispiel 112A in 50 ml trockenem Acetonitril wird mit 1579 mg (6.95 mmol) 4-
 (tert.-Butyl)benzylbromid und 961 mg (6.95 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 12
 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene eingeeengt. Der
 Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-
 Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird eingeeengt. Das
 erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/
 Essigsäureethylester 8:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 2.24 g (4.28 mmol, 92% Ausbeute) eines
 10 Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,68 (2H, d), 7,44-7,32 (5H, m), 7,28 (2H, d), 7,14 (1H,
 t), 7,01 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,42 (1H, d), 6,08-5,95 (1H, m), 5,04 (2H, s), 4,00 (2H, q), 2,89-2,78
 (1H, m), 2,75-2,60 (2H, m), 2,54-2,40 (1H, m), 2,23 (2H, t), 1,60-1,21 (5H, m), 1,28 (9H, s), 1,13
 (3H, t).

15 MS (DCI): 541 (M+NH₄⁺).

Beispiel 114A

E-8-[2-(4-tert.-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-
 7-ensäureethylester



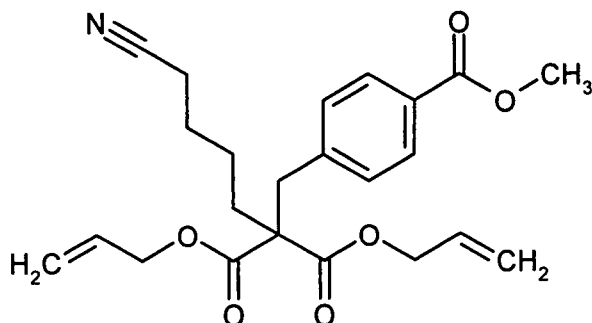
Eine Lösung von 823 mg (11.84 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml DMSO wird mit 1.65 ml (11.84 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert. In das Filtrat werden anschließend 1.24 g (2.37 mmol) *E*-8-[2-(4-
 5 *tert*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-(4-cyanobenzyl)-oct-7-ensäureethylester aus Beispiel 113A zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei 75°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz und Abkühlung werden zu der Reaktionslösung 10 ml Wasser gegeben, mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur
 10 Trockene eingengt. Es werden 1380 mg eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wird.

Das oben erhaltene Öl wird in 15 ml DMF gelöst und mit 0.22 ml (2.77 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und langsam mit 412 mg (2.31 mmol) Chlorameisensäure-2-ethylhexylester versetzt. Der Ansatz wird ca. 30 min bei 0°C nachgerührt, dann in
 15 Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 15 ml Xylol aufgenommen und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung abgekühlt und bis zur Trockene eingengt. Es werden 1.38 g (90% Reinheit, 92% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

20 LC-MS (Methode 2): R_t 3.18 min; m/z 583 ($M+H^+$).

Beispiel 115A

2-(4-Cyanobutyl)-2-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester



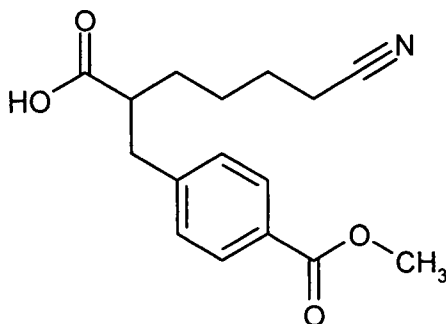
Eine Lösung von 20 g (60.18 mmol) 2-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 12A in 140 ml DMF wird bei 0°C portionsweise mit 1.88 g (78.23 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend erwärmt man die Reaktionslösung auf 40°C und lässt 30 min lang bei
 5 dieser Temperatur nachrühren. Die Reaktionslösung wird dann wieder auf 0°C abgekühlt, mit 10.73 g (66.20 mmol) Bromvaleriansäurenitril in 140 ml DMF versetzt und 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Ansatz wird danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Wasser versetzt, mit Essigsäureethylester dreimal extra-
 10 hiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 15.5 g (37.49 mmol, 62% Aus-
 beute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,94 (2H, d), 7,17 (2H, d), 5,95-5,80 (2H, m), 5,38-5,20 (4H, m), 4,69-4,56 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,32 (2H, s), 2,34 (2H, t), 1,85-1,74 (2H, m), 1,71-1,59 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m).

MS (DCI): 431 (M+NH₄⁺).

Beispiel 116A

4-(2-Carboxy-6-cyanoheptyl)-benzoesäuremethylester

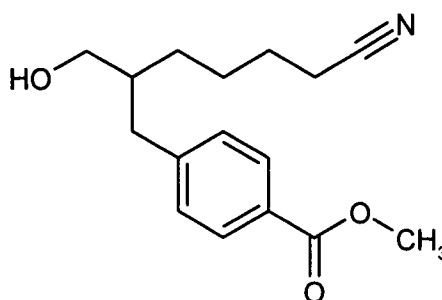


- Eine Lösung von 15.5 g (37.49 mmol) 2-(4-Cyanobutyl)-2-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-malonsäurediallylester aus Beispiel 115A, 690 mg (2.62 mmol) Triphenylphosphin und 170 mg (0.75 mmol) Palladiumacetat in 500 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 17.24 ml (123.71 mmol) Triethylamin und 4.24 ml (112.46 mmol) Ameisensäure in 500 ml Dioxan versetzt.
- 5 Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 100°C 12 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen anschließend vereinigt, mit gesättigter
- 10 Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Es werden 8.1 g (74% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

LC-MS (Methode 2): R_t 1.76 min; m/z 290 ($M+H^+$).

Beispiel 117A

4-(6-Cyano-2-hydroxymethyl-hexyl)-benzoesäuremethylester



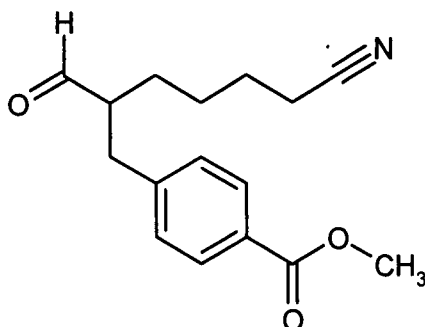
15

- Zu einer Lösung von 3.835 g (13.83 mmol) 4-(2-Carboxy-6-cyano-hexyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 116A in 200 ml THF werden 27.65 ml einer 1 M Boran-THF-Komplex-Lösung bei -10°C zugetropft. Nach Erwärmen auf 0°C wird bei dieser Temperatur noch 2 Stunden nachgerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und das Lösungsmittel bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird
- 20 in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und wiederum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:8 → 1:2) gereinigt. Es werden 2.95 g (77% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7,88 (2H, d), 7,33 (2H, d), 4,50 (1H, t), 3,84 (3H, s), 3,28 (2H, t), 2,75-2,64 (1H, m), 2,59-2,52 (1H, m), 2,45 (2H, t), 1,76-1,62 (1H, m), 1,54-1,43 (2H, m), 1,43-1,26 (3H, m), 1,24-1,10 (1H, m).

MS (DCI): 293 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 118A

4-(6-Cyano-2-formyl-hexyl)-benzoesäuremethylester



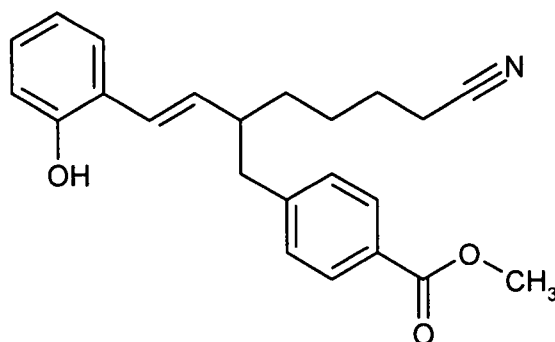
- 5 Eine Lösung von 3.8 g (13.80 mmol) 4-(6-Cyano-2-hydroxymethyl-hexyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 117A in 250 ml Dichlormethan wird mit 3.57 g (16.56 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden 10 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel:
- 10 Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Es werden 3.49 g (92% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,64 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,36 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,09-2,99 (1H, m), 2,84-2,66 (2H, m), 2,47 (2H, t), 1,68-1,22 (6H, m).

MS (DCI): 291 ($M+NH_4^+$).

15 **Beispiel 119A**

E-4-{6-Cyano-2-[2-(2-hydroxyphenyl)vinyl]hexyl}-benzoesäuremethylester



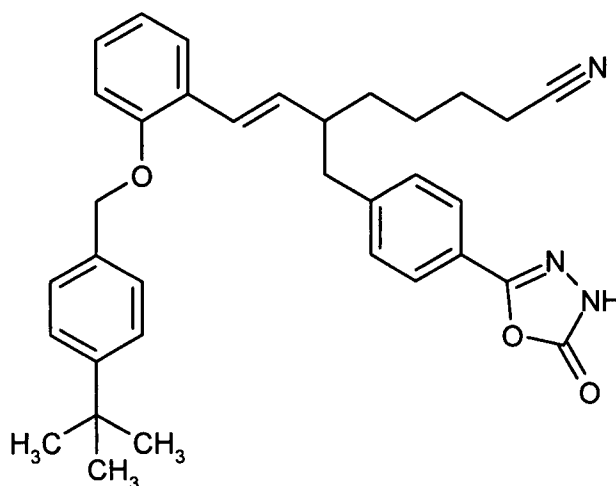
Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 8:1 → 4:1) gereinigt. Es werden 3.85 g (92% Ausbeute) eines Feststoffs erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,83 (2H, d), 7,43-7,35 (3H, m), 7,34-7,23 (4H, m), 7,16 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,45 (1H, d), 6,09-5,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,89-2,76 (1H, m), 2,75-2,61 (1H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 2,44 (2H, t), 1,60-1,31 (6H, m), 1,28 (9H, s).

MS (DCI): 527 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 121A

- 10 *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzyl]-oct-7-enitril



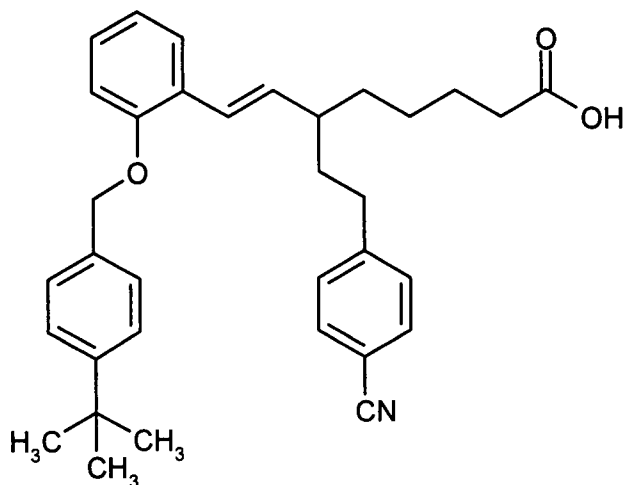
- 15 Eine Lösung von 200 mg (0.39 mmol) *E*-4-(2-{2-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]vinyl}-6-cyano-hexyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 120A in 2 ml Methanol und 1 ml THF wird mit 785 mg (15.70 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt und 12 Stunden lang bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand nochmals mit Dichlormethan co-evaporiert. Das erhaltene Rohprodukt (166 mg) wird direkt in der Folgereaktion umgesetzt.

- 20 Eine Lösung von 96.65 mg (0.49 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 0.5 ml trockenem Dioxan wird mit 166 mg der oben erhaltenen Zwischenstufe (Rohprodukt) in 1 ml Dioxan versetzt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene eingeeengt und der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 47 mg (22% Ausbeute bezogen auf beide Stufen) eines Feststoffes erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t 3.26 min; m/z 534 (M-H)⁻.

Beispiel 122A

(7E)-8-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-6-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]oct-7-ensäure



- 5 Eine Lösung von 798 mg (1.48 mmol) 7E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[2-(4-cyano-phenyl)ethyl]oct-7-ensäureethylester in 20 ml THF und 20 ml Wasser wird mit 71 mg (2.97 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser und Diethylether verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natrium-
 10 chlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 700 mg (1.4 mmol, 93% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

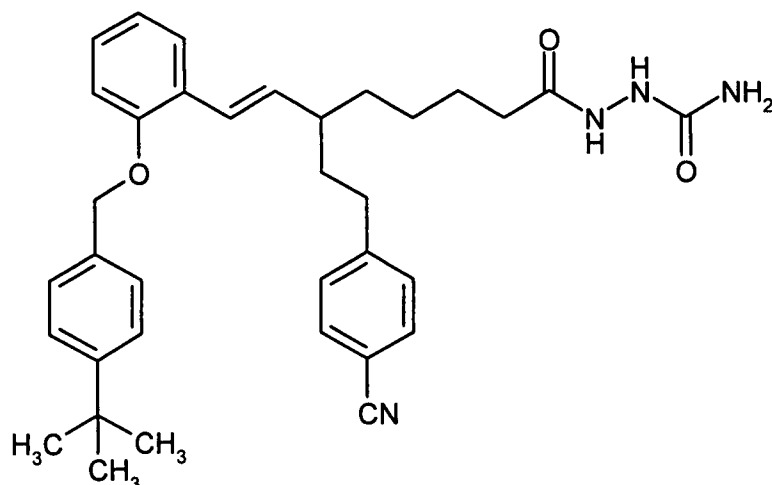
HPLC (Methode 3): R_t = 5.69 min

MS (ESI^{neg}): m/z = 508 (M-H)⁻

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 11.96 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 6H),
 15 7.2 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.1 (s, 2H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.11-2.0 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.5-1.38 (m, 3H), 1.38-1.15 (m, 12H).

Beispiel 123A

2-[(7E)-8-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-6-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]oct-7-enoyl}hydrazin-carboxamid

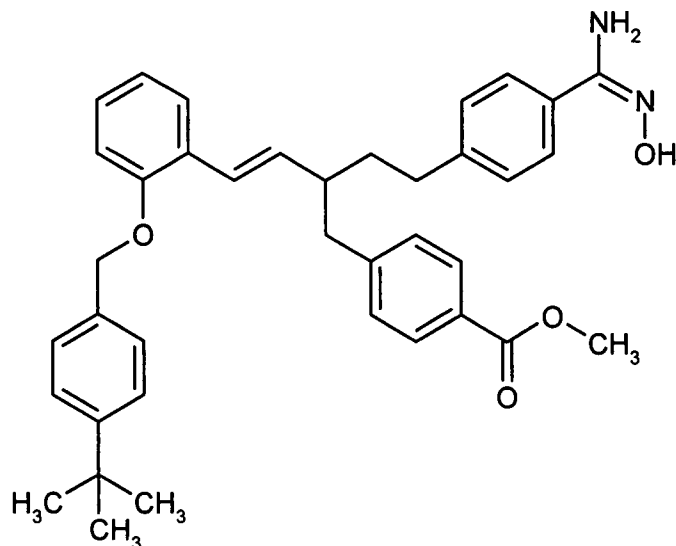


Eine Lösung von 700 mg (1.37 mmol) (7*E*)-8-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-6-[2-(4-cyano-
phenyl)ethyl]oct-7-ensäure in 8 ml Toluol wird mit 4 Tropfen DMF versetzt. Anschließend werden
0.72 ml (8.24 mmol) Oxalylchlorid zugetropft und die Mischung 10 min bei Raumtemperatur ge-
5 rührt. Danach wird die Reaktionslösung auf 80°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur nach-
gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand noch zweimal mit
Toluol versetzt und jeweils wieder zur Trockene eingedampft (Zwischenprodukt).

168.5 mg (1.5 mmol) Semicarbazid-Hydrochlorid werden in 5 ml THF und 2 ml Wasser gelöst und
mit 110 mg (2.75 mmol) Natriumhydroxid versetzt. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und das
10 oben erhaltene Zwischenprodukt, in 10 ml THF gelöst, langsam zugetropft. Der Ansatz wird 2 h
bei 0°C gerührt und dann eingengt. Es werden 778 mg (1.3 mmol, 100% d. Th.) der Titelver-
bindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung und Charakterisierung umgesetzt wird.

Beispiel 124A

4-((3*E*)-2-(2-{4-[(Amino(hydroxyimino)methyl]phenyl)ethyl}-4-{2-[(4-*tert.*-butylbenzyl)oxy]-
15 phenyl}but-3-en-1-yl)benzoesäuremethylester



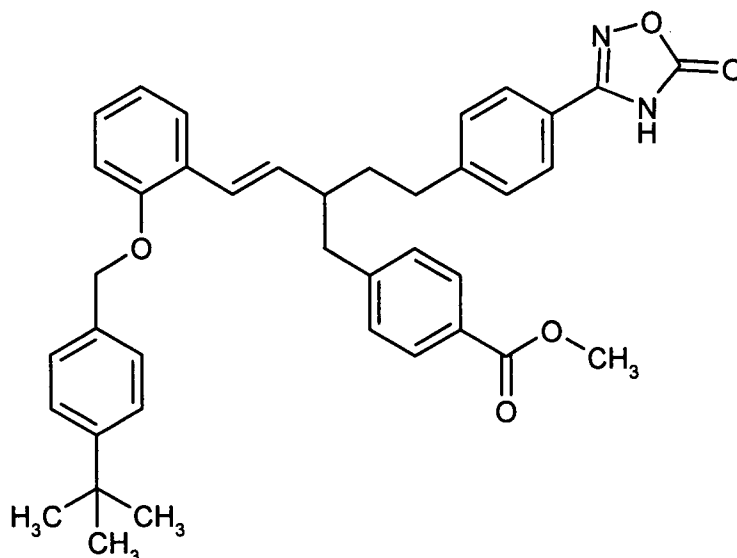
1.25 g (17.9 mmol) Hydroxylammoniumchlorid werden in 20 ml DMSO vorgelegt und mit 2.5 ml Triethylamin versetzt. Es wird 10 min bei Raumtemperatur nachgerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Die Mutterlauge wird zu 2 g (3.59 mmol) 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]-phenyl}-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]but-3-en-1-yl}benzoesäuremethylester gegeben und die Mischung dann 12 h bei 75°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, dann in Diethylether aufgenommen und mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 1.9 g (83% Reinheit, 2.67 mmol, 74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.77$ min

MS (ESIpos): $m/z = 591$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 125A

4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäuremethylester



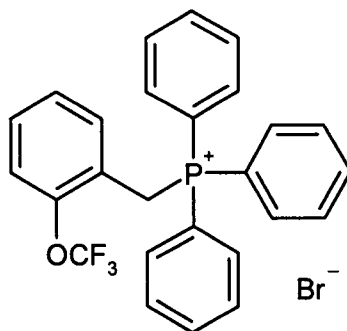
Eine Lösung von 1.9 g (83% Gehalt, 2.67 mmol) 4-((3*E*)-2-(2-{4-[(Amino(hydroxyimino)methyl]-phenyl}ethyl)-4-{2-[(4-*tert.*-butylbenzyl)oxy]phenyl}but-3-en-1-yl)benzoesäuremethylester in 20 ml DMF wird mit 0.31 ml (3.86 mmol) Pyridin versetzt und im Eisbad abgekühlt. Anschließend werden 0.63 ml (3.2 mmol) 2-Ethylhexylchlorformiat zugetropft und die Mischung 30 min bei 0°C nachgerührt. Nach vollständigem Umsatz wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1). Das so erhaltene Produkt wird in 20 ml Xylol aufgenommen und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 1:1). Es werden 503 mg (0.82 mmol, 24% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 2): $R_t = 3.31$ min

MS (ESIpos): $m/z = 617$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 126A

Triphenyl-[2-(trifluormethoxy)benzyl]phosphoniumbromid

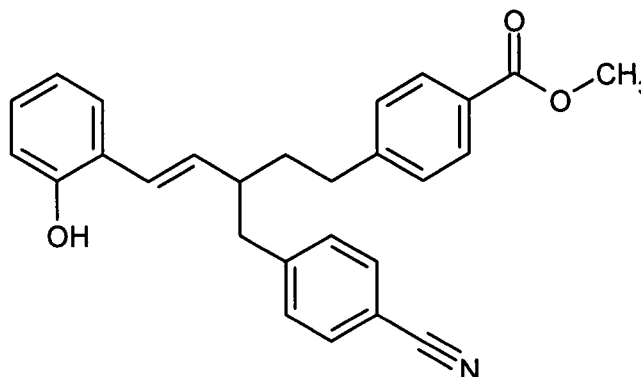


5 g (26 mmol) 2-Trifluormethoxybenzylalkohol und 8.5 g (24.7 mmol) Triphenylphosphonium-
bromid werden in 100 ml Acetonitril 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird der
entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Es werden 13.5 g (quant.) der Titelverbindung
5 erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M-Br)⁺.

Beispiel 127A

E-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylester
(*Enantiomer 1*)



10

11.3 g (27.5 mmol) des unter Beispiel 75A erhaltenen racemischen *E*-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-
hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylesters werden mittels präparativer HPLC an chira-
ler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 4.14 g bzw. 3.69 g der beiden *E*-
Isomere als farblose Feststoffe erhalten (Beispiel 127A bzw. 128A).

15 **Methode Enantiomerentrennung:**

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 4.6 mm, 5 μ m; Elutionsmittel: Isohexan / Isopropanol
50:50 (v/v); Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 210 nm; Temperatur: 25°C.

R_t 6.77 min; Reinheit 96.85%; >99.5% ee

Ausbeute: 4.14 g

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.03 min; MS (ESIpos): m/z = 412 (M+H)⁺.

Beispiel 128A

- 5 *E*-4-[3-(4-Cyanobenzyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-pent-4-enyl]-benzoesäuremethylester
(*Enantiomer 2*)

Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 127A.

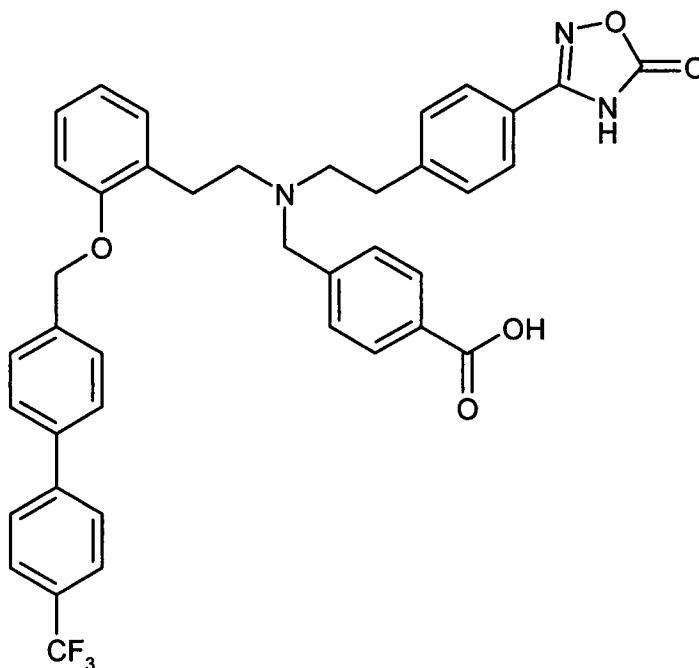
R_t 7.82 min; Reinheit 96%; >99% ee

Ausbeute: 3.69 g

- 10 LC-MS (Methode 6): R_t = 3.03 min; MS (ESIpos): m/z = 412 (M+H)⁺.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

4-[(2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl)-{2-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl]benzoesäure



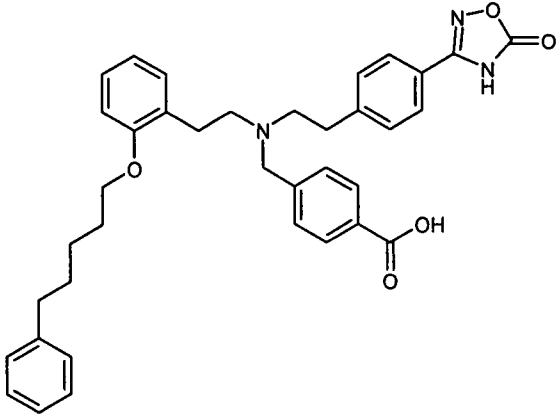
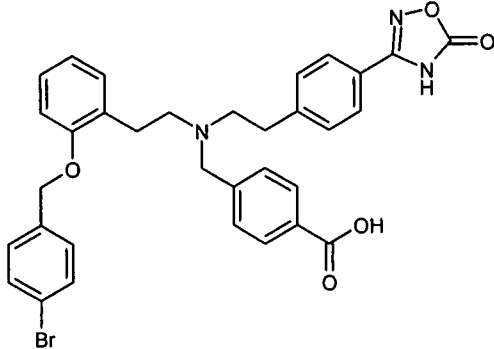
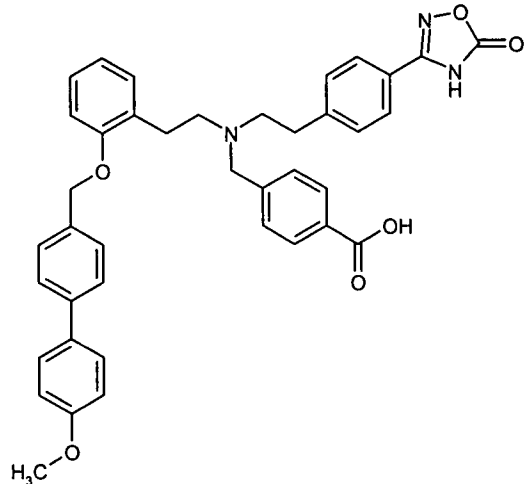
5

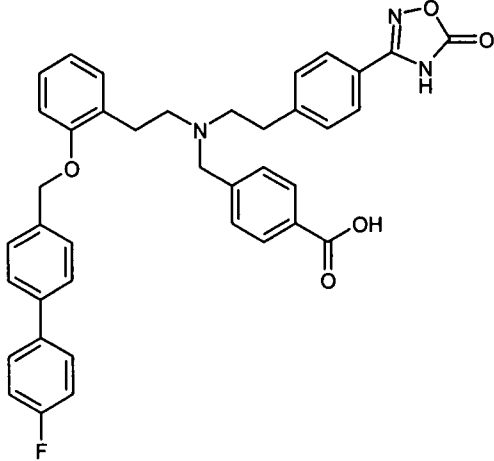
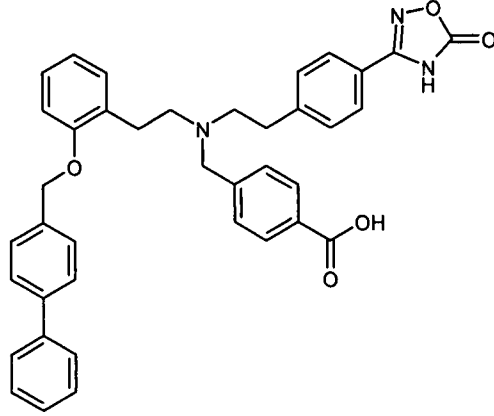
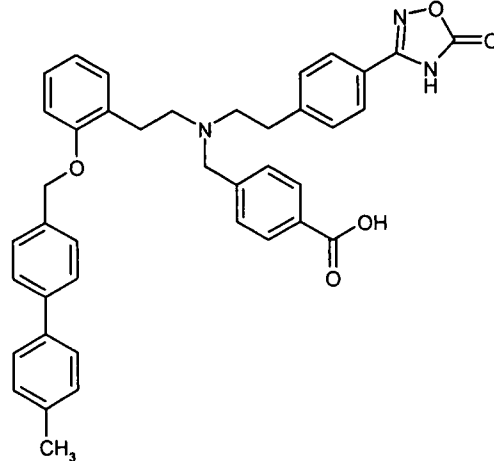
Eine Lösung von 32.7 mg (0.05 mmol) 4-[(2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]ethyl)-{2-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}amino)methyl]benzoesäuremethylester aus Beispiel 11A in 2 ml THF und 2 ml Wasser wird mit 2.2 mg (0.09 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abge-
 10 zogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 7.4 mg (0.01 mmol, 23% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

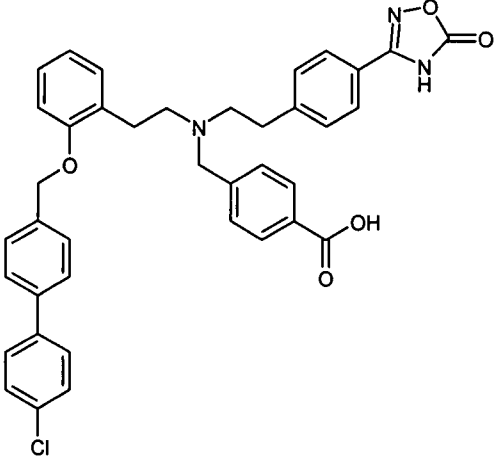
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,0-12,5 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,52 (2H,
 15 d), 7,49-7,39 (4H, m), 7,31-7,13 (8H, m), 7,12-7,00 (2H, m), 6,86 (1H, t), 5,08 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,82-2,61 (8H, m).

LC-MS (Methode 3): R_t 2.51 min; m/z 694 (M+H⁺).

Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele erhalten:

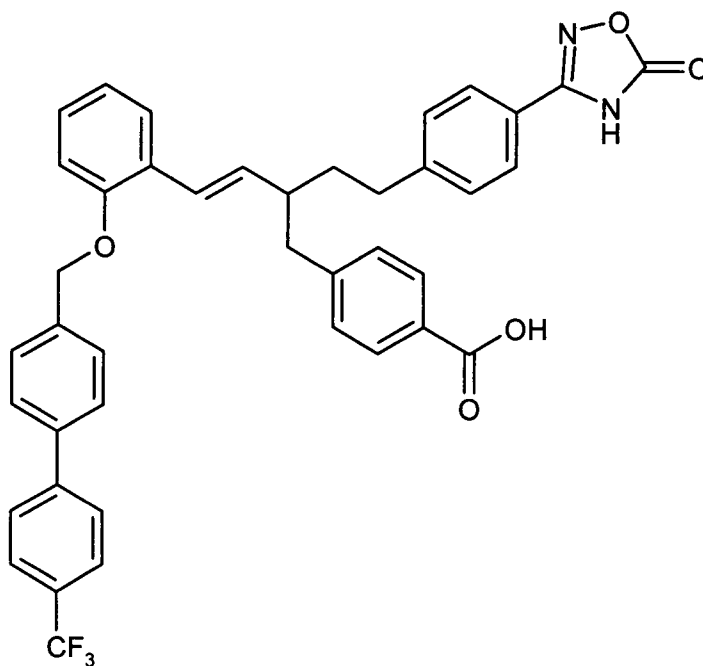
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
2 (ausgehend von (5-Brom-pentyl)benzol und Bsp. 3A)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,97-12,51 (2H, breit), 7,81-7,78 (2H, d), 7,70-7,67 (2H, d), 7,32-7,03 (11H, m), 6,88-6,78 (2H, m), 3,98-3,11 (m), 2,56-2,45 (m), 1,66-1,47 (4H, m), 1,42-1,29 (3H, s). LC-MS (Methode 2): R _t 2.05 min; m/z 606 (M+H ⁺).
3 (ausgehend von Bsp. 9A)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 13,0-12,5 (2H, breit), 7,79 (2H, m _c), 7,67 (2H, m _c), 7,48 (2H, m _c), 7,32-7,12 (8H, m), 6,98 (1H, m _c), 6,85 (2H, m _c), 5,02 (2H, s), 2,42 (2H, m _c), 2,23 (2H, m _c). HPLC (Methode 1): 4.5 min. MS: 628 (M+H ⁺ ⁷⁹ Br), 630 (M+H ⁺ ⁸¹ Br).
4 (ausgehend von Bsp. 9A und 4-Methoxybenzylboronsäure)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 13,0-12,5 (2H, breit), 7,78 (2H, d _{AB}), 7,63 (2H, d _{AB}), 7,53-7,45 (4H, m), 7,41 (2H, d _{AB}), 7,29-7,13 (6H, m), 7,07 (1H, m _c), 6,97 (2H, m _c), 6,85 (1H, m _c), 5,06 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,73 (4H, m _c), 2,28 (2H, m _c). HPLC (Methode 1): 4.7 min. MS: 656 (M+H ⁺).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
5 (ausgehend von Bsp. 9A und 4-Fluorbenzolboronsäure)		LC-MS (Methode 2): R_t 2.03 min; m/z 644 ($M+H^+$).
6 (ausgehend von Bsp. 9A und Benzolboronsäure)		LC-MS (Methode 3): R_t 2.00 min; m/z 626 ($M+H^+$).
7 (ausgehend von Bsp. 9A und 4-Methylbenzolboronsäure)		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 13,00-12,49 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,63 (1H, d), 7,59-7,38 (6H, m), 7,34-7,13 (8H, m), 7,12-6,98 (2H, m), 6,84 (1H, t), 5,06 (2H, s), 3,73 (2H, s), 2,86-2,62 (8H, m), 2,33 (3H, s). LC-MS (Methode 3): R_t 2.01 min; m/z 640 ($M+H^+$).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
8 (ausgehend von Bsp. 9A und 4-Chlor-benzolboron-säure)		LC-MS (Methode 3): R_t 2.01 min; m/z 660 (M^+).

Beispiel 9

rac-*E*-4-{2-{2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl-methoxy)phenyl]-but-3-enyl}-benzoesäure



5

Eine Lösung von 35 mg (0.05 mmol) *E*-4-{2-{2-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-4-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl-methoxy)phenyl]-but-3-enyl}-benzoesäure-methylester aus Beispiel 20A in 2 ml THF und 2 ml Wasser wird mit 2.38 mg (0.1 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abgezogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäure-

10

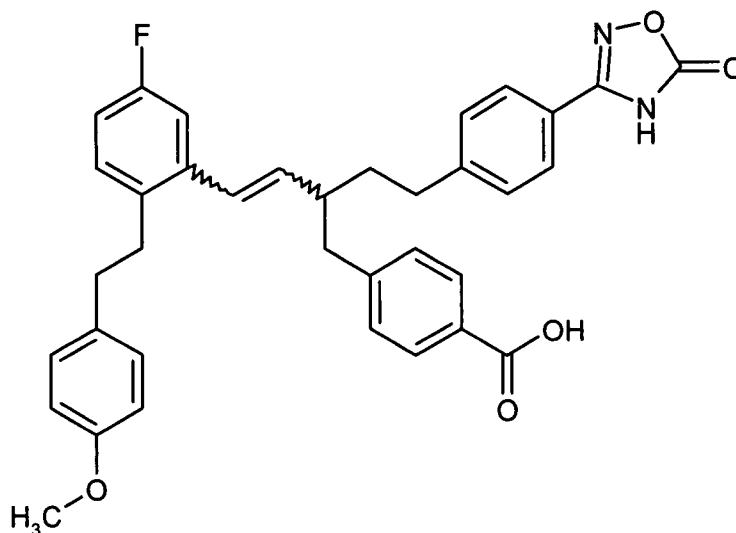
ethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 19.8 mg (0.028 mmol, 57% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,92-12,68 (2H, breit), 7,90-7,77 (6H, m), 7,70 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 2,94-2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56-2,44 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.23 min; m/z 690 (M⁺).

Beispiel 10

10 *E/Z*-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäure



Eine Lösung von 447 mg (0.74 mmol) *E/Z*-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäuremethylester aus Beispiel 69A in 10 ml THF und 10 ml Wasser wird mit 35.3 mg (1.47 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abgezogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → 2:1 → 1:1). Es werden 291 mg (0.49 mmol, 63% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

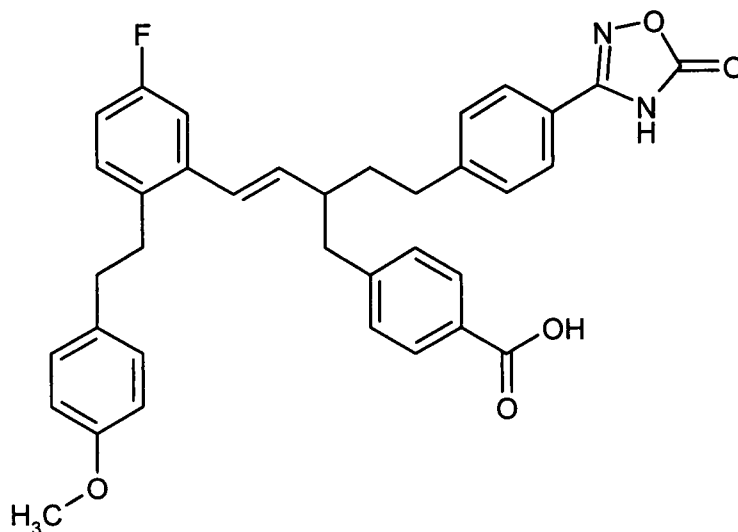
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 2:1-*E/Z*-Gemisch: 13,03-12,59 (2H, breit), 7,80 (2H, t), 7,71 (0,66H, d), 7,63 (0,33H, d), 7,42-6,72 (12H, m), 6,45 (0,33H, d), 6,36 (0,66H, d), 6,18-6,02 (1H, m), 5,67 (0,33H, t), 3,69 (3H, s), 2,99-2,42 (9H, m), 1,93-1,57 (2H, m).

MS (DCI): 593 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 5 291 mg (0.49 mmol) der so erhaltenen *E/Z*-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 53 mg bzw. 64.5 mg der beiden *E*-Isomere und 72.4 mg des racemischen *Z*-Isomers als farblose Feststoffe erhalten (siehe Beispiele 11-13).

10 **Beispiel 11**

E-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

- 15 Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C.

R_t 14.87 min; Reinheit 95%; >99% ee

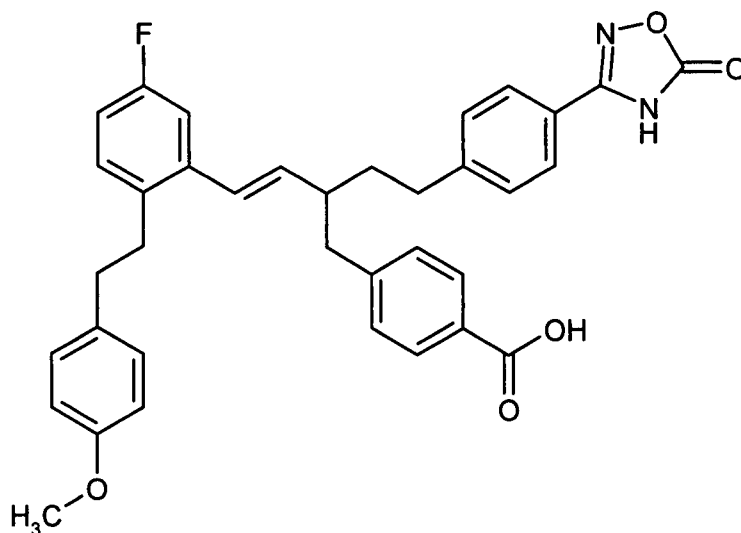
Ausbeute: 53 mg

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,02-12,49 (2H, breit), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,26-7,15 (1H, m), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99-6,88 (3H, m), 6,79 (2H, d), 6,37 (1H, d), 6,15-6,00 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,99-2,39 (9H, m), 1,94-1,67 (2H, m).

MS (DCI): 593 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Beispiel 12

E-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 11.

10 R_t 16.66 min; Reinheit 92%; >94% ee

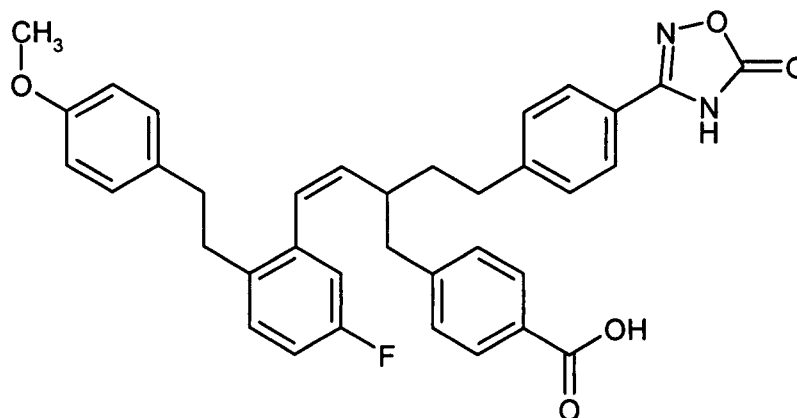
Ausbeute: 64.5 mg

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,02-12,49 (2H, breit), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,26-7,15 (1H, m), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99-6,88 (3H, m), 6,79 (2H, d), 6,37 (1H, d), 6,15-6,00 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,99-2,39 (9H, m), 1,94-1,67 (2H, m).

15 MS (DCI): 593 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 13

rac-Z-4-(4-{5-Fluor-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-but-3-enyl)-benzoesäure



Methode Isomerentrennung: siehe Beispiel 11.

R_t 13.23 min; Reinheit 97%

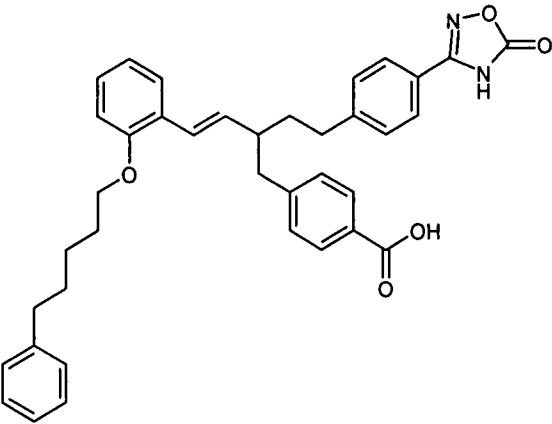
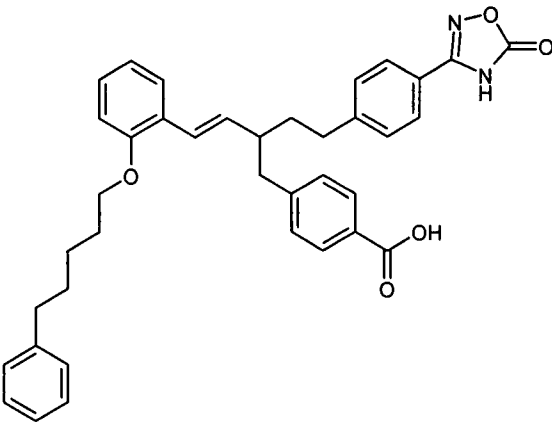
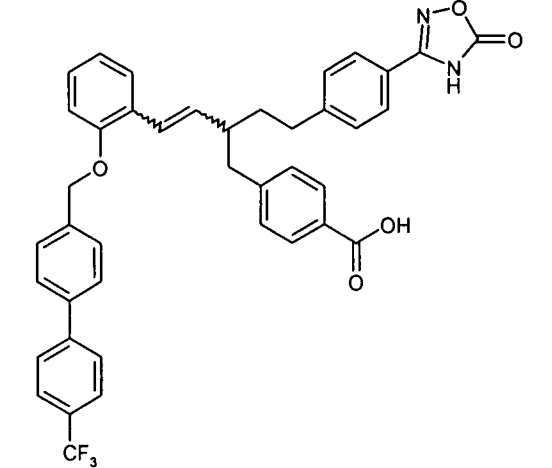
Ausbeute: 72.4 mg

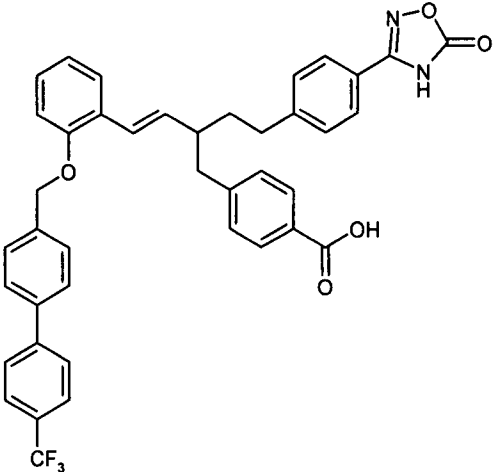
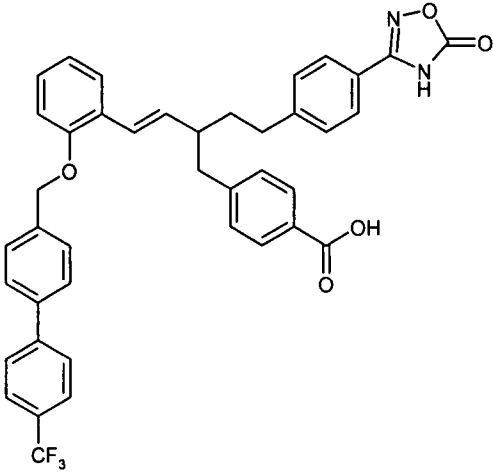
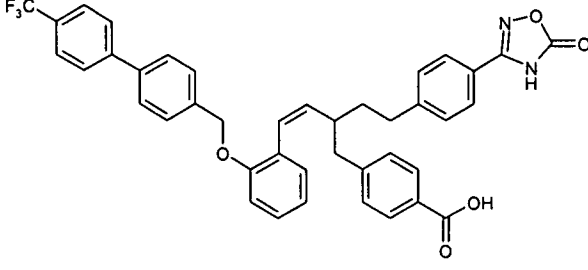
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,05-12,61 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,62 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,14-7,06 (1H, m), 6,99 (2H, d), 6,98-6,88 (1H, m), 6,79 (2H, d), 6,46 (1H, d), 6,18-6,08 (1H, m), 5,68 (1H, t), 3,69 (3H, s), 2,95-2,80 (1H, m), 2,77-2,41 (8H, m), 1,83-1,54 (2H, m).

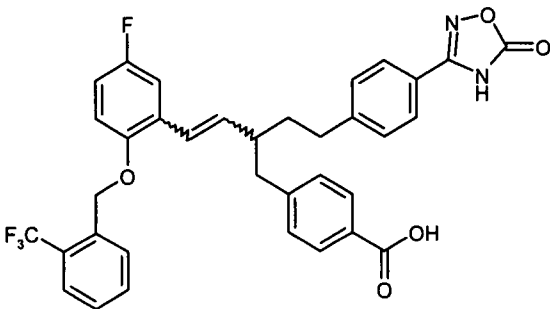
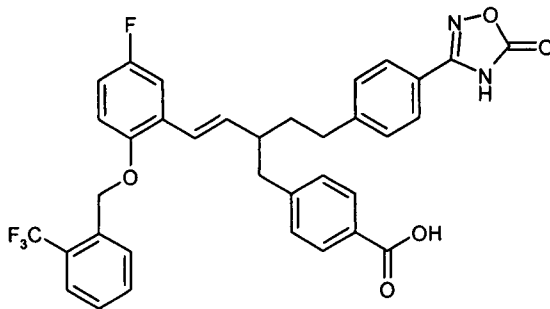
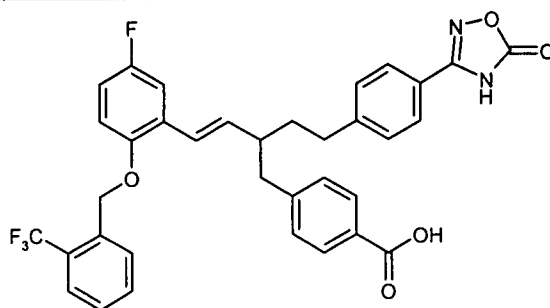
MS (DCI): 593 ($\text{M}+\text{H}^+$).

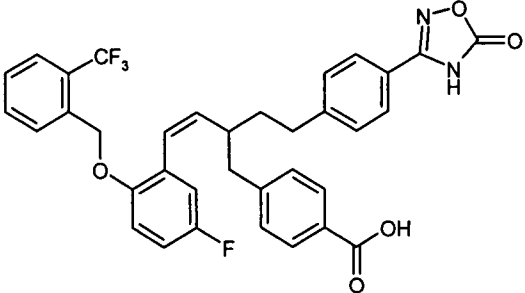
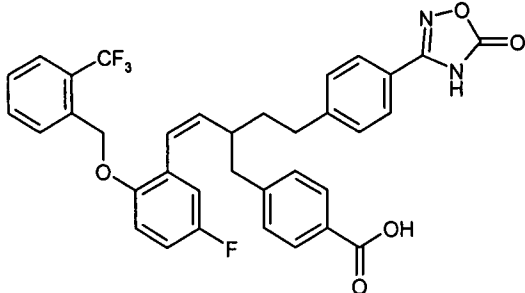
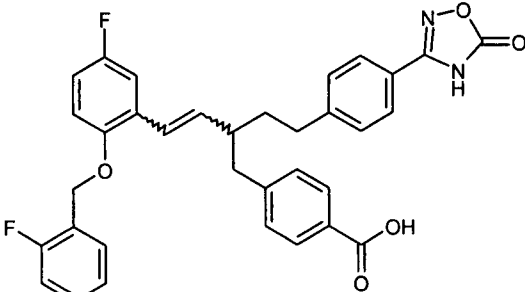
- 10 Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele erhalten:

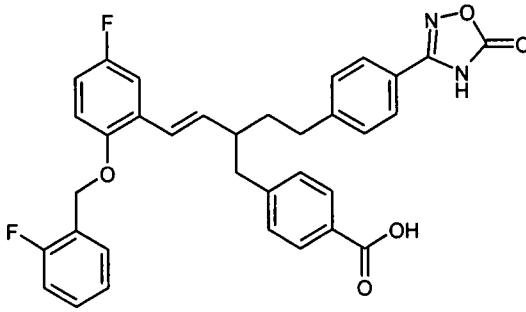
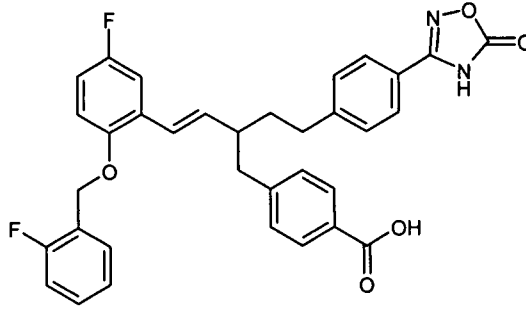
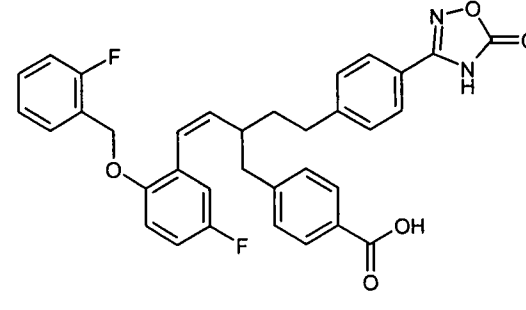
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
14 (ausgehend von Bsp. 28A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 2): R_t 3.01 min; m/z 603 ($\text{M}+\text{H}^+$).

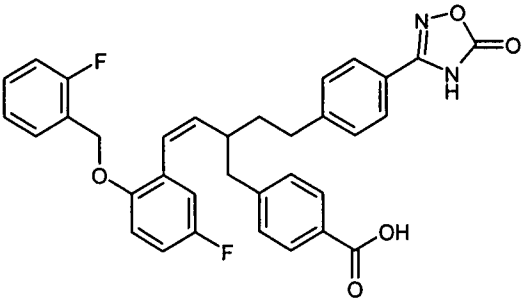
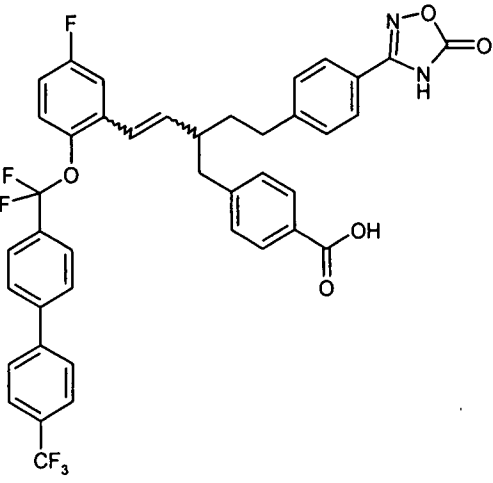
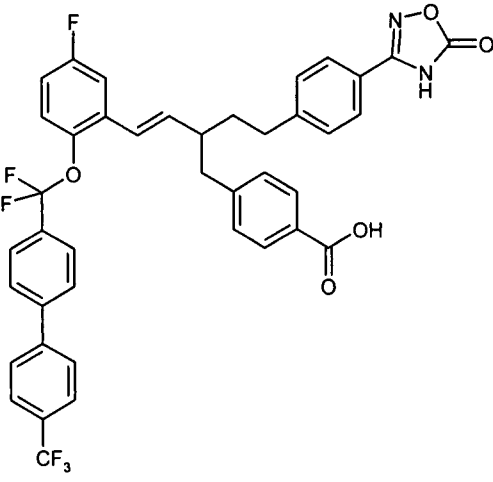
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
15 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 14 nach Trennung)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,95-12,60 (2H, breit), 7,81 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,38 (3H, d), 7,32-7,18 (4H, m), 7,17-7,08 (4H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,16-6,01 (1H, m), 3,96- 3,83 (2H, m), 2,94-2,40 (7H, m), 1,90-1,51 (6H, m), 1,48- 1,29 (2H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 3.01 min; m/z 603 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 17.35 min; Reinheit 98%; >99.5% ee.
16 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 14 nach Trennung)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 15; chirale HPLC: R _t 12.12 min; Reinheit 94%; >99.5% ee.
17 (ausgehend von Bsp. 25A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 1): R _t 3.24 min; m/z 691 (M+H ⁺).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
18 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 17 nach Trennung)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,92-12,68 (2H, breit), 7,90-7,77 (6H, m), 7,70 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,51 (1H, d), 6,12 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 2,94- 2,82 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,56- 2,44 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m). LC-MS (Methode 1): R _t 3.24 min; m/z 691 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 9.79 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee.
19 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 17 nach Trennung)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 18; chirale HPLC: R _t 7.46 min; Reinheit 98.5%; >99.5% ee.
20 (rac-Z, ausgehend von Bsp. 17 nach Trennung)		LC-MS (Methode 1): R _t 3.24 min; m/z 691 (M+H ⁺).

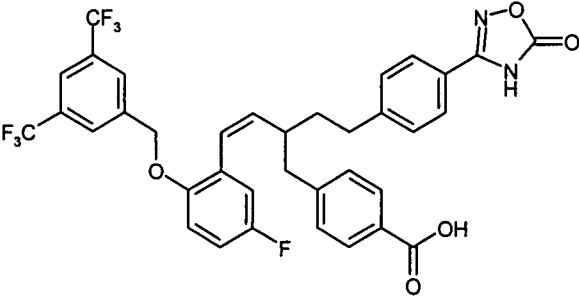
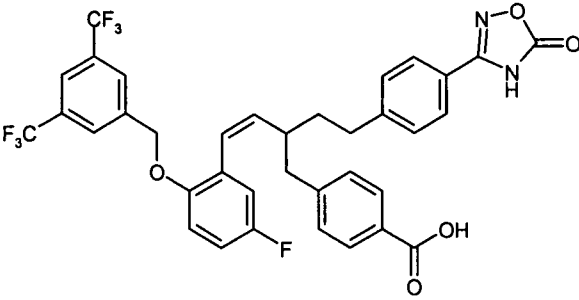
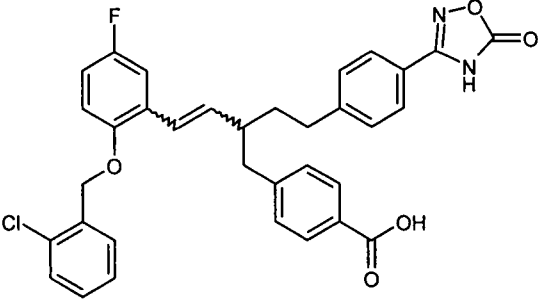
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
21 (ausgehend von Bsp. 50A und Bsp. 16A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,87-12,76 (2H, m), 7,79-7,75 (3H, m), 7,70-7,52 (5H, m), 7,32-7,16 (5H, m), 7,04-6,93 (2H, m), 6,46-6,39 (1H, m), 6,23-6,14 (1H, m), 5,61-5,55 (0,5H, m), 5,17-5,07 (2H, m), 2,89-2,81 (1H, m), 2,73-2,53 (3H, m), 2,52-2,40 (1H, m), 1,83-1,52 (2H, m). LC-MS (Methode 4): R _t 3.01 min; m/z 633 (M+H ⁺).
22 (E-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 21 nach Trennung)		LC-MS (Methode 4): R _t 3.01 min; m/z 633 (M+H ⁺).
23 (E-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 21 nach Trennung)		LC-MS (Methode 2): R _t 2.82 min; m/z 633 (M+H ⁺).

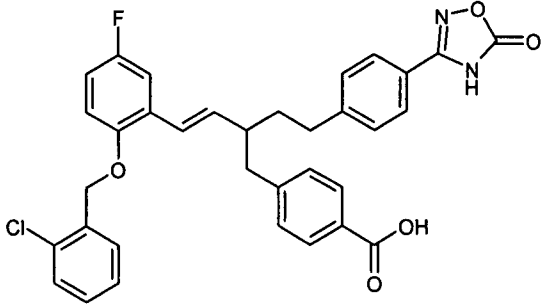
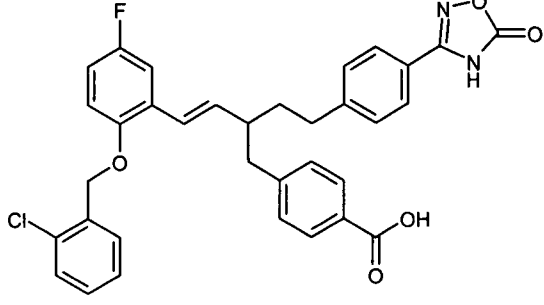
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
24 (Z-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 21 nach Trennung)		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm): 10,91-10,88 (1H, breit), 7,88-7,86 (2H, m), 7,69-7,67 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,45-7,39 (3H, m), 7,07-7,05 (2H, m), 6,94-6,87 (3H, m), 6,83-6,79 (1H, m), 6,63-6,60 (2H, m), 5,66-5,61 (1H, m), 5,24-5,16 (2H, m), 2,78-2,62 (4H, m), 2,41-2,33 (1H, m), 1,91-1,47 (2H, m).
25 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 21 nach Trennung)		LC-MS (Methode 2): R _t 2.81 min; m/z 633 (M+H ⁺).
26 (ausgehend von Bsp. 53A und Bsp. 16A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,86-12,76 (2H, breit), 7,80-7,77 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,48-7,14 (9H, m), 7,11-6,96 (2H, m), 6,44-6,38 (1H, m), 6,23-6,10 (1H, m), 5,60-5,54 (0,5H, m), 5,09-5,0 (2H, m), 2,86-2,80 (1H, m), 2,73-2,56 (3H, m), 2,52-2,38 (1H, m), 1,82-1,54 (2H, m). LC-MS (Methode 1): R _t 2.91 min; m/z 583 (M+H ⁺).

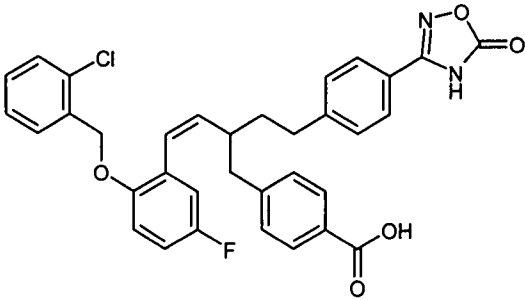
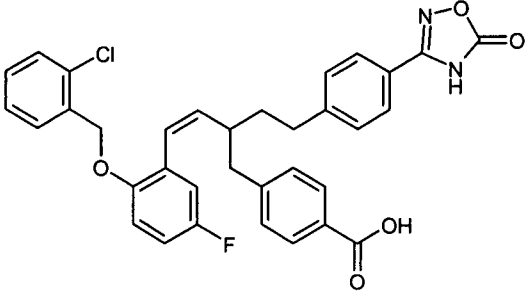
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 26 nach Trennung)		LC-MS (Methode 1): R_t 2.91 min; m/z 583 ($M+H^+$).
28 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 26 nach Trennung)		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,92-12,72 (2H, m), 7,81-7,77 (2H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,47-7,35 (2H, m), 7,33-7,16 (7H, m), 7,12-6,98 (2H, m), 6,43-6,35 (1H, m), 6,24-6,15 (1H, m), 5,10-5,07 (2H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,75-2,58 (3H, m), 2,54-2,42 (1H, m), 1,82-1,57 (2H, m). LC-MS (Methode 1): R_t 2.91 min; m/z 583 ($M+H^+$).
29 (<i>Z</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 26 nach Trennung)		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,93-12,75 (2H, breit), 7,82-7,77 (2H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,41-7,34 (1H, m), 7,24-7,12 (6H, m), 7,07-6,96 (2H, m), 6,44-6,40 (1H, m), 6,11-6,06 (1H, m), 5,60-5,53 (1H, m), 5,11-4,98 (2H, m), 2,85-2,60 (4H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 1,76-1,52 (2H, m). LC-MS (Methode 1): R_t 2.89 min; m/z 583 ($M+H^+$).

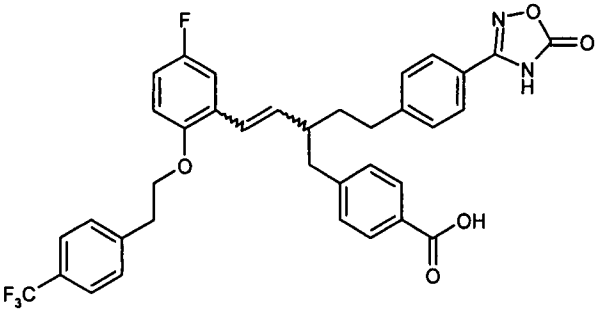
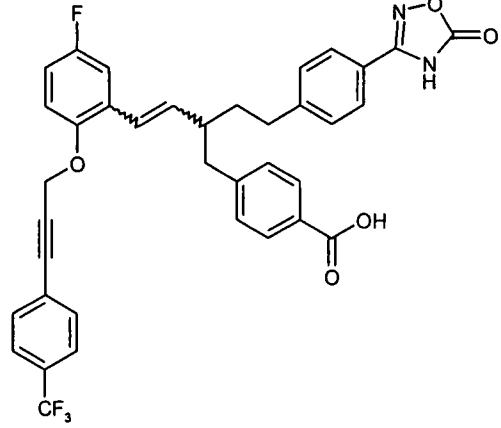
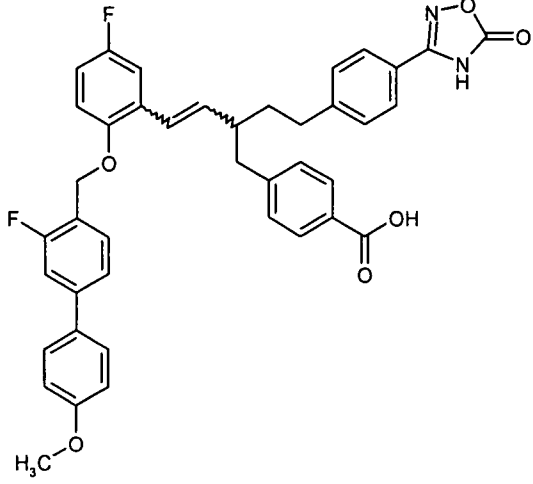
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
30 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 26 nach Trennung)		LC-MS (Methode 1): R_t 2.89 min; m/z 583 ($M+H^+$).
31 (ausgehend von Bsp. 42A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 4): R_t 3.27 min; m/z 745 ($M+H^+$).
32 (E-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 31 nach Trennung)		^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 11,23 (1H, breit), 8,00-7,88 (2H, m), 7,82-7,75 (2H, m), 7,74-7,64 (6H, m), 7,56-7,43 (3H, m), 7,34-7,27 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,20-7,06 (3H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,63-6,55 (1H, m), 6,13-6,04 (1H, m), 2,87-2,64 (3H, m), 2,58-2,36 (2H, m), 1,84-1,44 (2H, m). LC-MS (Methode 4): R_t 3.27 min; m/z 745 ($M+H^+$).

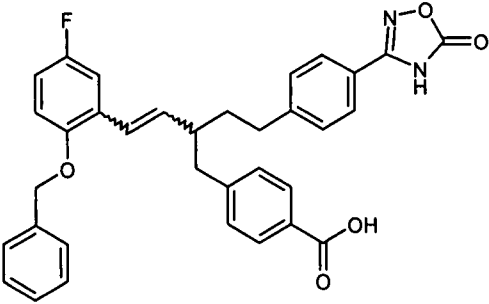
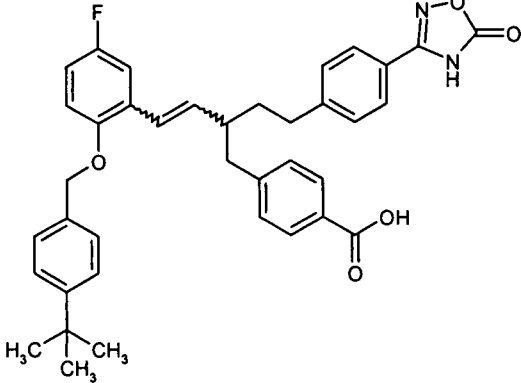
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
35 (ausgehend von Bsp. 54A und Bsp. 16A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,91-12,68 (2H, breit), 8,10-8,04 (3H, m), 7,79-7,56 (4H, m), 7,36-6,97 (6H, m), 6,52-6,43 (1H, m), 6,33-6,14 (1H, m), 5,66-5,57 (0,5H, m), 5,29-5,09 (2H, m), 2,91-2,81 (1H, m), 2,78-2,57 (3H, m), 2,54-2,43 (1H, m), 1,84-1,56 (2H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.92 und 2.96 min; m/z 701 (M+H ⁺).
36 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 35 nach Trennung)		LC-MS (Methode 1): R _t 3.09 min; m/z 701 (M+H ⁺).
37 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 35 nach Trennung)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,76 (2H, breit), 8,12-8,05 (4H, m), 7,87-7,67 (3H, m), 7,36-7,19 (5H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,53-6,42 (1H, m), 6,32-6,20 (1H, m), 5,32-5,22 (2H, m), 2,91-2,33 (5H, m), 1,97-1,57 (2H, m). LC-MS (Methode 1): R _t 3.10 min; m/z 701 (M+H ⁺).

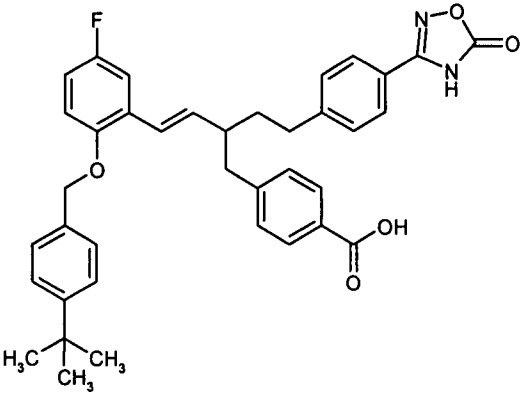
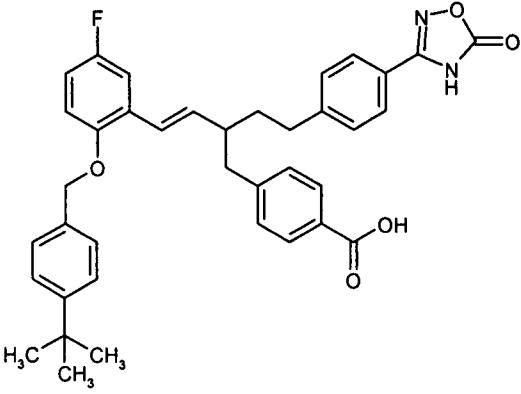
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
38 (Z-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 35 nach Trennung)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,72 (2H, breit), 8,11-8,00 (3H, m), 7,87-7,62 (3H, m), 7,26-6,95 (7H, m), 6,51-6,40 (1H, m), 6,25-6,07 (1H, m), 5,67-5,51 (1H, m), 5,30-5,06 (2H, m), 2,89-2,48 (4H, m), 2,46-2,34 (1H, m), 1,81-1,47 (2H, m). LC-MS (Methode 1): R _t 3.13 min; m/z 701 (M+H ⁺).
39 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 35 nach Trennung)		LC-MS (Methode 1): R _t 3.13 min; m/z 701 (M+H ⁺).
40 (ausgehend von Bsp. 46A und Bsp. 16A)		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm): 11.21 (1H, br. s), 11.16 (1H, br. s), 7.93 (4H, dd), 7.56 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.41-7.36 (2H, m), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 6.95-6.19 (4H, m), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.57-6.53 (2H, m), 6.06 (1H, dd), 5.60 (2H, m _c), 5.14 (2H, s), 5.07 (2H, d), 2.77-2.59 (6H, m). HPLC (Methode 2): R _t 5.3 min.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
41 (E-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 40 nach Trennung)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12.88 (1H, br. s), 12.68 (1H, br. s), 7.79 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.51-7.47 (2H, m), 7.38-7.24 (7H, m), 7.10-6.97 (2H, m), 6.43 (1H, d), 6.21 (1H, dd), 5.10 (2H, s), 2.84 (1H, dd), 2.75-2.57 (6H, m), 1.79-1.75 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.8 min; m/z 599 (M+H) ⁺ . spez. Drehwert: α_D^{20} (Aceton): -14.8°
42 (E-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 40 nach Trennung)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12.88 (1H, br. s), 12.74 (1H, br. s), 7.78 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.51-7.47 (2H, m), 7.38-7.24 (7H, m), 7.10-6.98 (2H, m), 6.43 (1H, d), 6.20 (1H, dd), 5.10 (2H, s), 2.84 (1H, dd), 2.74-2.58 (6H, m), 1.79-1.75 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.8 min; m/z 599 (M+H) ⁺ .

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
43 (Z-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 40 nach Trennung)		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.86 (1H, br. s), 12.77 (1H, br. s), 7.78 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.52-7.46 (2H, m), 7.38-7.29 (2H, m), 7.20-7.16 (4H, m), 7.01-6.99 (2H, m), 6.46 (1H, d), 6.13 (1H, d), 5.59 (1H, t), 5.04 (2H, d_{AB}), 2.84 (1H, d), 2.73-2.60 (3H, m), 1.76-1.71 (1H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.23 (1H, br. s). LC-MS (Methode 1): R_t 2.8 min; m/z 599 (M+H)⁺. spez. Drehwert: α_D²⁰ (Aceton): +89.0°
44 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 40 nach Trennung)		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.86 (2H, br. s), 7.78 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.52-7.46 (2H, m), 7.38-7.29 (2H, m), 7.21-7.15 (4H, m), 7.01-6.99 (2H, m), 6.46 (1H, d), 6.13 (1H, d), 5.58 (1H, t), 5.04 (2H, d_{AB}), 2.84 (1H, d), 2.76-2.58 (3H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.63-1.52 (1H, m), 1.23 (1H, br. s). LC-MS (Methode 2): R_t 2.8 min; m/z 599 (M+H)⁺.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
45 (ausgehend von Bsp. 63A und Bsp. 16A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): (E/Z = 3:1) 12,97-12,67 (2H, breit), 7,90-6,84 (16H, m), 6,32 (0,33H, d), 6,27 (1H, d), 6,19-6,05 (1,33H, m), 5,52 (0,33H, t), 4,22-4,11 (2H, m), 3,16-3,00 (3H, m), 2,90-2,31 (4H, m), 1,84-1,48 (4H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.82 und 2.87 min; m/z 647 (M+H ⁺).
46 (ausgehend von Bsp. 67A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 4): R _t 3.09 min; m/z 657 (M+H ⁺).
47 (ausgehend von Bsp. 51A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 4): R _t 3.13 min; m/z 689 (M+H ⁺).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
48 (ausgehend von Bsp. 55A und Bsp. 16A)		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,82 (2H, breit), 7,83-7,78 (2H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 7,35-7,26 (8H, m), 7,21-7,18 (2H, m), 7,06-6,96 (2H, m), 6,49-6,41 (1H, m), 6,26-6,11 (1H, m), 5,05-4,98 (2H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,76-2,63 (3H, m), 2,56-2,39 (1H, m), 1,86-1,54 (2H, m). LC-MS (Methode 4): R_t 2.87 min; m/z 565 ($M+H^+$).
49 (ausgehend von Bsp. 59A und Bsp. 16A)		LC-MS (Methode 4): R_t 3.17 min; m/z 621 ($M+H^+$).

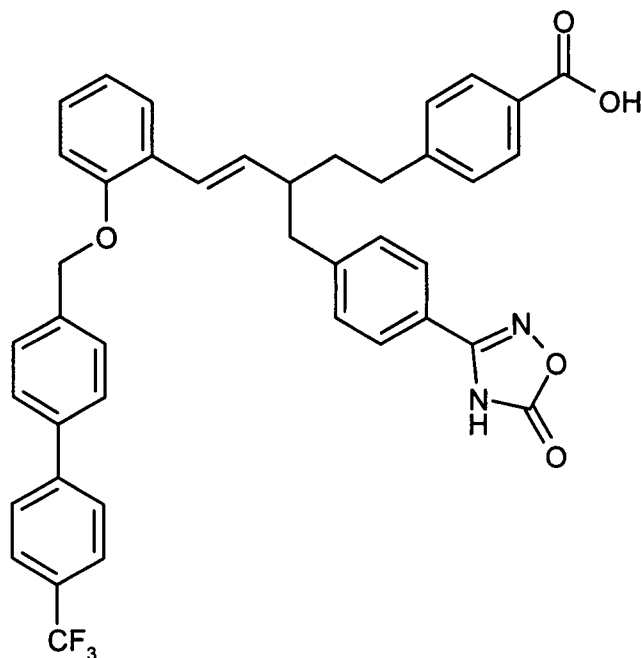
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
50 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 49 nach Trennung)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,99-12,64 (2H, breit), 7,81 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,37 (4H, d), 7,31-7,21 (5H, m), 7,09-6,94 (2H, m), 6,44 (1H, d), 6,28 (1H, m), 5,0 (2H, s), 2,92-2,45 (5H, m), 1,89-1,60 (2H, m), 1,26 (9H, s). LC-MS (Methode 4): R _t 2.80 min; m/z 621 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 8.24 min; Reinheit >96.5%; >99.5% ee.
51 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 49 nach Trennung)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 50; chirale HPLC: R _t 13.84 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
52 (Z-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 49 nach Trennung)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,96-12,79 (2H, breit), 7,80 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,35-7,25 (5H, m), 7,24-7,14 (4H, m), 6,98 (2H, d), 6,47 (1H, d), 6,10 (1H, d), 5,59 (1H, t), 4,98 (2H, d), 2,91-2,79 (1H, m), 2,77-2,56 (4H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,51 (1H, m), 1,23 (9H, s). LC-MS (Methode 4): R _t 2.85 min; m/z 621 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 5.13 min; Reinheit >92%; >99.5% ee.
53 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 49 nach Trennung)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 52; chirale HPLC: R _t 6.52 min; Reinheit >95%; >99.5% ee.

[Methode *E/Z*-Isomeren- und Enantiomerentrennung (chirale HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C].

Beispiel 54

- 5 *E*-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl-methoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäure (*Racemat*)

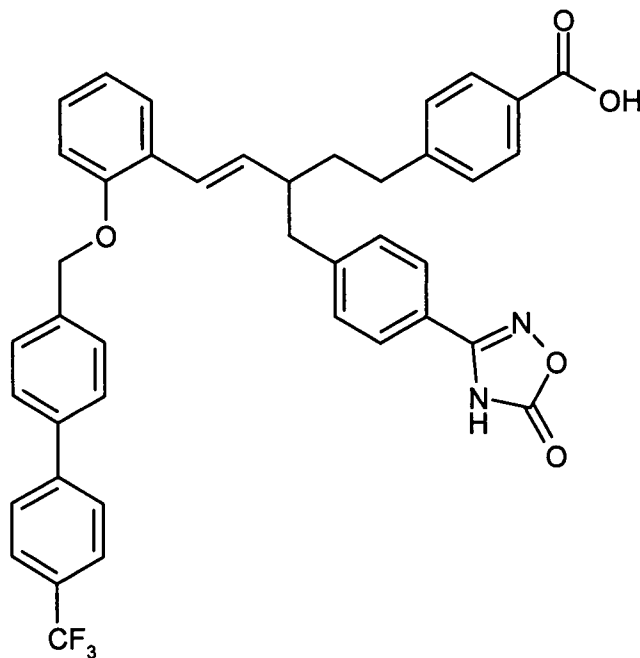


- Eine Lösung von 1000 mg (1.42 mmol) *E*-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäuremethylester aus Beispiel 77A in 20 ml THF und 20 ml Wasser wird mit 68 mg (2.84 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abgezogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 870 mg (1.26 mmol, 89% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t 3.32 min; m/z 691 ($M+H^+$).

500 mg (0.72 mmol) der so erhaltenen racemischen *E*-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 288 mg bzw. 160 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 55 und 56).

15 Beispiel 55

E-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C.

R_t 7.33 min; Reinheit >98%; >99.5% ee

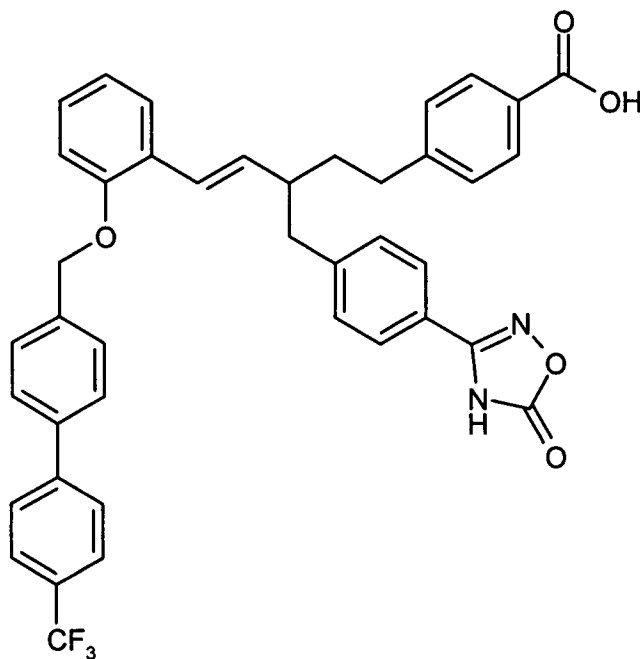
Ausbeute: 160 mg

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12,92-12,62 (2H, breit), 7,91-7,77 (6H, m), 7,68 (4H, t), 7,50 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,53 (1H, d), 6,19-6,09 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,97-2,81 (1H, m), 2,80-2,70 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

LC-MS (Methode 1): R_t 3.24 min; m/z 691 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 56

E-4-{3-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-5-[2-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl-methoxy)phenyl]-pent-4-enyl}-benzoesäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 55.

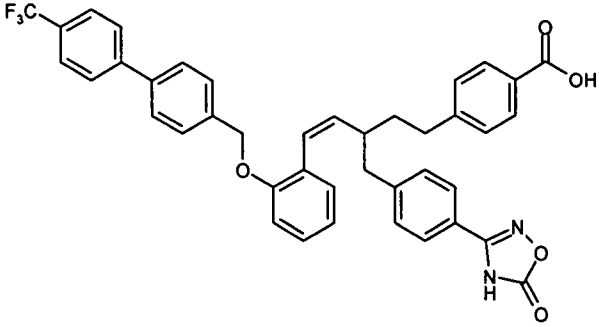
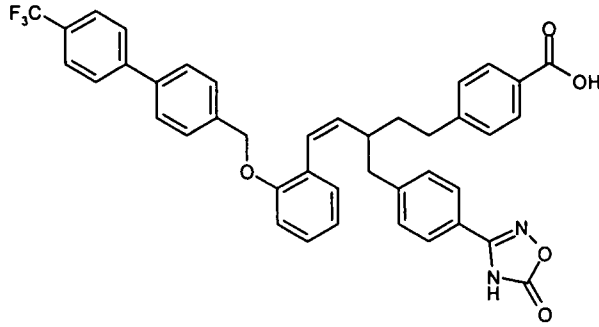
R_t 6.13 min; Reinheit 90%; >99.5% ee

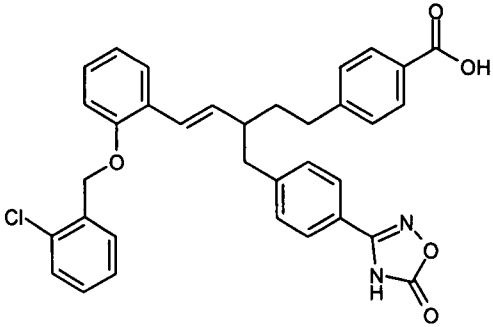
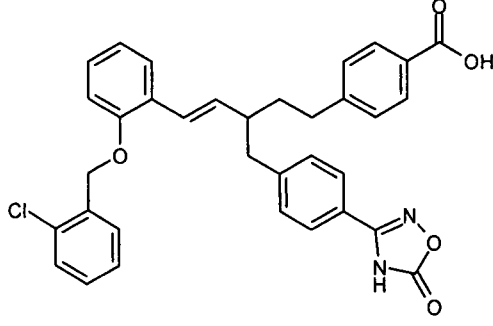
Ausbeute: 288 mg

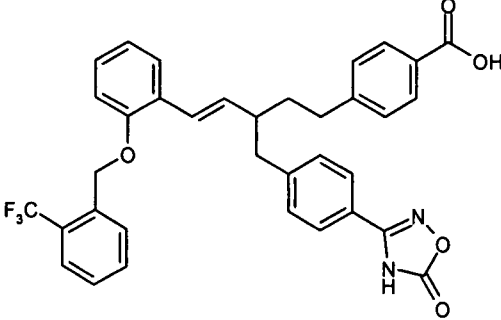
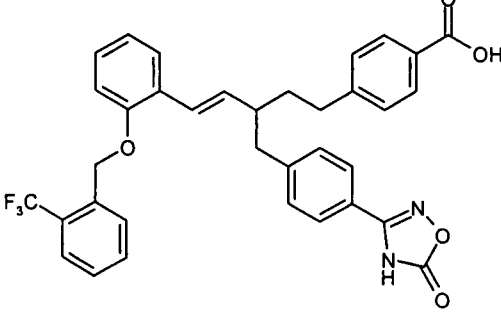
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,92-12,62 (2H, breit), 7,91-7,77 (6H, m), 7,68 (4H, t), 7,50 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,53 (1H, d), 6,19-6,09 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,97-2,81 (1H, m), 2,80-2,70 (2H, m), 2,69-2,57 (2H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,75-1,61 (1H, m).

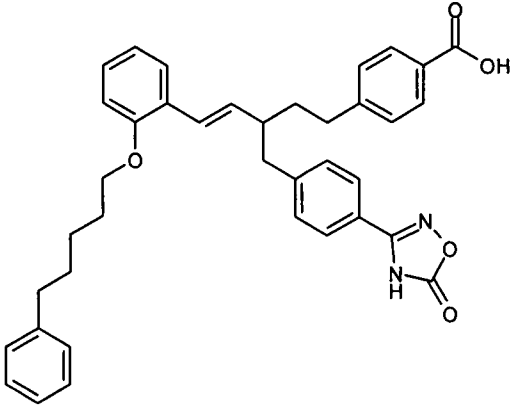
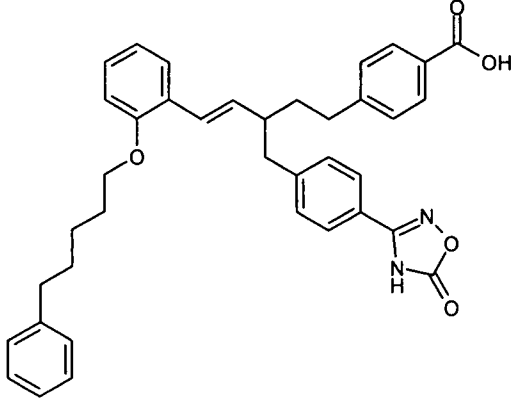
LC-MS (Methode 1): R_t 3.24 min; m/z 691 (M+H⁺).

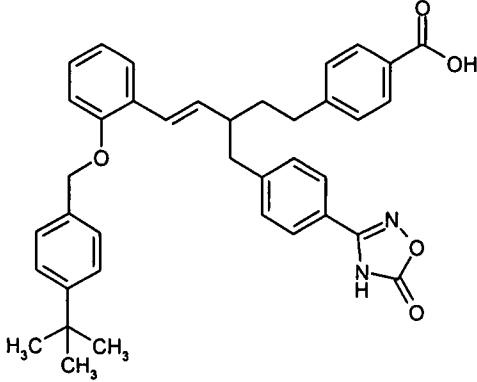
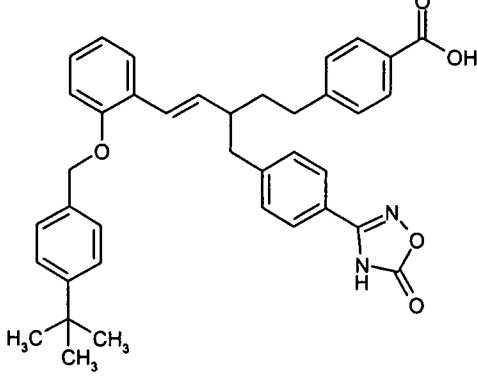
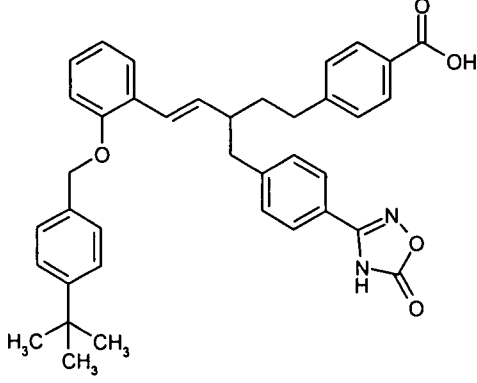
- 10 Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele erhalten:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
57 (Z-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 25A)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,93-12,67 (2H, breit), 7,91-7,70 (6H, m), 7,69-7,59 (4H, m), 7,48 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,01 (1H, d), 6,76 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,53 (1H, d), 5,56 (1H, t), 5,10 (2H, q), 2,95-2,38 (5H, m), 1,81-1,51 (2H, m). MS (EI): 689 (M-H ⁻), 691 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 5.36 min; >99% ee.
58 (Z-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 25A)		¹ H-NMR und MS siehe Beispiel 57; chirale HPLC: R _t 9.96 min; >95% ee.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
59 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 79A)		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,89-12,65 (2H, breit), 7,79 (2H, d), 7,66 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,39-7,28 (4H, m), 7,22 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, t), 6,48 (1H, d), 6,17-6,06 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,78-2,65 (2H, m), 2,64-2,54 (1H, m), 2,53-2,40 (1H, m), 1,86-1,72 (1H, m), 1,71-1,57 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.79 min; m/z 581 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 16.17 min; >99.5% ee.
60 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 79A)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 59; chirale HPLC: R _t 17.91 min; >97% ee.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
61 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 81A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 13,10-12,50 (2H, breit), 7,80 (3H, d), 7,71-7,61 (4H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,27-7,16 (3H, m), 7,02 (1H, d), 6,95 (1H, t), 6,46 (1H, d), 6,14-6,02 (1H, m), 5,20 (2H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,76-2,64 (2H, m), 2,62-2,38 (2H, m), 1,85-1,71 (1H, m), 1,70-1,58 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.81 min; m/z 615 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 13.02 min; 98.9% ee.
62 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 81A)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 61; chirale HPLC: R _t 11.08 min; >99.5% ee.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
63 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 28A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,91-12,81 (1H, breit), 12,80-12,69 (1H, breit), 7,86 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,40-7,32 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,21 (2H, t), 7,19- 7,08 (4H, m), 6,97-6,83 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,15-6,03 (1H, m), 3,99-3,85 (2H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,68-2,41 (3H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,64 (3H, m), 1,63-1,52 (2H, m), 1,47-1,28 (3H, m). MS (EI): 603 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 9.95 min; >99% ee.
64 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 28A)		¹ H-NMR und MS siehe Beispiel 63; chirale HPLC: R _t 10.88 min; >93% ee.

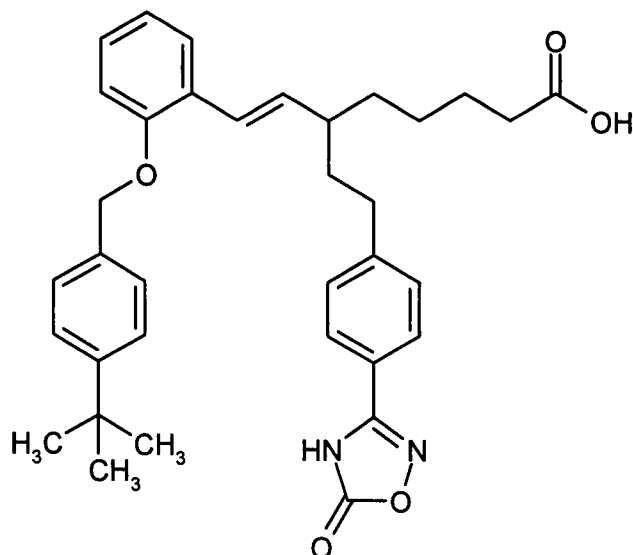
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
65 (<i>E</i>-Isomere, ausgehend von Bsp. 75A und 4-<i>tert</i>.-Butylbenzylbromid)		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,11-12,61 (2H, breit), 7,84-7,81 (2H, d), 7,69-7,66 (2H, d), 7,44-7,40 (1H, m), 7,36-7,25 (8H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,51-6,44 (1H, d), 6,16-6,07 (1H, dd), 5,09-4,99 (2H, m), 2,92-2,58 (5H, m), 1,92-1,60 (2H, m), 1,24 (9H, s). LC-MS (Methode 4): R_t 3.19 min; m/z 603 (M+H⁺).
66 (<i>E</i>-Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 65)		chirale HPLC: R_t 6.35 min; >99.5% ee. LC-MS (Methode 1): R_t 3.27 min; m/z 603 (M+H⁺).
67 (<i>E</i>-Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 65)		chirale HPLC: R_t 9.09 min; >99.5% ee. LC-MS (Methode 2): R_t 3.00 min; m/z 603 (M+H⁺).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
68 (<i>E</i> -Enantiomer 1, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 32A)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ , δ/ppm): 12,87-12,61 (2H, breit), 7,85 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,09 (1H, t), 6,94 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,75 (2H, d), 6,35 (1H, d), 6,13-6,01 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,00-2,87 (1H, m), 2,82- 2,47 (6H, m), 2,43 (2H, t), 1,94-1,81 (1H, m), 1,80-1,69 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t 2.81 min; m/z 593 (M+H ⁺). chirale HPLC: R _t 6.22 min; >99.5% ee.
69 (<i>E</i> -Enantiomer 2, ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 32A)		¹ H-NMR und LC-MS siehe Beispiel 68; chirale HPLC: R _t 7.28 min; 97.94% ee.

[Methode *E/Z*-Isomeren- und Enantiomerentrennung (chirale HPLC): Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C].

Beispiel 70

- 5 *E*-8-[2-(4-*tert*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]-ethyl}-oct-7-ensäure (*Racemat*)



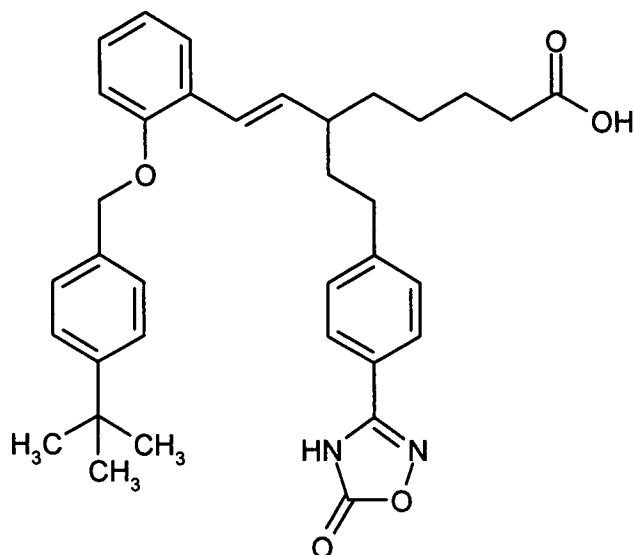
Eine Lösung von 1150 mg (1.93 mmol) 8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäureethylester aus Beispiel 89A in 10 ml THF und 10 ml Wasser wird mit 93.30 mg (3.85 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abgezogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 1.04 g (93% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

MS (EI): 569 (M+H⁺), 591 (M+Na⁺).

800 mg (1.41 mmol) der so erhaltenen racemischen *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 381 mg bzw. 412 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 71 und 72).

15 **Beispiel 71**

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C.

R_t 5.48 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee

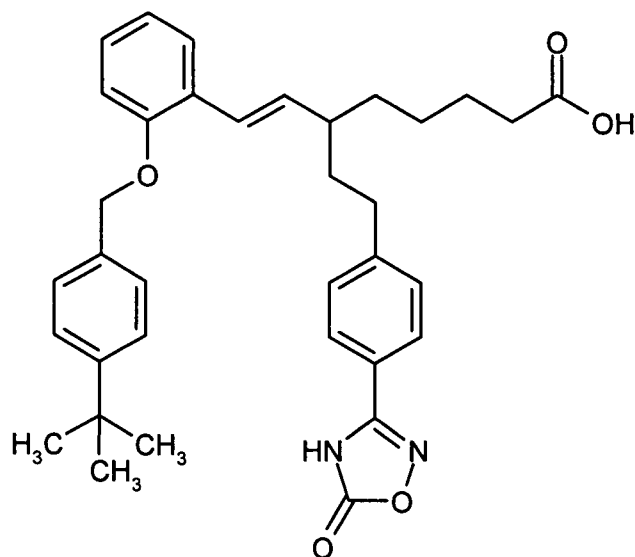
Ausbeute: 381 mg

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,40-12,40 (1H, breit), 12,10-11,80 (1H, breit), 7,70 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,41-7,34 (6H, m), 7,19 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,12-5,98 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,21-2,02 (3H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,55-1,39 (3H, m), 1,38-1,18 (3H, m), 1,26 (9H, s).

MS (EI): 567 (M-H)⁺.

Beispiel 72

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 71.

R_t 6.25 min; Reinheit >99.5%; >98.5% ee

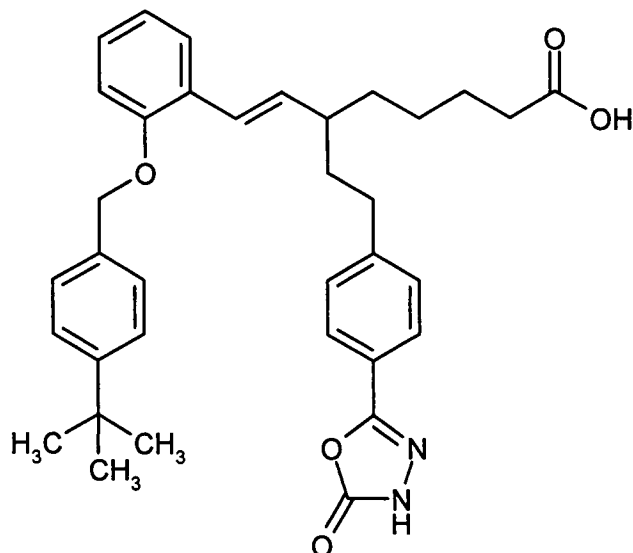
Ausbeute: 412 mg

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,40-12,40 (1H, breit), 12,10-11,80 (1H, breit), 7,70 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,41-7,34 (6H, m), 7,19 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,12-5,98 (1H, m), 5,12 (2H, s), 2,78-2,54 (2H, m), 2,21-2,02 (3H, m), 1,82-1,68 (1H, m), 1,67-1,56 (1H, m), 1,55-1,39 (3H, m), 1,38-1,18 (3H, m), 1,26 (9H, s).

MS (EI): 567 (M-H)⁺.

10 **Beispiel 73**

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure (*Racemat*)



220 mg (0.4 mmol) (7E)-8-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ennitril aus Beispiel 98A in 8 ml n-Propanol werden mit 898 mg (16 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 4 gestellt und im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgenommen, filtriert, das Filtrat erneut eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Cyclohexan 1:1, mit 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Es werden 95 mg (0.167 mmol, 42% Ausbeute) eines Feststoffes erhalten.

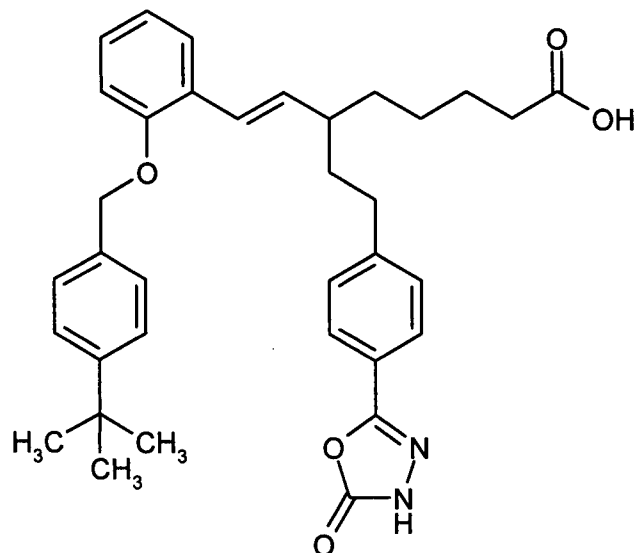
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12,80-11,67 (2H, breit), 7,68-7,64 (2H, d), 7,48-7,45 (1H, m), 7,40-7,31 (6H, m), 7,23-7,17 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, t), 6,66-6,59 (1H, d), 6,08-6,02 (1H, dd), 5,13-5,07 (2H, m), 2,73-2,53 (2H, m), 2,18-2,14 (2H, t), 2,13-2,05 (1H, m), 1,79-1,69 (1H, m), 1,66-1,53 (1H, m), 1,53-1,39 (3H, m), 1,37-1,19 (3H, m), 1,25 (9H, s).

LC-MS (Methode 4): R_t 3.01 min; m/z 569 (M+H)⁺.

95 mg (0.17 mmol) der so erhaltenen racemischen *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 35 mg bzw. 39 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 74 und 75).

Beispiel 74

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 60:40 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 25°C.

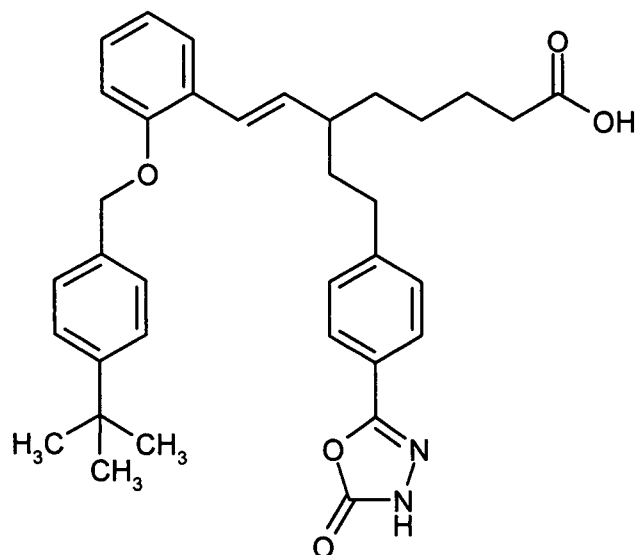
R_t 5.53 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee

Ausbeute: 35 mg

LC-MS (Methode 1): R_t 3.22 min; m/z 568 (M^+).

Beispiel 75

- 10 *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}-oct-7-ensäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 74.

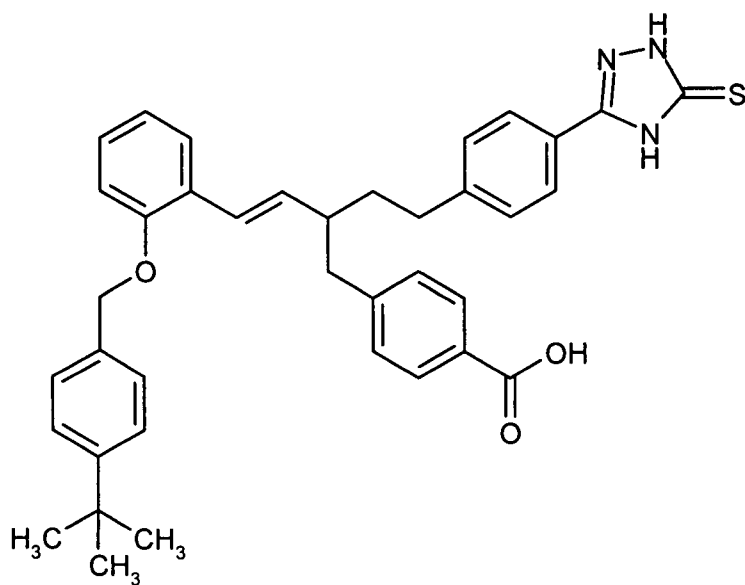
R_t 6.02 min; Reinheit >99.0%; >94% ee

Ausbeute: 39 mg

5 LC-MS (Methode 1): R_t 3.22 min; m/z 568 (M^+).

Beispiel 76

4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)-benzoesäure

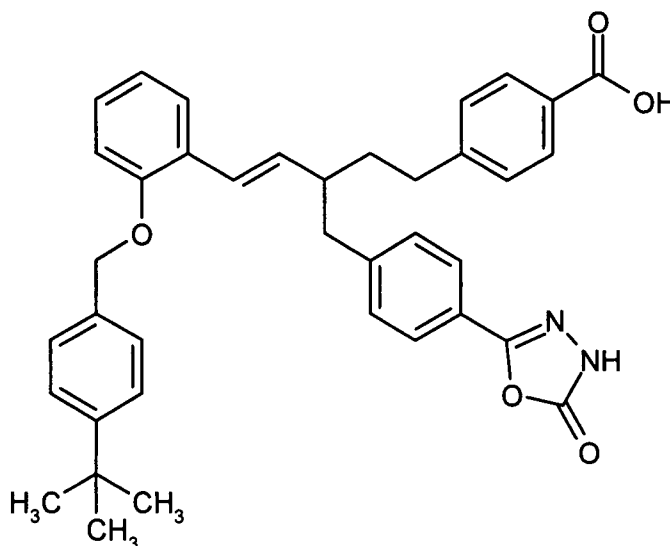


Das Rohprodukt aus Beispiel 101A und 64.52 mg (1.15 mmol) Kaliumhydroxid werden in 1 ml n-Propanol 12 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 1 N Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt, eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 7 mg der Titelverbindung isoliert.

- 5 LC-MS (Methode 2): R_t 2.90 min; m/z 617 (M⁺).

Beispiel 77

4-{{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzoesäure (*Racemat*)



- 10 143 mg (0.22 mmol) 4-{{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzonitril aus Beispiel 104A in 5.7 ml n-Propanol werden mit 489 mg (8.72 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 15 Stunden bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 136 mg (0.21 mmol, 91.5% Reinheit, 94.7% Ausbeute) eines Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,0-12,0 (breit), 7,83-7,79 (2H, d), 7,67-7,62 (2H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,36-7,23 (8H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m), 6,51-6,45 (1H, d), 6,15-6,07 (1H, dd), 5,07-4,99 (2H, m), 2,90-2,57 (5H, m), 1,86-1,62 (2H, m), 1,25 (9H, s).

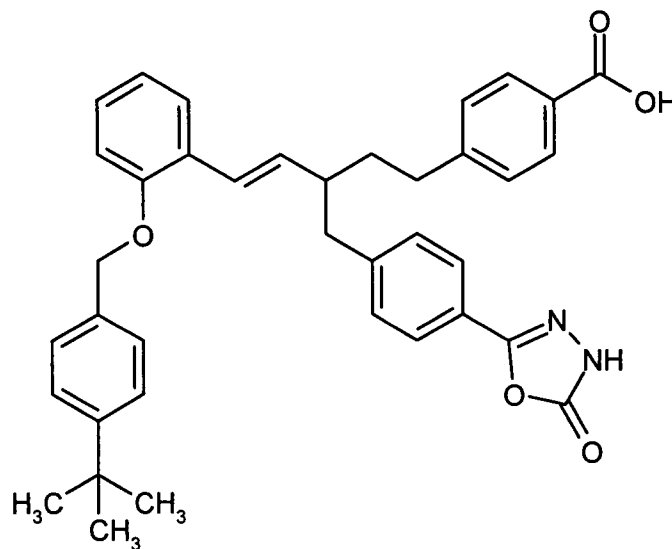
LC-MS (Methode 2): R_t 3.06 min; m/z 602 (M⁺).

- 20 135 mg (0.21 mmol) der so erhaltenen racemischen 4-{{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzoesäure wer-

den mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 68 mg bzw. 64 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 78 und 79).

Beispiel 78

4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzoesäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Ethanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 20:80 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 30°C.

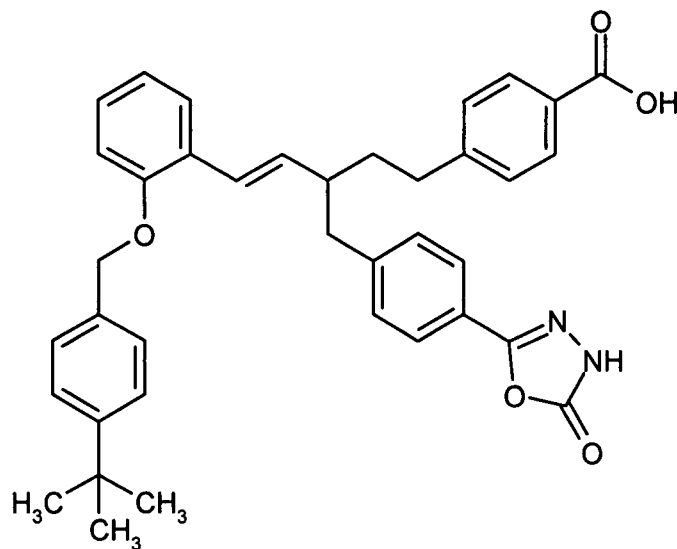
R_t 16.56 min; Reinheit >99%; >99.5% ee

Ausbeute: 68 mg

LC-MS (Methode 2): R_t 3.05 min; m/z 602 (M^+).

Beispiel 79

4-{(4*E*)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzoesäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 78.

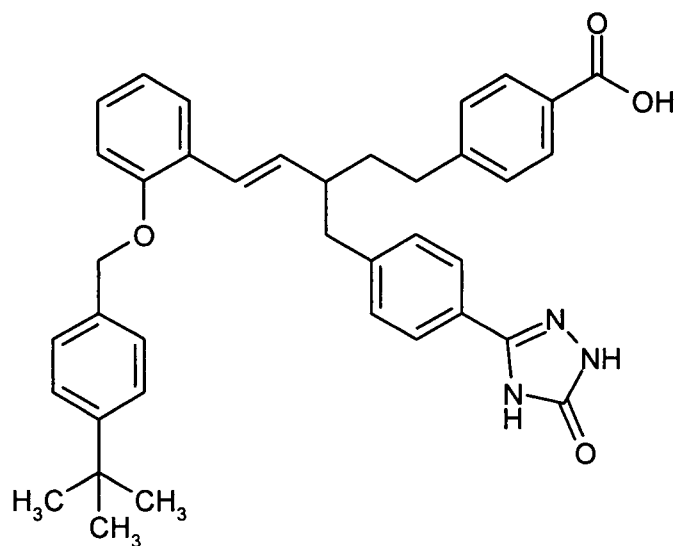
R_t 18.25 min; Reinheit >99%; >99% ee

Ausbeute: 64 mg

- 5 LC-MS (Methode 2): R_t 3.05 min; m/z 602 (M^+).

Beispiel 80

4-{{(4E)-5-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-benzyl]pent-4-en-1-yl}-benzoessäure



- 10 Das Rohprodukt aus Beispiel 106A wird in 10 ml 2 M Natronlauge suspendiert und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird dann mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 gestellt und eingengt.

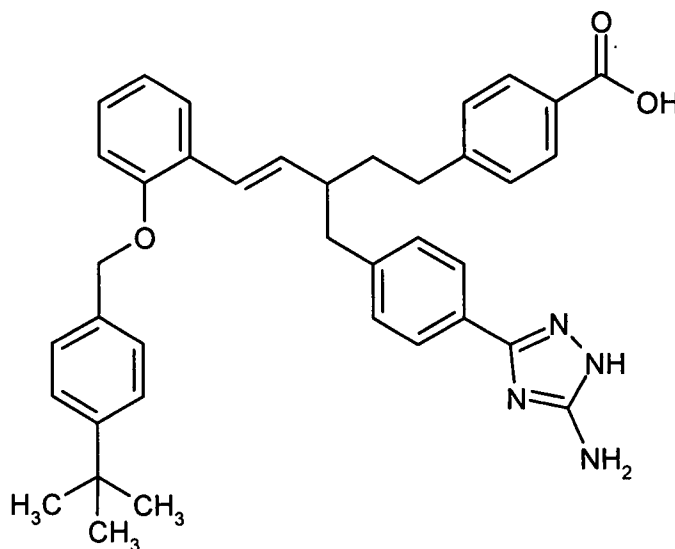
Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgenommen, filtriert und das Filtrat erneut eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 268 mg (64% Reinheit, 34% Ausbeute) eines Feststoffes isoliert. Eine kleine Menge hiervon wird für die analytische Charakterisierung mittels nochmaliger präparativer HPLC nachgereinigt.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 11,91 (1H, s), 11,58 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, d), 7,66-7,63 (2H, d), 7,45-7,40 (1H, m), 7,36-7,13 (9H, m), 7,07-7,01 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,52-6,47 (1H, d), 6,16-6,08 (1H, dd), 5,09-5,00 (2H, m), 2,89-2,58 (5H, m), 1,85-1,58 (2H, m), 1,24 (9H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.72 min; m/z 602 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 81

- 10 4-((4*E*)-3-[4-(5-Amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzyl]-5-{2-[(4-*tert.*-butylbenzyl)oxy]phenyl}pent-4-en-1-yl)-benzoesäure



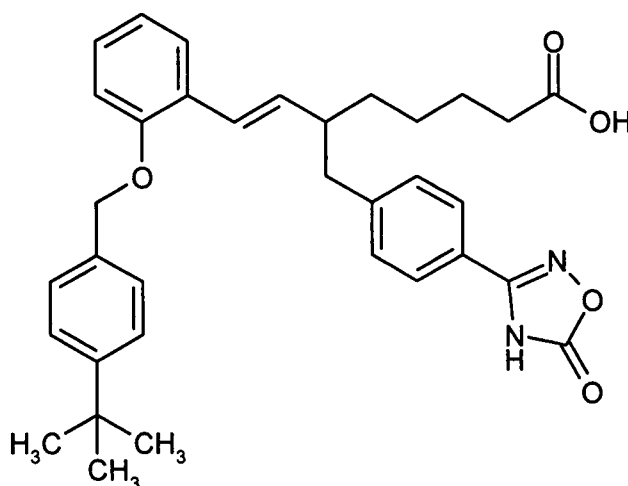
- Das Rohprodukt aus Beispiel 107A wird in 2 ml 2 M Natronlauge suspendiert und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird dann mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 gestellt und eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgenommen, filtriert, das Filtrat erneut eingeeengt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Es werden 17 mg eines Feststoffes isoliert.

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12,77 (1H, breit), 11,97 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, d), 7,76-7,74 (2H, d), 7,44-7,40 (1H, m), 7,37-7,27 (5H, m), 7,26-7,22 (2H, m), 7,20-7,13 (3H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, t), 6,16-6,10 (1H, dd), 6,05-5,89 (1H, breit), 5,08-5,02 (2H, m), 2,81-2,54 (5H, m), 1,84-1,58 (2H, m), 1,24 (9H, s).

LC-MS (Methode 1): R_t 2.89 min; m/z 601 ($M+H^+$).

Beispiel 82

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-7-ensäure (*Racemat*)



5

Eine Lösung von 1.38 g (2.25 mmol) *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-7-ensäureethylester aus Beispiel 114A in 10 ml THF und 10 ml Wasser wird mit 107.7 mg (4.5 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das THF abgezogen und die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 867 mg (69% Ausbeute) eines farblosen Feststoffes erhalten.

10

LC-MS (Methode 2): R_t 2.84 min; m/z 555 ($M+H^+$).

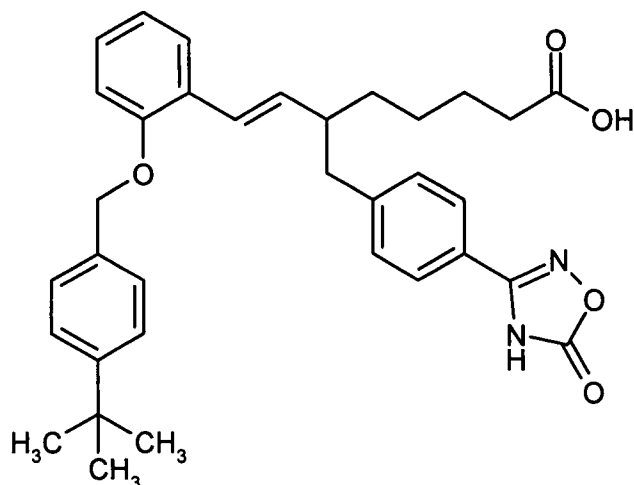
800 mg (1.44 mmol) der so erhaltenen racemischen *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-7-ensäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 390 mg bzw. 357 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 83 und 84).

15

Beispiel 83

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-7-ensäure (*Enantiomer 1*)

20



Methode Enantiomerentrennung:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 24°C.

R_t 3.87 min; Reinheit >99%; >99.5% ee

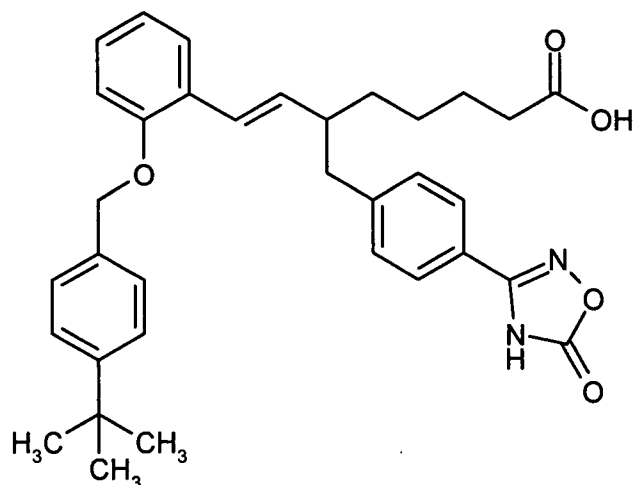
Ausbeute: 390 mg

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,91-12,77 (1H, breit), 11,96 (1H, s), 7,69 (2H, d), 7,41-7,32 (5H, m), 7,27 (2H, d), 7,15 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,10-5,99 (1H, m), 5,03 (2H, s), 2,88-2,76 (1H, m), 2,71-2,61 (1H, m), 2,56-2,41 (1H, m), 2,18 (2H, t), 1,56-1,41 (3H, m), 1,41-1,20 (3H, m), 1,28 (9H, s).

MS (EI): 553 (M-H)⁺.

Beispiel 84

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzyl]-oct-7-ensäure (*Enantiomer 2*)



Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 83.

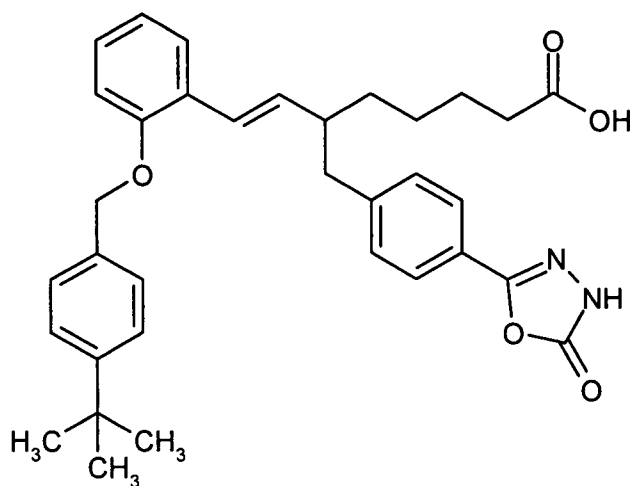
R_t 4.55 min; Reinheit >99.5%; >98.8% ee

Ausbeute: 357 mg

5 $^1\text{H-NMR}$ und MS siehe Beispiel 83.

Beispiel 85

E-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzyl]-oct-7-ensäure



10 47 mg (0.09 mmol) *E*-8-[2-(4-*tert.*-Butylbenzyloxy)phenyl]-6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzyl]-oct-7-ennitril aus Beispiel 121A in 10 ml *n*-Propanol werden mit 196 mg (3.51 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 15 Stunden bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 4 gestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten orga-

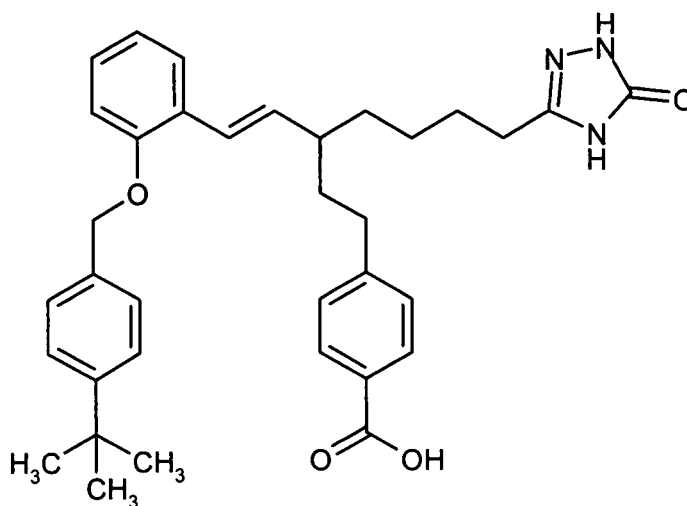
nischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 12 mg (0.02 mmol, 24% Ausbeute) eines Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,56-12,43 (1H, breit), 12,03-12,91 (1H, breit), 7,66
5 (2H, d), 7,41-7,29 (5H, m), 7,27 (2H, d), 7,14 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,10-
5,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 2,88-2,77 (1H, m), 2,76-2,59 (2H, m), 2,18 (2H, t), 1,56-1,20 (8H, m),
1,27 (9H, s).

LC-MS (Methode 2): R_t 2.88 min; m/z 554 (M-H)⁻.

Beispiel 86

10 4-[3-((7E)-2-{2-[4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)heptyl]benzoesäure



778 mg (1.3 mmol) 2-{{(7E)-8-{2-[(4-*tert*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-6-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-oct-7-enoyl}hydrazinacarboxamid werden in 10 ml 2 M Natronlauge suspendiert und die Mischung
15 12 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 580 mg (85% Reinheit, 0.87 mmol, 56% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

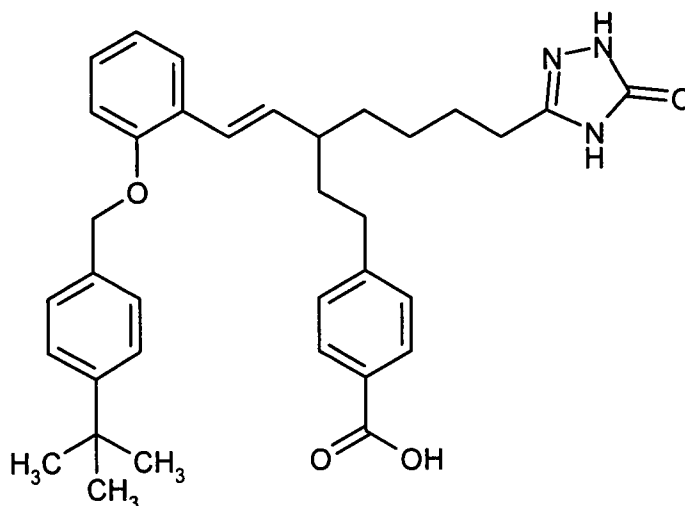
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.81$ min

20 MS (ESIpos): $m/z = 568 (M+H)^+$.

580 mg (Gehalt 85%, 0.87 mmol) 4-[3-((7*E*)-2-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)heptyl]benzoesäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden jeweils enantiomerenrein 139 mg bzw. 143 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 87 und 88).

5 Beispiel 87

4-[3-((7*E*)-2-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)heptyl]benzoesäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

- 10 Säule: Daicel Chiralcel OD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 20:80 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 30°C.

R_t 9.17 min; Reinheit >98%; >98.5% ee

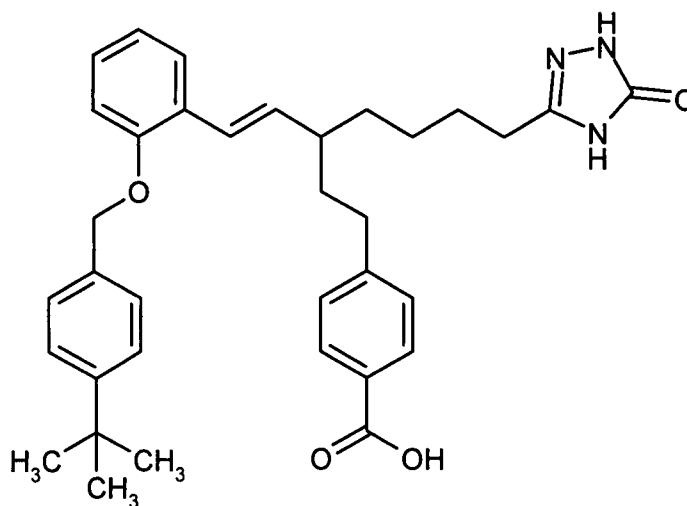
Ausbeute: 139 mg

- 15 MS (ESIpos): m/z = 568 (M-H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12.85-12.68 (1H, breit), 11.13 (1H, s), 11.04 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.47 (1H, dd), 7.38 (4H, s), 7.28 (2H, d), 7.20 (1H, t), 7.09 (1H, d), 6.91 (1H, t), 6.64 (1H, d), 6.10-5.99 (1H, m), 5.10 (2H, s), 2.72-2.61 (1H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.31 (2H, t), 2.16-2.03 (1H, m), 1.80-1.66 (1H, m), 1.65-1.38 (4H, m), 1.37-1.18 (12H, m, darin 9H, s).

Beispiel 88

4-[3-((*E*)-2-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}vinyl)-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)heptyl]benzoesäure (*Enantiomer 2*)



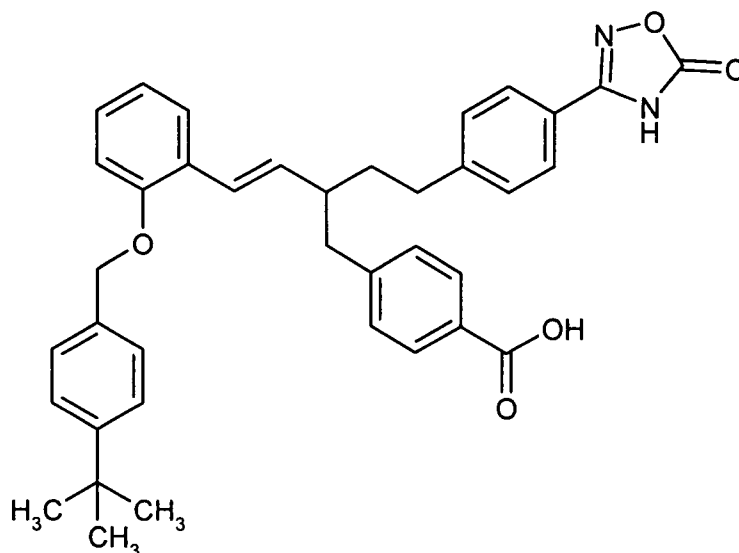
5 Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 87.

R_t 11.13 min; Reinheit >99%; >95% ee

Ausbeute: 143 mg.

Beispiel 89

4-((*E*)-4-{2-[(4-*tert.*-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäure



Eine Lösung von 500 mg (0.81 mmol) 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäuremethylester in 5 ml THF und 5 ml Wasser wird mit 38.8 mg (1.62 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 12 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die erhaltene organische Phase wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 420 mg (0.7 mmol, 79% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.31$ min

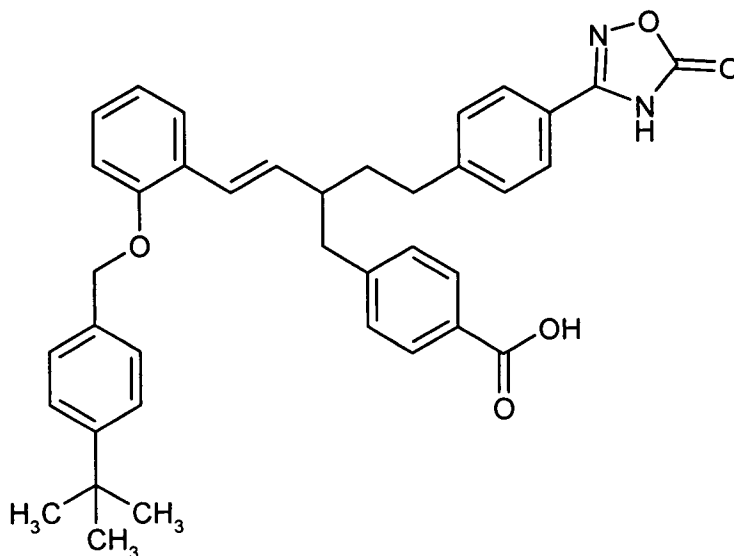
MS (ESIpos): $m/z = 603$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 12.8 (2H, breit), 7.8 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.3-7.22 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.9-2.82 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 3H), 1.88-1.5 (m, 3H).

400 mg (0.66 mmol) 4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäure werden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase weiter aufgetrennt. Es werden enantiomerenrein jeweils 155 mg der beiden *E*-Isomere erhalten (siehe Beispiele 90 und 91).

Beispiel 90

4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäure (*Enantiomer 1*)



Methode Enantiomerentrennung:

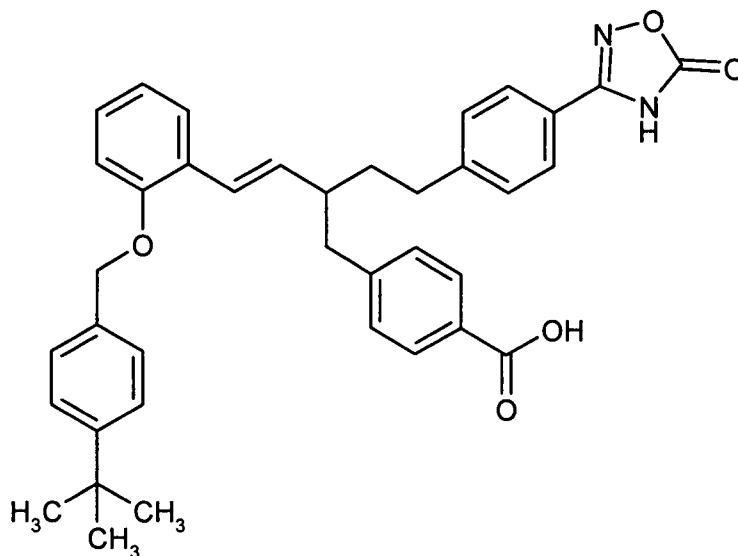
Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 50:50 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 29°C.

5 R_t 7.5 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee

Ausbeute: 155 mg.

Beispiel 91

4-((3*E*)-4-{2-[(4-*tert*.-Butylbenzyl)oxy]phenyl}-2-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl}but-3-en-1-yl)benzoesäure (*Enantiomer 2*)



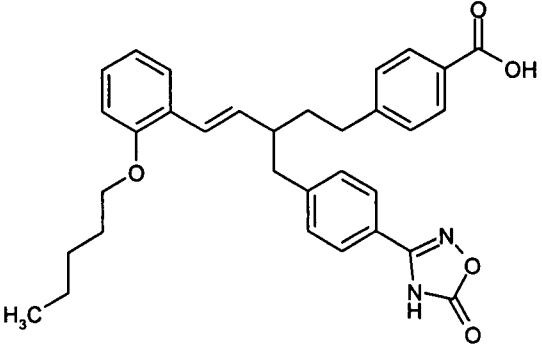
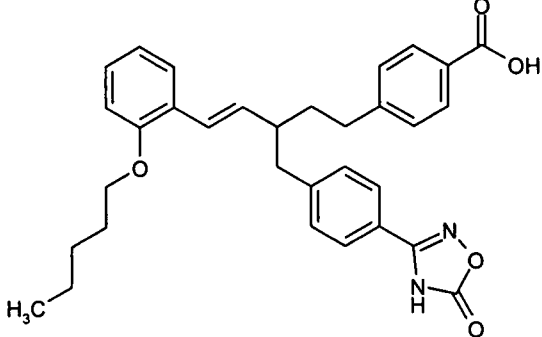
10

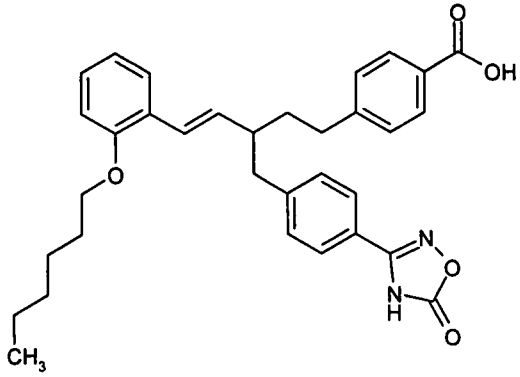
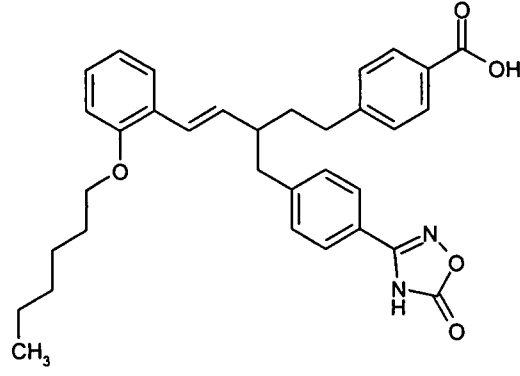
Methode Enantiomerentrennung: siehe Beispiel 90.

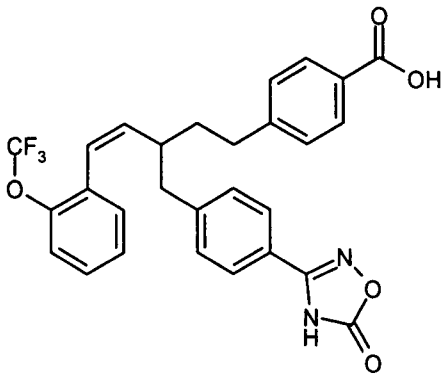
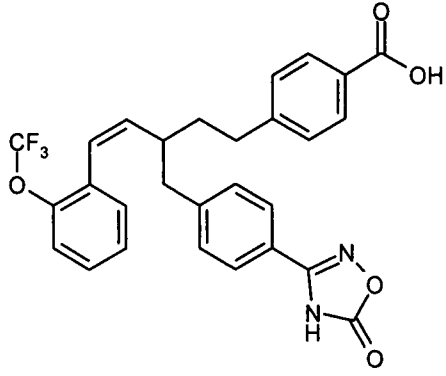
R_t 11.2 min; Reinheit >99%; >98.5% ee

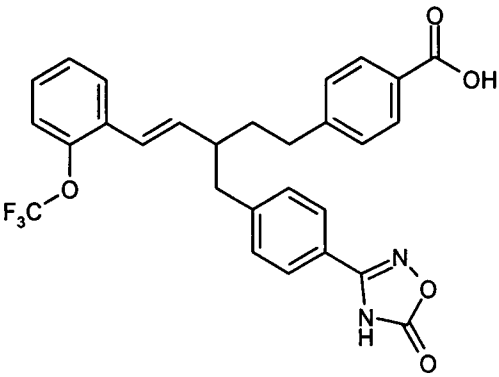
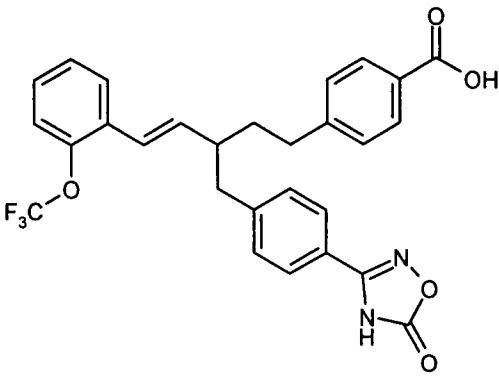
Ausbeute: 155 mg.

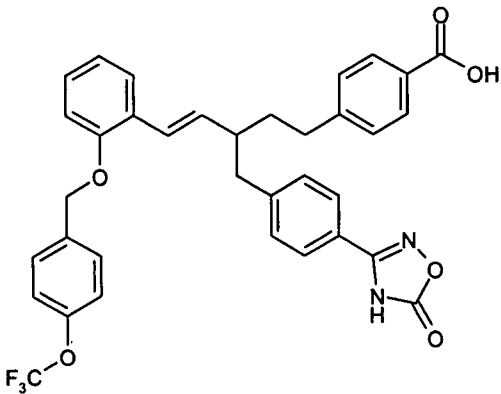
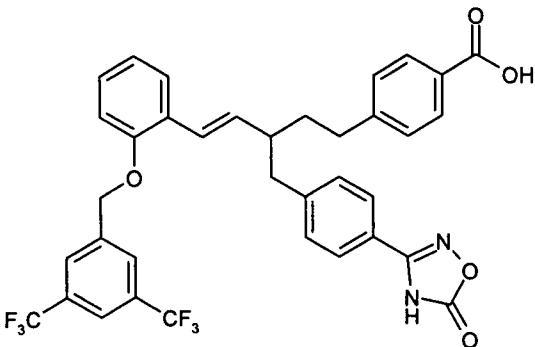
Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele erhalten:

Beispiel Nr.	Beispiel-Struktur [Edukte]	Analytische Daten
92	 (Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 75A und 1-Bromopentan, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 7.17 min; Reinheit >99.5%; >99.5% ee. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.86 (1H, br. s), 12.78 (1H, br. s), 7.85 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.43-7.34 (3H, m), 7.30 (2H, d), 7.17 (1H, t), 6.97-6.83 (2H, m), 6.43 (1H, d), 6.18-6.05 (1H, m), 3.98-3.84 (2H, m), 2.94-2.84 (1H, m), 2.81-2.69 (2H, m), 2.68-2.57 (1H, m), 2.56-2.41 (1H, m), 1.89- 1.75 (1H, m), 1.74-1.58 (3H, m), 1.40-1.21 (4H, m), 0.83 (3H, t). LC-MS (Methode 1): R_t = 3.09 min; m/z = 527 ($M+H^+$).
93	 (Enantiomer 2) [ausgehend von Bsp. 75A und 1-Bromopentan, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 8.74 min; Reinheit >99%; >98.5% ee. $^1\text{H-NMR}$: siehe Beispiel 92 LC-MS (Methode 1): R_t = 3.09 min; m/z = 527 ($M+H^+$).

Beispiel Nr.	Beispiel-Struktur [Edukte]	Analytische Daten
94	 (Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 75A und 1-Bromhexan, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 9.06 min; >98.2% ee. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.82 (2H, br. s), 7.84 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.43-7.32 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.16 (1H, t), 6.97-6.82 (2H, m), 6.43 (1H, d), 6.17-6.05 (1H, m), 3.98-3.84 (2H, m), 2.94-2.83 (1H, m), 2.81-2.69 (2H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 2.57-2.41 (1H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.75-1.59 (3H, m), 1.42-1.30 (2H, m), 1.30-1.15 (4H, m), 0.81 (3H, t). LC-MS (Methode 2): R_t = 2.98 min; m/z = 541 (M+H⁺).
95	 (Enantiomer 2) [ausgehend von Bsp. 75A und 1-Bromhexan, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 16.57 min; >99.5% ee. ¹H-NMR: siehe Beispiel 94 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.98 min; m/z = 541 (M+H⁺).

Beispiel Nr.	Beispiel-Struktur [Edukte]	Analytische Daten
96	 (<i>cis</i>-Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 126A, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 7.69 min; >99.5% ee. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.88 (2H, br. s), 7.76 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.18 (1H, t), 7.13 (2H, d), 6.80 (1H, d), 6.45 (1H, d), 5.79-5.67 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.75-2.59 (3H, m), 2.58-2.39 (1H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.65-1.52 (1H, m). LC-MS (Methode 4): R_t = 2.77 min; m/z = 525 ($M+H^+$).
97	 (<i>cis</i>-Enantiomer 2) [ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 126A, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 13.00 min; >99.5% ee. $^1\text{H-NMR}$: siehe Beispiel 96. LC-MS (Methode 4): R_t = 2.77 min; m/z = 525 ($M+H^+$).

Beispiel Nr.	Beispiel-Struktur [Edukte]	Analytische Daten
98	 (<i>trans</i>-Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 126A, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 8.75 min; >99% ee. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.85 (2H, br. s), 7.84 (2H, d), 7.68 (3H, d), 7.40-7.32 (4H, m), 7.29 (3H, d), 6.36 (1H, d), 6.31-6.21 (1H, m), 2.95-2.86 (1H, m), 2.82-2.68 (2H, m), 2.67-2.45 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 1.77-1.65 (1H, m). LC-MS (Methode 4): R_t = 2.77 min; m/z = 525 ($M+H^+$).
99	 (<i>trans</i>-Enantiomer 2) [ausgehend von Bsp. 74A und Bsp. 126A, sowie Enantiomerentrennung]	R_t 10.34 min; >99% ee. $^1\text{H-NMR}$: siehe Beispiel 98 LC-MS (Methode 4): R_t = 2.77 min; m/z = 525 ($M+H^+$).

Beispiel Nr.	Beispiel-Struktur [Edukte]	Analytische Daten
100	 (Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 127A und 4-Trifluormethoxybenzylbromid]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12.82 (1H, br. s), 12.77 (1H, br. s), 7.81 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.39-7.29 (4H, m), 7.26 (2H, d), 7.18 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.92 (1H, t), 6.49 (1H, d), 6.19-6.07 (1H, m), 5.12 (2H, s), 2.93-2.82 (1H, m), 2.79-2.44 (4H, m), 1.88- 1.73 (1H, m), 1.73-1.58 (1H, m). LC-MS (Methode 2): R _t = 2.86 min; m/z = 631 (M+H ⁺).
101	 (Enantiomer 1) [ausgehend von Bsp. 127A und 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylbromid]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12.80 (1H, br. s), 12.76 (1H, br. s), 8.18-7.95 (3H, m), 7.76 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.21 (3H, d), 7.06 (1H, d), 6.97 (1H, t), 6.51 (1H, d), 6.21-6.08 (1H, m), 5.48- 5.23 (2H, m), 2.94-2.81 (1H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 2.65-2.41 (2H, m), 1.87-1.72 (1H, m), 1.71-1.58 (1H, m). LC-MS (Methode 6): R _t = 3.13 min; m/z = 683 (M+H ⁺).

[Methoden zur Enantiomerentrennung:

Beispiele 92 und 93:

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 25°C.

Beispiele 94 und 95:

Säule: Chirale Kieselgel-Phase basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-*tert.*-butylamid), 670 mm x 40 mm; Elutionsmittel: Essigsäureethylester; Fluss: 80 ml/min; UV-Detektion: 270 nm; Temperatur: 24°C.

5 *Beispiele 96-99:*

Säule: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm; Elutionsmittel: Isopropanol (mit 1% Wasser und 0.2% Trifluoressigsäure) / Isohexan 30:70 (v/v); Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm; Temperatur: 35°C].

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

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

B-1. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*:

- 5 Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangel förmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0.3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht: NaCl 119 mM; KCl 4.8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1.4 mM; KH₂PO₄ 1.2 mM; NaHCO₃ 25 mM; Glucose 10 mM; Rinderserumalbumin 0.001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.
- 10
- 15 Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50% zu reduzieren (IC₅₀-Wert). Das Standard-Applikationsvolumen beträgt 5 µl. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.
- 20

Repräsentative Ergebnisse zu den erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	26
11	724
18	490
19	850
51	505
55	146
56	635
57	714
66	263
67	153
71	898
74	290
76	851
78	13
80	74
81	422
85	58
92	390
95	410
96	1333

B-2. Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) *in vitro*:

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) durch
5 die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den
Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) werden nach

der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", *J. Mol. Med.* 77 (1999), 14-23. Die Häm-freie Guanylatcyclase wird durch Zugabe
 5 von Tween 20 zum Probenpuffer (0.5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben. Das Ergebnis für Beispiel 55 ist in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation (n-fach) der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) *in vitro* durch Beispiel 55

Konzentration Beispiel 55 [μM]	Häm-haltige sGC				Häm-freie sGC
	Basal	+ 0.1 μM DEA/NO	+ 0.01 μM DEA/NO	+ 10 μM ODQ	Basal
0.0	1.0	52.0	10.7	3.0	1.0
0.001	1.4	50.3	10.6		3.7
0.01	3.1	53.4	13.0	12.7	24.0
0.1	15.5	66.5	25.5	66.3	98.1
1	25.4	75.1	35.4	107.4	132.6
10	33.0	81.5	42.5	105.5	137.9

10

[DEA/NO = 2-(*N,N*-Diethylamino)diazemat-2-oxid; ODQ = 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on].

15

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt die Kombination aus Beispiel 55 und 2-(*N,N*-Diethylamino)diazemat-2-oxid (DEA/NO), einem NO-Donor, keinen synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von DEA/NO wird nicht potenziert, wie dies bei einem über einen Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Aktivator zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Aktivators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylat-

cyclase ODQ nicht blockiert, sondern sogar gesteigert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase.

B-3. Radiotelemetrische Messung von Blutdruck und Herzfrequenz an wachen SH-Ratten

- 5 Für die im Folgenden beschriebenen Messungen an wachen SH-Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma Data Sciences International DSI, USA, eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten: (1) Implantierbare Sender, (2) Empfänger, die über einen Multiplexer mit einem (3) Datenakquisitionscomputer verbunden sind. Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz an wachen Tieren in
10 ihrem gewohnten Lebensraum.

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen, spontan-hypertensiven Ratten (SH-Ratten) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon-Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser. Der Tag/Nacht-Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens und um 19:00 Uhr abends gewechselt.
15

Die eingesetzten Telemetriesender (TAM PA-C40, DSI) werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar.

- 20 Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Messkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD™, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und
25 die Wunde schichtweise verschlossen. Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.).

Versuchsablauf:

- Die zu untersuchenden Substanzen werden jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht
30 werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0.5%-iger Tylose suspendiert. Eine Lösungsmittel-behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Die Telemetrie-Messeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registriert.

Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI). Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnet-
5 schalter von außen aktivierbar und werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner, der die Versuchsnummer trägt.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen: (1) systolischer Blutdruck (SBP),
10 (2) diastolischer Blutdruck (DBP), (3) arterieller Mitteldruck (MAP) und (4) Herzfrequenz (HR).

Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten-Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind in der Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) aufgeführt.

15 Die Verabreichung der Prüfsubstanzen erfolgt am Versuchstag um 9:00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter über 24 Stunden gemessen. Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (Dataquest™ A.R.T. Analysis) sortiert. Als Leerwert wird der Zeitpunkt 2 Stunden vor Substanz-Applikation angenommen, so dass der selektierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.
20

Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten-Mittelwert, 30 Minuten-Mittelwert) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

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

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

10 Herstellung:

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

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

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

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

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

5 Herstellung:

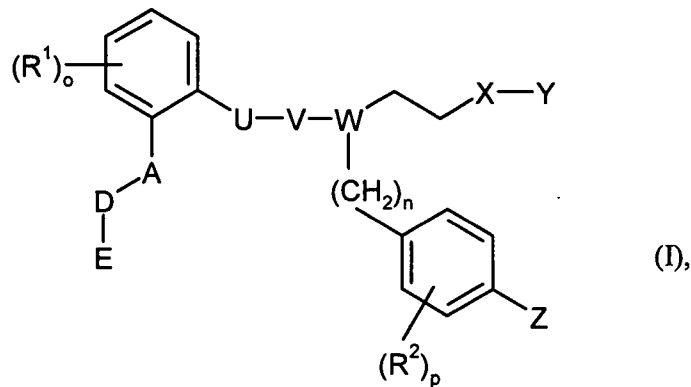
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



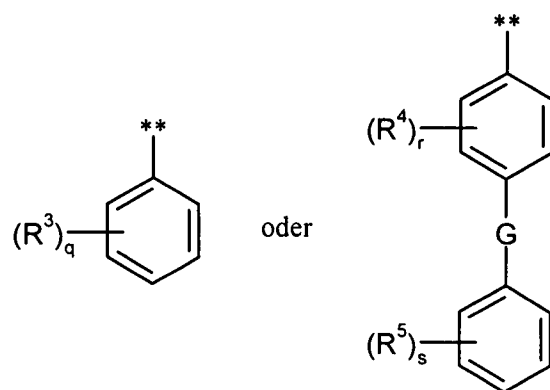
in welcher

- 5 U, V und W zusammen eine Gruppe der Formel $^*\text{--CH=CH--CH}<$, $^*\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}<$ oder $^*\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--N}<$ bilden, worin * die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

A für O oder CH_2 steht,

- 10 D für eine Bindung oder für $(\text{C}_1\text{--C}_7)$ -Alkandiyl, $(\text{C}_2\text{--C}_7)$ -Alkendiyl oder $(\text{C}_2\text{--C}_7)$ -Alkendiyl, welche jeweils ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, steht,

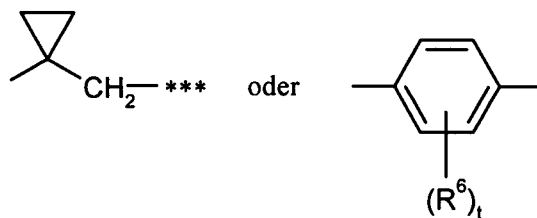
E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D und

- 15 G eine Bindung, CH_2 , $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$ oder --CH=CH-- bedeutet,

X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder eine Gruppe der Formel

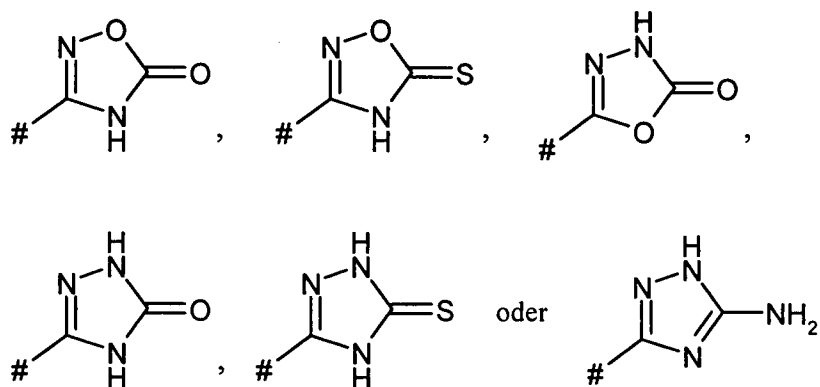


steht, worin *** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe Y bedeutet,

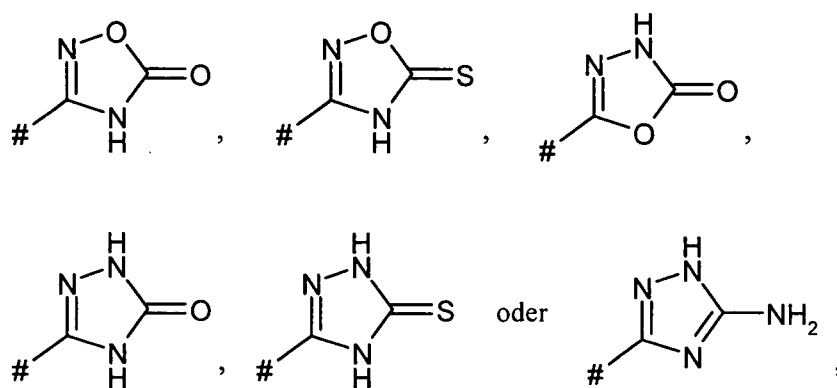
Y für Carboxyl

5 und

Z für eine Gruppe der Formel



Y für eine Gruppe der Formel



10

worin # die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet,

und

Z für Carboxyl stehen,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Cyano und Nitro stehen,

und

o, p, q, r, s und t unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen,

10 wobei für den Fall, dass R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 oder R^6 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

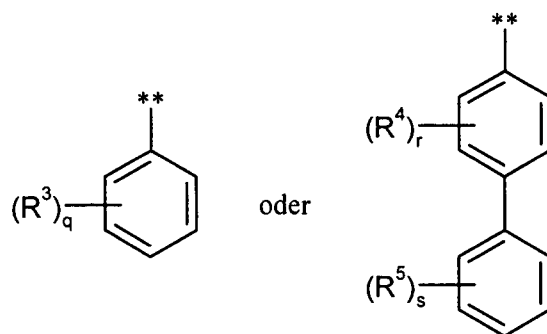
2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

U, V und W zusammen eine Gruppe der Formel $^*\text{-CH=CH-CH<}$ oder $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N<}$ bilden, worin * die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

15 A für O steht,

D für (C₁-C₇)-Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

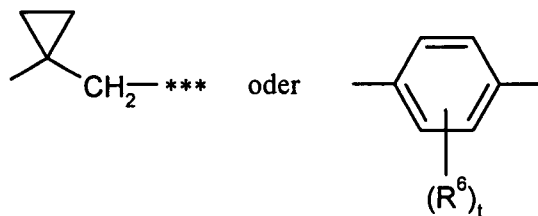
E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



20

steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder eine Gruppe der Formel

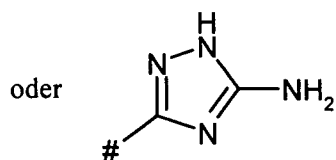
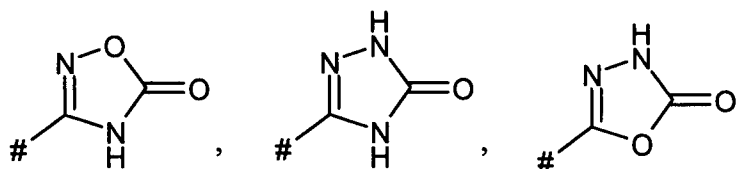


steht, worin *** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe Y bedeutet,

Y für Carboxyl

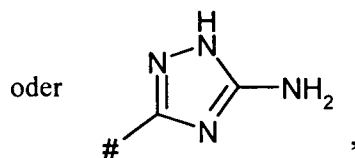
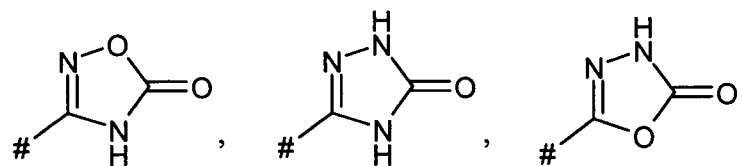
5 und

Z für eine Gruppe der Formel



oder

Y für eine Gruppe der Formel



10

worin # die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet,

und

Z für Carboxyl stehen,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

5 R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und Trifluormethoxy stehen,

o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

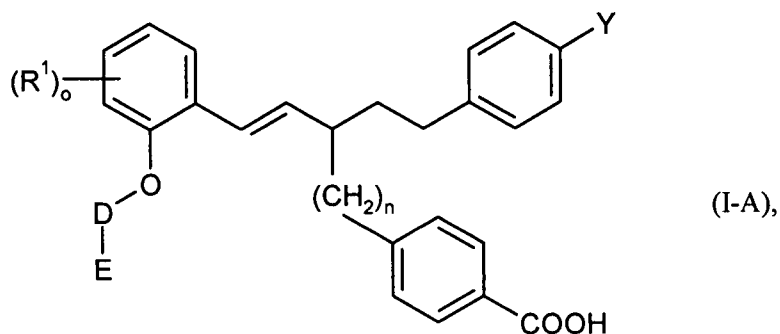
10 R^2 und R^6 jeweils für Fluor stehen

und

p und t unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I-A)

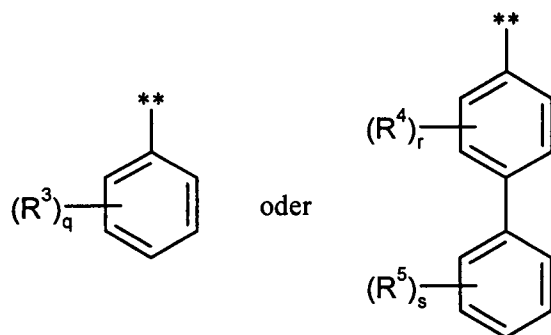


15

in welcher

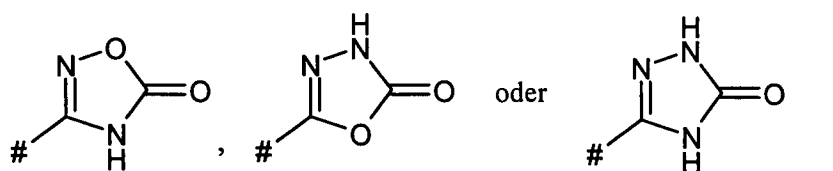
D für (C_1-C_7) -Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

Y für eine Gruppe der Formel



5 worin # die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet, steht,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

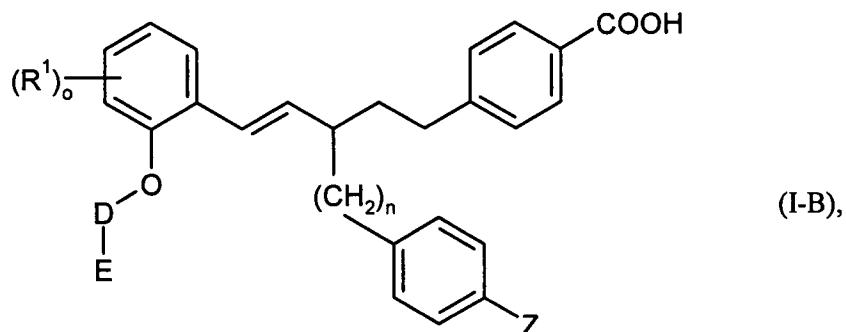
10 und

o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

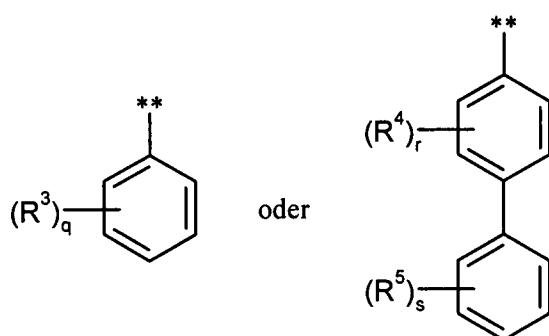
15 4. Verbindung der Formel (I-B)



in welcher

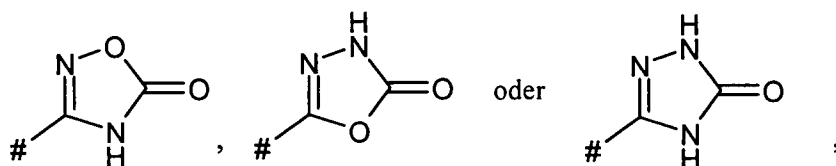
D für (C₁-C₇)-Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

5 E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

Z für eine Gruppe der Formel



10 worin # die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet, steht,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R¹, R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

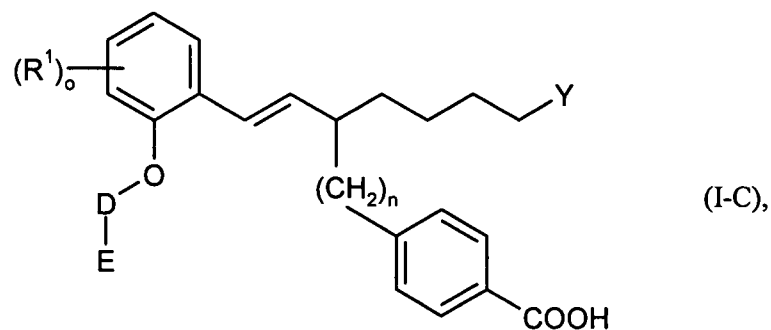
und

o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

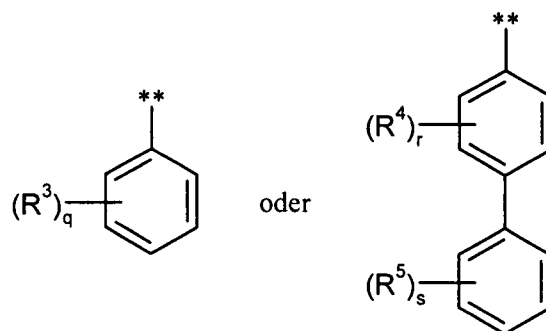
5. Verbindung der Formel (I-C)



in welcher

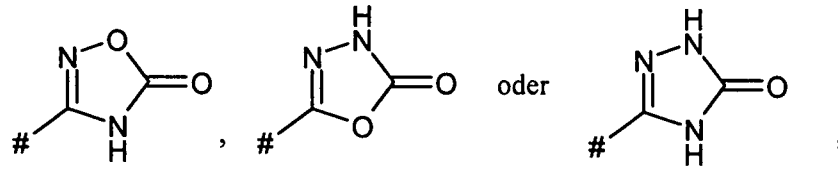
10 D für (C_1-C_7) -Alkandiyl, welches ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann, steht,

E für Wasserstoff, Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin ** die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe D bedeutet,

Y für eine Gruppe der Formel



worin # die jeweilige Verknüpfungsstelle bedeutet, steht,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

5 R^1 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Methyl, *tert.*-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy stehen,

und

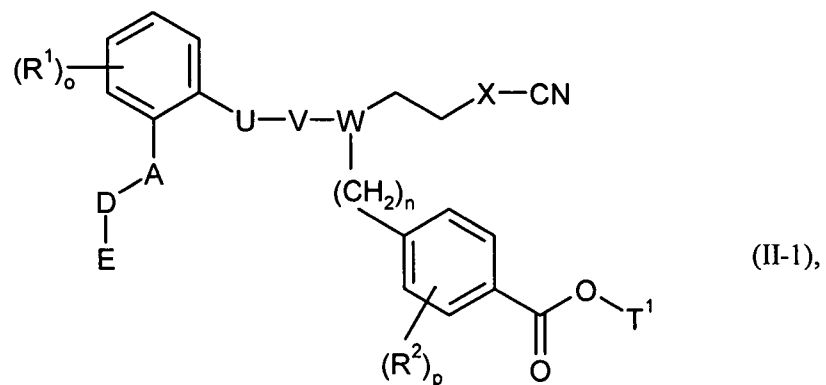
o, q, r und s unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0, 1 oder 2 stehen,

10 wobei für den Fall, dass R^1 , R^3 , R^4 oder R^5 mehrfach auftreten, ihre Bedeutungen jeweils gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B) bzw. (I-C), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A-1] Verbindungen der Formel (II-1)

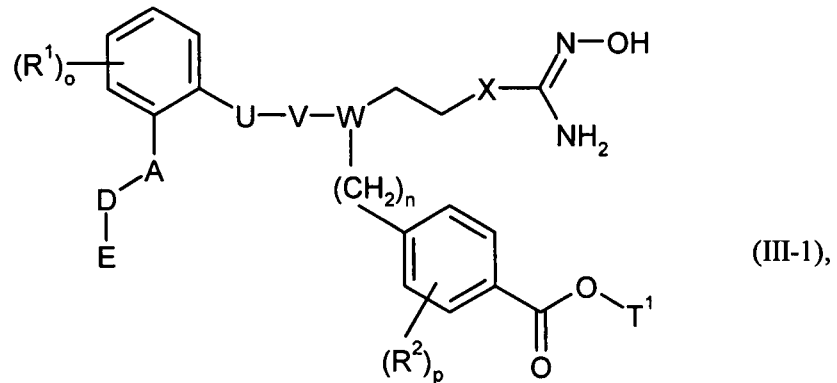


15

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und

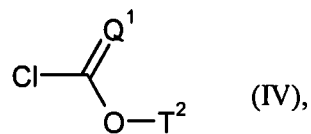
T^1 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Hydroxylamin in Verbindungen der Formel (III-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Chlorameisensäureester der Formel (IV)



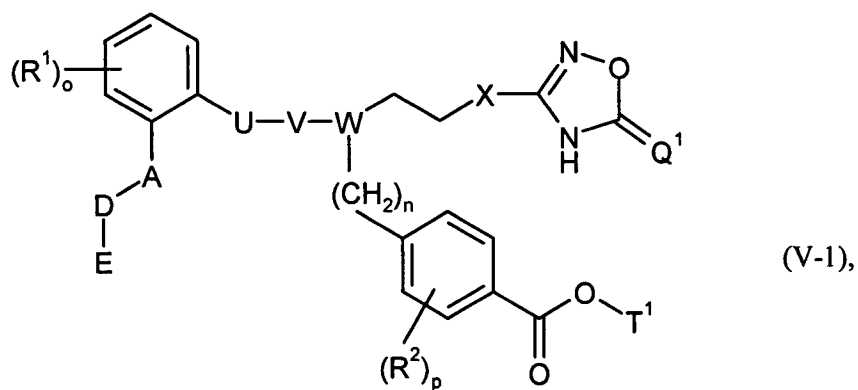
in welcher

Q^1 für O oder S

und

T^2 für (C_1-C_{10}) -Alkyl steht,

sowie gegebenenfalls durch nachfolgendes Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel (V-1)

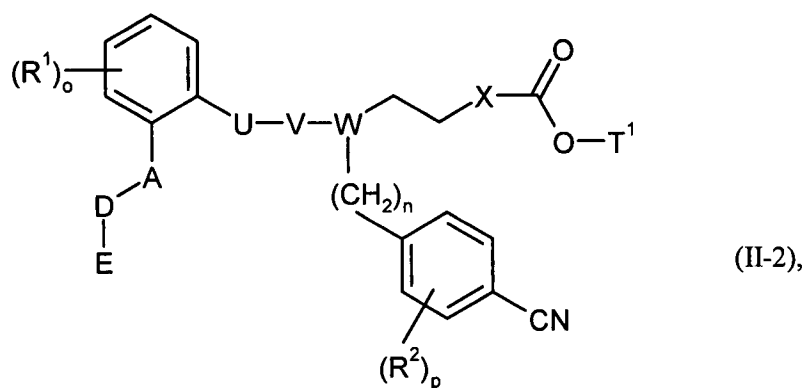


in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p, Q^1 und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

5 oder

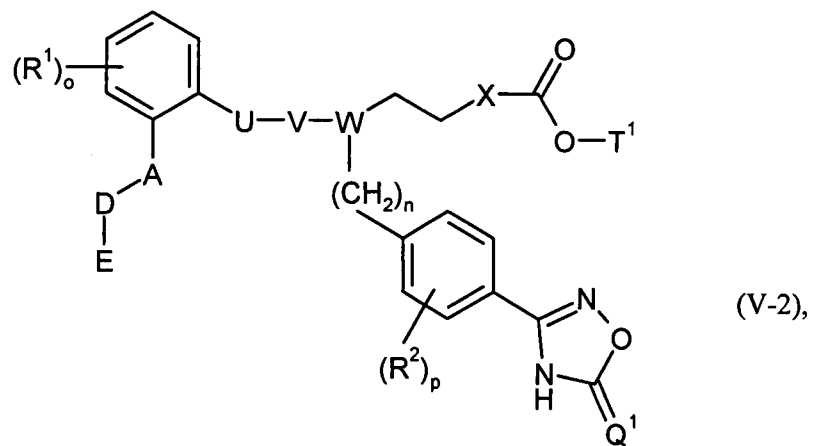
[A-2] Verbindungen der Formel (II-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10

auf zum Verfahren [A-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (V-2)

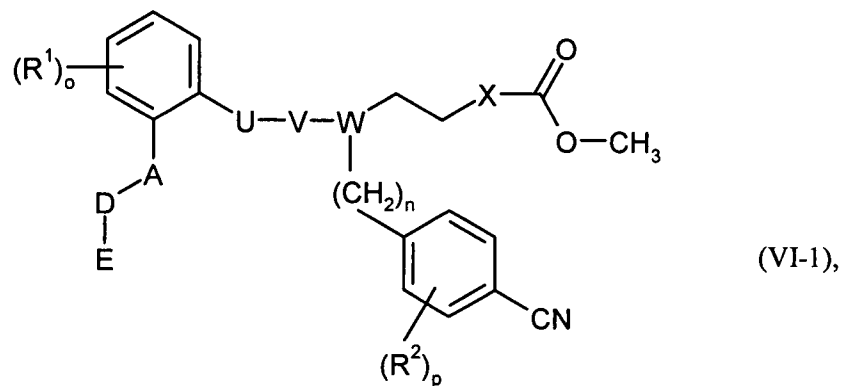


in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p, Q^1 und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

5 oder

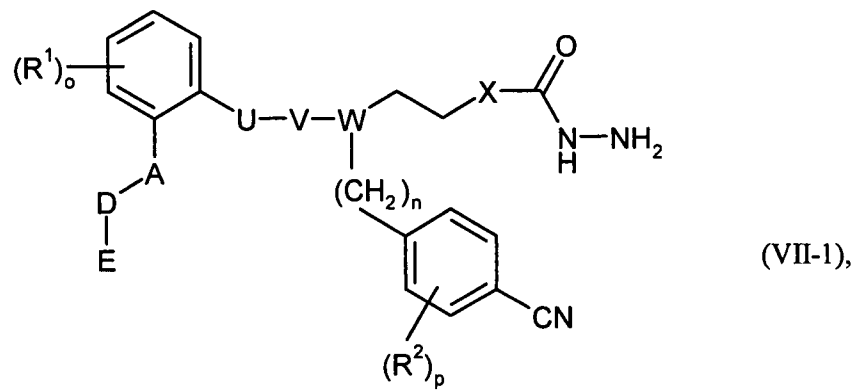
[B-1] Verbindungen der Formel (VI-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

10

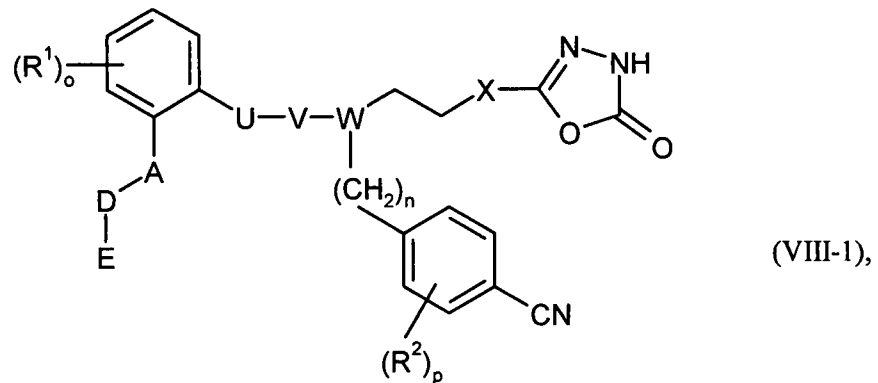
zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Hydrazin in Verbindungen der Formel (VII-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und dann in einem inerten Lösungsmittel mit Phosgen oder einem Phosgen-Derivat zu Verbindungen der Formel (VIII-1)

5



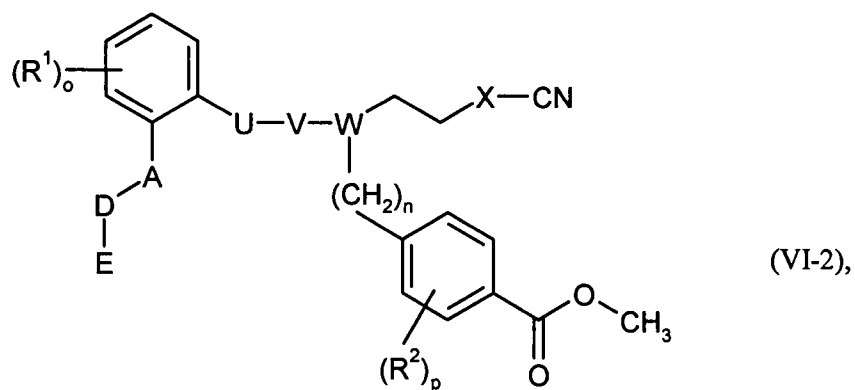
in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

10

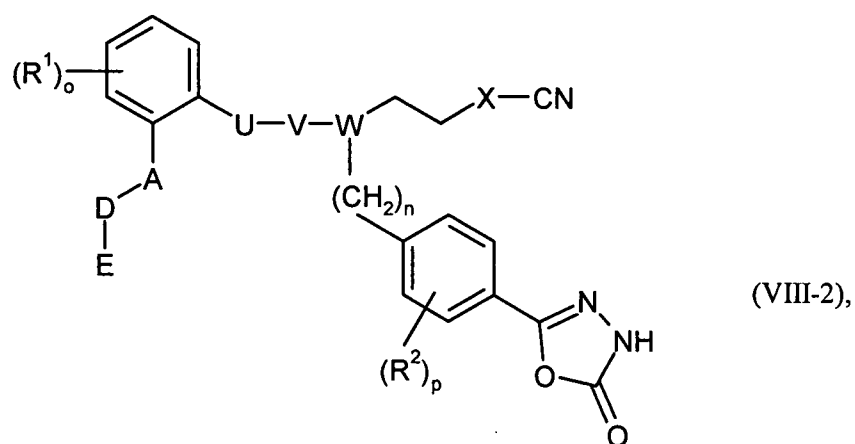
oder

[B-2] Verbindungen der Formel (VI-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

auf zum Verfahren [B-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (VIII-2)



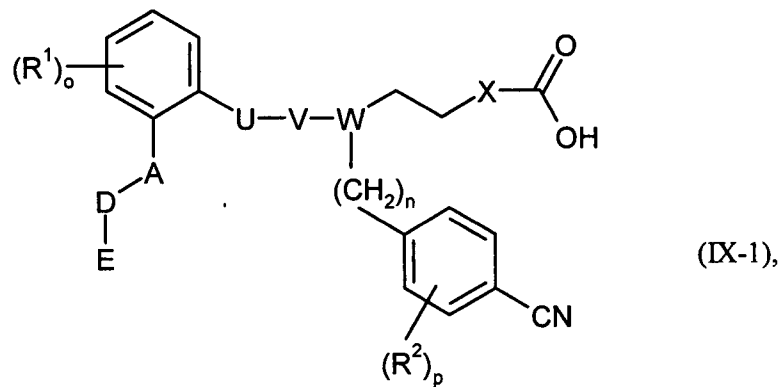
5

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

oder

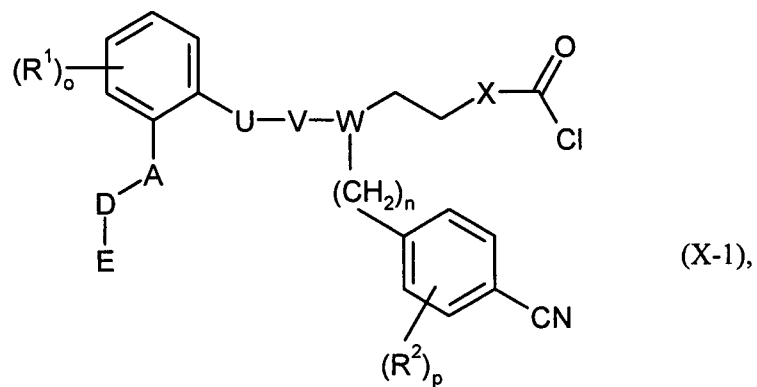
10 [C-1] Verbindungen der Formel (IX-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder Phosphorylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride der Formel (X-1)

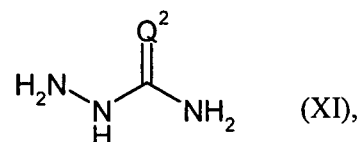
5



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einem Semicarbazid der Formel (XI)

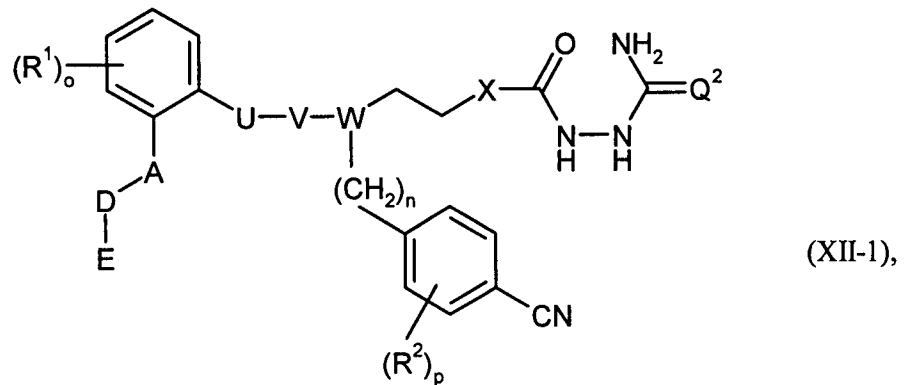
10



in welcher

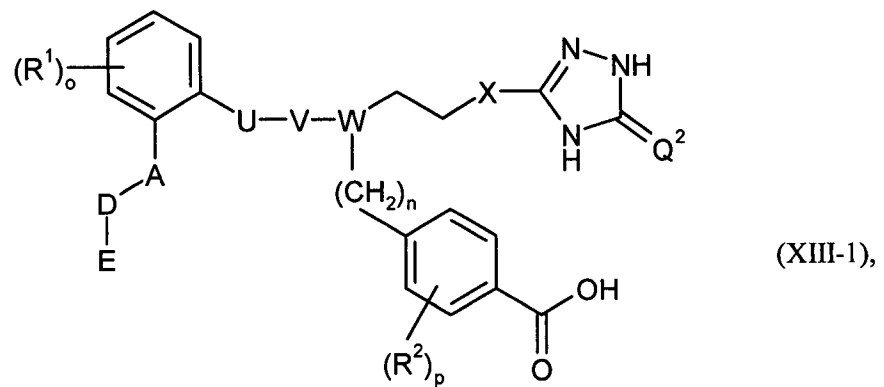
Q^2 für O, S oder NH steht,

zu Verbindungen der Formel (XII-1)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 umgesetzt und anschließend in Gegenwart einer Base unter gleichzeitiger Hydrolyse der Nitril-Gruppe zu Verbindungen der Formel (XIII-1)

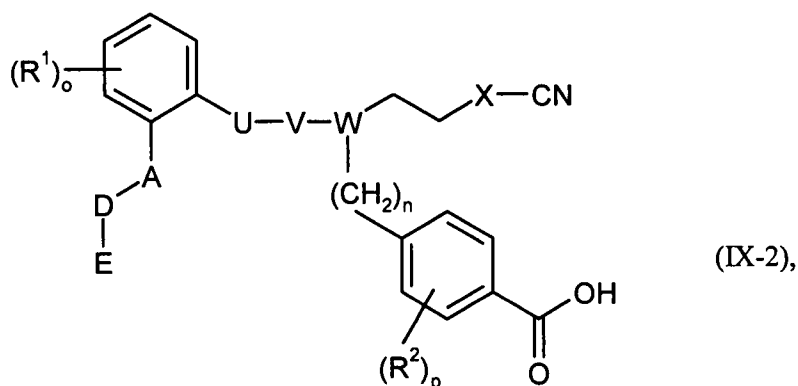


in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 10 cyclisiert

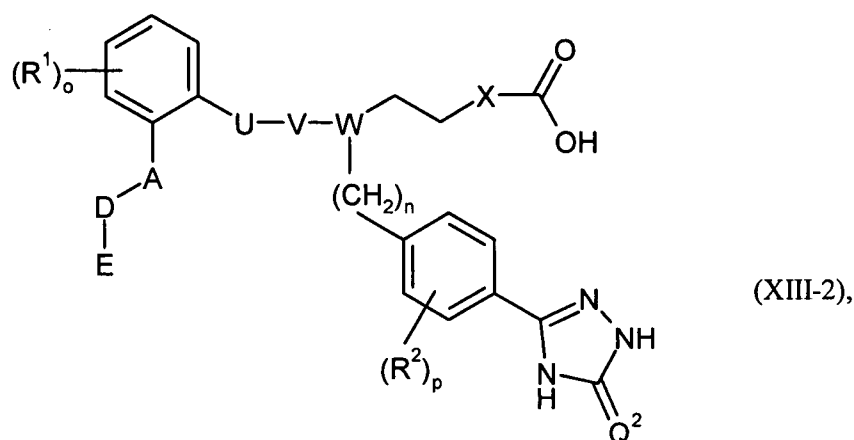
oder

[C-2] Verbindungen der Formel (IX-2)



in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o und p jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

auf zum Verfahren [C-1] analoge Weise in Verbindungen der Formel (XIII-2)



5

in welcher R^1 , R^2 , A, D, E, U, V, W, X, n, o, p und Q^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt

und die jeweils resultierenden Verbindungen der Formel (V-1), (V-2), (VIII-1) bzw. (VIII-2) durch Hydrolyse der Ester-Gruppierung $-C(O)OT^1$ bzw. Hydrolyse der Nitril-Gruppe in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (I) überführt

10

und die Verbindungen der Formel (I), einschließlich der Verbindungen der Formeln (XIII-1) und (XIII-2), gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

7. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, Stimulatoren der Guanylatcyclase, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln.
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D271/10 C07D271/06 C07D249/12 C07D249/14 A61K31/4196
A61K31/4245 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 199 43 634 A1 (BAYER AG [DE]) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application Beispiele claims 1-16	1-12
Y	DE 199 43 635 A1 (BAYER AG [DE]) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application Beispiele claims 3-15	1-12
Y	DE 199 43 636 A1 (BAYER AG [DE]) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application Beispiele claims 3-16	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

1 February 2007

Date of mailing of the international search report

12/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009722

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 199 43 639 A1 (BAYER AG [DE]) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application Beispiele claims 3-8 -----	1-12
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1996, pages 203-237, XP002190259 Abschnitte E.1 and E.2 page 215 - page 219; figure 13.12; table 13.8 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009722

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19943634	A1	12-04-2001	AU 7415100 A	17-04-2001
			CA 2380370 A1	22-03-2001
			WO 0119776 A2	22-03-2001
			EP 1216222 A2	26-06-2002
			EP 1655280 A1	10-05-2006
			JP 2003509399 T	11-03-2003
			US 6864287 B1	08-03-2005
DE 19943635	A1	15-03-2001	AR 033346 A1	17-12-2003
			AT 299134 T	15-07-2005
			AU 767750 B2	20-11-2003
			AU 7000900 A	17-04-2001
			BG 106494 A	31-03-2003
			BR 0014179 A	21-05-2002
			CA 2387107 A1	22-03-2001
			CN 1390196 A	08-01-2003
			CZ 20020918 A3	11-09-2002
			DK 1216225 T3	07-11-2005
			EE 200200130 A	15-04-2003
			WO 0119780 A2	22-03-2001
			EP 1216225 A2	26-06-2002
			ES 2244466 T3	16-12-2005
			HR 20020307 A2	29-02-2004
			HU 0203418 A2	28-02-2003
			JP 2003509401 T	11-03-2003
			MA 25875 A1	01-10-2003
			MX PA02002651 A	23-10-2002
			NO 20021226 A	03-05-2002
			NZ 517709 A	28-05-2004
			PL 353790 A1	01-12-2003
			PT 1216225 T	30-11-2005
			RU 2280025 C2	20-07-2006
			SK 3382002 A3	02-07-2002
			TR 200200649 T2	22-07-2002
			TW 225045 B	11-12-2004
			US 7087644 B1	08-08-2006
			US 2006094769 A1	04-05-2006
			ZA 200201299 A	11-03-2003
DE 19943636	A1	15-03-2001	AT 309194 T	15-11-2005
			AU 775702 B2	12-08-2004
			AU 7512100 A	17-04-2001
			BR 0014178 A	14-05-2002
			CA 2384417 A1	22-03-2001
			CN 1390193 A	08-01-2003
			DE 50011582 D1	15-12-2005
			WO 0119778 A1	22-03-2001
			EP 1216223 A1	26-06-2002
			ES 2252066 T3	16-05-2006
			JP 2003509400 T	11-03-2003
			MX PA02002663 A	23-10-2002
			PL 354004 A1	15-12-2003
			TR 200200648 T2	21-08-2002
			ZA 200201138 A	18-09-2003
DE 19943639	A1	15-03-2001	AU 7415000 A	17-04-2001
			WO 0119355 A2	22-03-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009722

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D271/10 C07D271/06 C07D249/12 C07D249/14 A61K31/4196
A61K31/4245 A61P9/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 43 634 A1 (BAYER AG [DE]) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche 1-16	1-12
Y	DE 199 43 635 A1 (BAYER AG [DE]) 15. März 2001 (2001-03-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche 3-15	1-12
Y	DE 199 43 636 A1 (BAYER AG [DE]) 15. März 2001 (2001-03-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche 3-16	1-12
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, Thomas

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 43 639 A1 (BAYER AG [DE]) 15. März 2001 (2001-03-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche 3-8 -----	1-12
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1996, Seiten 203-237, XP002190259 Abschnitte E.1 and E.2 Seite 215 - Seite 219; Abbildung 13.12; Tabelle 13.8 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aklenzeichen

PCT/EP2006/009722

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19943634	A1	12-04-2001	AU 7415100 A 17-04-2001
		CA 2380370 A1 22-03-2001	
		WO 0119776 A2 22-03-2001	
		EP 1216222 A2 26-06-2002	
		EP 1655280 A1 10-05-2006	
		JP 2003509399 T 11-03-2003	
		US 6864287 B1 08-03-2005	
DE 19943635	A1	15-03-2001	AR 033346 A1 17-12-2003
		AT 299134 T 15-07-2005	
		AU 767750 B2 20-11-2003	
		AU 7000900 A 17-04-2001	
		BG 106494 A 31-03-2003	
		BR 0014179 A 21-05-2002	
		CA 2387107 A1 22-03-2001	
		CN 1390196 A 08-01-2003	
		CZ 20020918 A3 11-09-2002	
		DK 1216225 T3 07-11-2005	
		EE 200200130 A 15-04-2003	
		WO 0119780 A2 22-03-2001	
		EP 1216225 A2 26-06-2002	
		ES 2244466 T3 16-12-2005	
		HR 20020307 A2 29-02-2004	
		HU 0203418 A2 28-02-2003	
		JP 2003509401 T 11-03-2003	
		MA 25875 A1 01-10-2003	
		MX PA02002651 A 23-10-2002	
		NO 20021226 A 03-05-2002	
		NZ 517709 A 28-05-2004	
		PL 353790 A1 01-12-2003	
		PT 1216225 T 30-11-2005	
		RU 2280025 C2 20-07-2006	
		SK 3382002 A3 02-07-2002	
		TR 200200649 T2 22-07-2002	
		TW 225045 B 11-12-2004	
		US 7087644 B1 08-08-2006	
		US 2006094769 A1 04-05-2006	
		ZA 200201299 A 11-03-2003	
DE 19943636	A1	15-03-2001	AT 309194 T 15-11-2005
		AU 775702 B2 12-08-2004	
		AU 7512100 A 17-04-2001	
		BR 0014178 A 14-05-2002	
		CA 2384417 A1 22-03-2001	
		CN 1390193 A 08-01-2003	
		DE 50011582 D1 15-12-2005	
		WO 0119778 A1 22-03-2001	
		EP 1216223 A1 26-06-2002	
		ES 2252066 T3 16-05-2006	
		JP 2003509400 T 11-03-2003	
		MX PA02002663 A 23-10-2002	
		PL 354004 A1 15-12-2003	
		TR 200200648 T2 21-08-2002	
		ZA 200201138 A 18-09-2003	
DE 19943639	A1	15-03-2001	AU 7415000 A 17-04-2001
		WO 0119355 A2 22-03-2001	