



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 23 720 T2 2008.10.30

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 458 383 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 23 720.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/40147

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 794 267.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/051833

(86) PCT-Anmeldetag: 13.12.2002

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 26.06.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.09.2004

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 21.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.10.2008

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

341382 P 18.12.2001 US

(73) Patentinhaber:

MERCK & CO., INC., Rahway, N.J., US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

COSFORD, Nicholas D., Rahway, NJ 07065-0907, US; CHEN, Chixu, Rahway, NJ 07065-0907, US; EASTMAN, Brian W., Rahway, NJ 07065-0907, US; HUANG, Dehua, Rahway, NJ 07065-0907, US; MUÑOZ, Benito, Rahway, NJ 07065-0907, US; PRASIT, Petpiboon, Rahway, NJ 07065-0907, US; SMITH, Nicholas D., Rahway, NJ 07065-0907, US; HU, Essa, Rahway, NJ 07065-0907, US

(54) Bezeichnung: HETEROARYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOL-MODULATOREN DES METABOTROPEN GLUTAMAT-REZEPTEORS-5

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

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

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrazolverbindungen, die mit einem Heteroarylrest substituiert sind. Insbesondere betrifft diese Erfindung Pyrazolverbindungen, die direkt oder durch eine Brücke substituiert sind mit einem Heteroarylrest, der N enthält, neben dem Verknüpfungspunkt des Heteroaryls, welche Modulatoren des metabotropen Glutamatrezeptors vom Subtyp 5 ("mGluR5") sind, die sich bei der Behandlung von psychiatrischen und Stimmungsstörungen, wie z. B. Schizophrenie, Angst, Depression, Panik, bipolarer Störung und Tagesrhythmusstörungen, sowie bei der Behandlung von Schmerz, Parkinson-Krankheit, kognitiver Dysfunktion, Epilepsie, Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch, Drogenentzug und anderen Erkrankungen eignen.

**VERWANDTER STAND DER TECHNIK**

**[0002]** Ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im Nervensystem des Säugers ist das Glutamatmolekül, das sich an Neuronen bindet und dadurch Zelloberflächenrezeptoren aktiviert. Solche Oberflächenrezeptoren werden entweder als ionotrope oder als metabotrope Rezeptoren bezeichnet. Die metabotropen Glutamatrezeptoren ("mGluR") sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die, gebunden an Glutamat, intrazelluläre Second-Messenger-Systeme aktivieren. Die Aktivierung von mGluR führt zu einer Reihe von Zellreaktionen. Speziell aktivieren mGluR1 und mGluR5 Phospholipase C, wobei sich die Mobilisierung von intrazellulärem Calcium anschließt.

**[0003]** Die Modulation von metabotropem Glutamatrezeptor vom Subtyp 5 (mGluR5) eignet sich zur Behandlung von Erkrankungen, welche das Nervensystem befallen (siehe zum Beispiel W. P. J. M. Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci., 22: 331-337 (2001) und die darin zitierten Druckschriften). Zum Beispiel zeigen kürzliche Befunde, dass mGluR5 bei nozizeptiven Vorgängen beteiligt ist und dass die Modulierung von mGluR5 mit Hilfe von mGluR5-selektiven Verbindungen sich zur Behandlung von verschiedenen Schmerzzuständen eignet, einschließlich akutem, andauerndem und chronischem Schmerz [K Walker et al., Neuropharmacology, 40: 1-9 (2001); F. Bordi, A. Ugolini Brain Res., 871: 223-233 (2001)], Entzündungsschmerz [K Walker et al., Neuropharmacology, 40: 10-19 (2001); Bhave et al. Nature Neurosci. 4: 417-423 (2001)] und neuropathischem Schmerz [Dogru et al. Neurosci. Lett. 292: 115-118 (2000)].

**[0004]** Weitere Befunde bestätigen die Verwendung von mGluR5-Modulatoren bei der Behandlung von psychiatrischen und neurologischen Störungen. Zum Beispiel sind mGluR5-selektive Verbindungen, wie z. B. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridin ("MPEP") bei Tiermodellen von Stimmungsstörungen, einschließlich Angst und Depression, wirksam [W. P. J. M. Spooren et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 295: 1267-1275 (2000); E. Tarczynska et al., Brit. J. Pharmacol., 132: 1423-1430 (2001); A. Kłodzynska et al., Pol. J. Pharmacol., 132: 1423-1430 (2001)]. Genexpressionsdaten von Menschen weisen darauf hin, dass die Modulation von mGluR5 bei der Behandlung von Schizophrenie geeignet sein kann [T. Ohnuma et al., Mol. Brain. Res., 56: 207-217 (1998); ibid, Mol. Brain. Res., 85: 24-31 (2000)]. Untersuchungen haben auch eine Rolle für mGluR5 und die mögliche Eignung von mGluR5-Modulator-Verbindungen bei der Behandlung von Bewegungsstörungen, wie z. B. Parkinson-Krankheit, gezeigt [W. P. J. M. Spooren et al., Europ. J. Pharmacol. 406: 403-410 (2000); H. Awad et al., J. Neurosci. 20: 7871-7879 (2000); K. Ossawa et al. Neuropharmacol. 41: 413-420 (2001)]. Andere Forschungen belegen eine Rolle für die mGluR5-Modulation bei der Behandlung von kognitiver Dysfunktion [G. Riedel et al., Neuropharmacol. 39: 1943-1951 (2000)], Epilepsie [A. Chapman et al., Neuropharmacol. 39: 1567-1574 (2000) und Neuroprotektion [V. Bruno et al., Neuropharmacol. 39: 2223-2230 (2000)]. Untersuchungen mit mGluR5-Knockout-Mäusen und MPEP legen auch nahe, dass die Modulierung dieser Rezeptoren bei der Behandlung von Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch und Drogenentzug geeignet sein kann [C. Chiamulera et al. Nature Neurosci. 4: 873-874 (2001)].

**[0005]** Die Internationalen Patentveröffentlichungen WO 01/12627 und WO 99/26927 beschreiben heteropolycyclische Verbindungen und ihre Verwendung als Antagonisten metabotropen Glutamatrezeptoren.

**[0006]** M. A. Halcrow et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans., 21: 4025-4036 (1997) beschreiben die Synthese von 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(2-pyridyl)pyrazol. G. Dengs et al., Kapsukasa, Zh. Org. Khim., 13(1): 199-204 (1977) beschreiben die Umwandlung von 1-(2-Pyridyl)-3-pyrazolinen in 1-(2-Pyridyl)-3-pyrazole.

**[0007]** Verbindungen, die Ringsysteme enthalten, werden von verschiedenen Forschern als für eine Reihe

von Therapien und Nutzen wirksam beschrieben. Zum Beispiel beschreibt die Internationale Patentveröffentlichung Nr. WO 98/25883 Ketobenzamide als Calpain-Inhibitoren, die Europäische Patentveröffentlichung Nr. EP 811610 und die US-Patente Nr. 5679712, 5693672 und 5747541 beschreiben substituierte Benzoylguanidin-Natriumkanalblocker, und das US-Patent Nr. 5736297 beschreibt Ringsysteme, die als lichtempfindliche Zusammensetzung geeignet sind.

**[0008]** Es bleibt jedoch ein Bedarf an neuen Verbindungen und Zusammensetzungen, die mit minimalen Nebenwirkungen mGluR5 therapeutisch inhibieren.

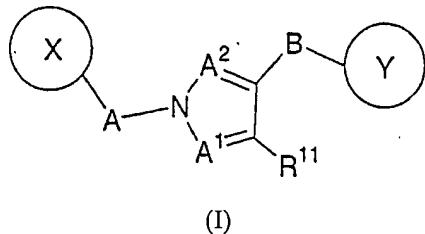
#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0009]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrazolverbindungen, die direkt oder durch eine Brücke substituiert sind mit einem Heteroarylrest, der N enthält, neben dem Verknüpfungspunkt des Heteroaryls, als mGluR5-Modulatoren, die sich bei der Behandlung von psychiatrischen und Stimmungsstörungen, wie z. B. Schizophrenie, Angst, Depression, Panik, bipolarer Störung und Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wie z. B. durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörungen oder Jetlag, sowie bei der Behandlung von Schmerz, Parkinson-Krankheit, kognitiver Dysfunktion, Epilepsie, Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch, Drogenentzug und anderen Erkrankungen eignen. Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine wirksame Menge der neuen, mit einem Heteroarylrest substituierten Pyrazolverbindungen und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

**[0010]** Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung von psychiatrischen und Stimmungsstörungen, wie z. B. Schizophrenie, Angst, Depression, Panik, bipolarer Störung und Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wie z. B. durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörungen oder Jetlag, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Schmerz, Parkinson-Krankheit, kognitiver Dysfunktion, Epilepsie, Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch und Drogenentzug durch Verabreichung einer wirksamen Menge der neuen, mit einem Heteroarylrest substituierten Pyrazolverbindungen zur Verfügung.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Eine Verbindung dieser Erfindung wird dargestellt durch Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei

X und Y jeweils unabhängig Aryl oder Heteroaryl sind, wobei wenigstens einer der Reste X und Y ein Heteroaryl mit N benachbart zur Verknüpfungsstelle zu A bzw. B ist,

X gegebenenfalls substituiert ist mit 1–7 unabhängigen Halogen-, -CN-, NO<sub>2</sub>-, -C<sub>1–6</sub>-Alkyl-, -C<sub>1–6</sub>-Alken C<sub>1–6</sub>-Alkinyl-, -OR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, -C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-, -N(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-, -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-, NR<sup>1</sup>CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-, -SR<sup>4</sup>-, SOR<sup>4</sup>, SOR<sup>4</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, -COR<sup>1</sup>-, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>-, -CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, -C(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>- oder -C(=NOR<sup>1</sup>)R<sup>1</sup>-Substituenten, wobei gegebenenfalls zwei Substituenten vereint werden, um einen an X kondensierten Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylring zu bilden, wobei der -C<sub>1–6</sub>-Alkylsubstituent, der Cycloalkylring oder der Heterocycloalkylring jeweils gegebenenfalls weiter substituiert ist mit 1–5 unabhängigen Halogen-, -CN-, -C<sub>1–6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3–7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>0–6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>3–7</sub>-cycloalkyl)- oder -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(aryl)-Gruppen,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig -C<sub>0–6</sub>-Alkyl, -C<sub>3–7</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1–5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1–6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3–7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>0–6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>3–7</sub>-cycloalkyl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(aryl)-Substituenten,

R<sup>4</sup> -C<sub>1–6</sub>-Alkyl, -C<sub>3–7</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1–5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1–6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3–7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>0–6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(C<sub>3–7</sub>-cycloalkyl)-, -N(C<sub>0–6</sub>-Alkyl)(aryl)-Substituenten,

A -C<sub>0–4</sub>-Alkyl, -C<sub>0–2</sub>-Alkyl-SO-C<sub>0–2</sub>-alkyl-, -C<sub>0–2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-C<sub>0–2</sub>-alkyl-, -C<sub>0–2</sub>-Alkyl-CO-C<sub>0–2</sub>-alkyl-, C<sub>0–2</sub>-Alkyl-NR<sup>9</sup>CO-C<sub>0–2</sub>-alkyl, -C<sub>0–2</sub>-Alkyl-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>0–2</sub>-alkyl- oder -HeteroC<sub>0–4</sub>-alkyl ist,

Y gegebenenfalls substituiert ist mit 1–7 unabhängigen Halogen-, -CN-, NO<sub>2</sub>-, -C<sub>1–6</sub>-Alkyl-, -C<sub>1–6</sub>-Alkenyl-,

-C<sub>1-6</sub>-Alkinyl-, -OR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -N(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>-, NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>--NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SR<sup>8</sup>-, SOR<sup>8</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -COR<sup>5</sup> -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>-, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>- oder -C(=NOR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>-Substituenten, wobei gegebenenfalls zwei Substituenten vereint werden, um einen an Y kondensierten Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylring zu bilden, wobei der -C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituent, der Cycloalkylring oder der Heterocycloalkylring jeweils gegebenenfalls weiter substituiert ist mit 1-5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>0-6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)- oder -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(aryl)-Gruppen,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig -C<sub>0-6</sub>-Alkyl, -C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1-5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>0-6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(aryl)-Substituenten,

R<sup>8</sup> -C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>0-6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(aryl)-Substituenten,

B -C<sub>0-4</sub>-Alkyl, -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO-C<sub>0-2</sub>-alkyl-, -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-C<sub>0-2</sub>-alkyl-, -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-CO-C<sub>0-2</sub>-alkyl-, -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-NR<sup>10</sup>CO-C<sub>0-2</sub>-alkyl-, -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-C<sub>0-2</sub>-alkyl- oder -HeteroC<sub>0-4</sub>-alkyl,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig -C<sub>0-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl sind, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1-5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>0-6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(aryl)-Substituenten,

einer der Reste A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> N ist, der andere CR<sup>12</sup> ist,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> jeweils unabhängig Halogen, -C<sub>0-6</sub>-Alkyl, -C<sub>0-6</sub>-Alkoxy oder -N(C<sub>0-4</sub>-Alkyl)(C<sub>0-4</sub>-alkyl) sind, wobei gegebenenfalls R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> vereint sind, um einen an den Pyrazolrest kondensierten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylring zu bilden, wobei der -C<sub>1-6</sub>-Alkylsubstituent, der Cycloalkylring oder der Heterocycloalkylring jeweils gegebenenfalls weiter substituiert ist mit 1-5 unabhängigen Halogen-, -CN-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, -O(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)-, -O(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-, -O(Aryl)-, -O(Heteroaryl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>0-6</sub>-alkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-, -N(C<sub>0-6</sub>-Alkyl)(aryl)-Gruppen, und wobei gegebenenfalls R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> jeweils unabhängig =O, =N(C<sub>0-4</sub>-Alkyl) unter Verwendung einer Bindung von der benachbarten Doppelbindung bilden, jedes beliebige N ein N-Oxid sein kann,

wobei beliebige der Alkyle gegebenenfalls substituiert sind mit 1-9 unabhängigen Halogenen,

und mit der Maßgabe, dass, wenn X = 2-Pyridyl, A<sup>1</sup> = N, A<sup>2</sup> = CH, R<sup>11</sup> = R<sup>12</sup> = H und A = B = C<sub>0</sub>Alkyl, dann Y nicht 4-Methoxyphenyl oder 2,5-Dimethoxyphenyl ist, ausgewählt aus den Verbindungen nach Anspruch 1, d. h. den Verbindungen der nachstehend beschriebenen Beispiele 1-31, 33-52, 54-57, 59-272, 275-283.

**[0012]** Die hierin beschriebenen Verbindungen enthalten ein oder mehrere Doppelbindungen und können daher cis/trans-Isomere sowie andere Strukturisomere ergeben. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solchen möglichen Isomere sowie Mischungen aus solchen Isomeren.

**[0013]** Die hierin beschriebenen Verbindungen können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten und daher Diastereomere und optische Isomere ergeben. Die vorliegende Erfindung umfasst alle solchen möglichen Diastereomere sowie ihre racemischen Mischungen, ihre im Wesentlichen reinen aufgetrennten Enantiomere, alle möglichen Konfigurationsisomere und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Die obige Formel I ist ohne eine definitive Stereochemie in bestimmten Positionen gezeigt. Die vorliegende Erfindung umfasst alle Stereoisomere der Formel I und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Ferner sind auch Stereoisomerenmischungen sowie isolierte spezielle Stereoisomere umfasst. Während des Verlaufs der zur Herstellung solcher Verbindungen verwendeten Syntheseverfahren oder bei der Anwendung von den Fachleuten bekannten Racemisierungs- oder Epimerisierungsverfahren können die Produkte solcher Verfahren eine Mischung aus Stereoisomeren sein.

**[0014]** Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren hergestellt sind. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung sauer ist, kann ihr entsprechendes Salz zweckmäßigerweise aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen, hergestellt werden. Von solchen anorganischen Basen hergeleitete Salze sind u. a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-(I und II), Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan-(III und II), Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Aus pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen hergeleitete Salze sind u. a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen sowie cyclischen Aminen und substituierten Aminen, wie z. B. natürlich vorkommende und synthetisierte substituierte Amine. Andere pharmazeutisch annehmbare organische nichttoxische Basen, aus denen Salze gebildet werden können, sind u. a. Ionenaustauschharze, wie z. B. Arginin, Be-

tain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glutamin, Glucosamin, Histidin, Hydrazamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin.

**[0015]** Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, kann ihr entsprechendes Salz leicht aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer oder organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren sind zum Beispiel Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamo-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

**[0016]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine Verbindung der Erfindung (oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon) als einen Wirkstoff, einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe oder Hilfsstoffe. Solche zusätzlichen therapeutischen Bestandteile sind u. a. zum Beispiel i) Opiat-Agonisten oder -Antagonisten, ii) Calciumkanal-Antagonisten, iii) 5HT-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten, iv) Natriumkanal-Antagonisten, v) NMDA-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten, vi) COX-2-selektive Inhibitoren, vii) NK1-Antagonisten, viii) nichtsteroidale Antiphlogistika ("NSAID"), ix) GABA-A-Rezeptor-Modulatoren, x) Dopamin-Agonisten oder -Antagonisten, xi) selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren ("SSRI") und/oder selektive Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren ("SSNRI"), xii) tricyclische Antidepressiva, xiv) Norepinephrinmodulatoren, xv) L-DOPA, xvi) Buspiron, xvii) Lithium, xviii) Valproat, ix) Neurontin (Gabapentin), xx) Olanzapin, xxi) Nikotin-Agonisten oder -Antagonisten, einschließlich Nicotin, xxii) Muskarin-Agonisten oder -Antagonisten, xxiii) Heroinersatzstoffe, wie z. B. Methadon, Levo-alpha-acetylmethadol, Buprenorphin und Naltrexon, und xxiv) Disulfiram und Acamprosat. Die Zusammensetzungen umfassen Zusammensetzungen, die zur oralen, rektalen, topischen und parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären und intravenösen) Verabreichung geeignet sind, obwohl der geeignete Verabreichungsweg in jedem bestimmten Fall von dem speziellen Wirt und der Beschaffenheit und Schwere des Zustandes, für den der Wirkstoff verabreicht wird, abhängen wird. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargestellt und durch irgendeines der im Stand der pharmazeutischen Technik bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0017]** Cremes, Salben, Gele, Lösungen oder Suspensionen, welche die Verbindung nach Anspruch 1 enthalten, können zur topischen Verwendung verwendet werden. Mundwaschungen und Gurgellösungen sind vom Umfang der topischen Verwendung für die Zwecke dieser Erfindung umfasst.

**[0018]** Dosismengen von 0,01 mg/kg bis 140 mg/kg Körpergewicht pro Tag eignen sich bei der Behandlung von psychiatrischen und Stimmungsstörungen, wie z. B. Schizophrenie, Angst, Depression, Panik, bipolare Störung und Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wie z. B. durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörung oder Jetlag, sowie zur Behandlung von Schmerz, welche auf eine mGluR5-Inhibition ansprechen, oder alternativ 0,5 mg bis 7 g pro Patient pro Tag. Zum Beispiel können Schizophrenie, Angst, Depression, Panik, bipolare Störung und Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wie z. B. durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörung oder Jetlag, durch die Verabreichung von 0,01 mg bis 75 mg der Verbindung pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag oder alternativ 0,5 mg bis 3,5 g pro Patient pro Tag wirksam behandelt werden. Schmerz kann durch die Verabreichung von 0,01 mg bis 125 mg der Verbindung pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag oder alternativ 0,5 mg bis 5,5 g pro Patient pro Tag wirksam behandelt werden. Ferner ist zu verstehen, dass die mGluR5-inhibierenden Verbindungen dieser Erfindung in prophylaktisch wirksamen Dosismengen verabreicht werden können, um die oben genannten Zustände zu verhindern.

**[0019]** Die Menge an Wirkstoff, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosisform zu erzeugen, wird in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und der speziellen Verabreichungsweise variieren. Zum Beispiel kann eine zur oralen Verabreichung an Menschen gedachte Formulierung zweckmäßig 0,5 mg bis 5 g Wirkstoff enthalten, compoundiert mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge an Trägermaterial, die von 5 bis 95 Prozent der Gesamtzusammensetzung variieren kann. Einheitsdosisformen werden im Allgemeinen zwischen 1 mg und 1000 mg des Wirkstoffs enthalten, typischerweise 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg oder 1000 mg.

**[0020]** Es ist jedoch zu verstehen, dass die spezielle Dosismenge für einen speziellen Patienten von einer Reihe von Faktoren abhängt, wie u. a. vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, Verabreichungszeit, Verabreichungsweg, Ausscheidungsrate, Arzneistoffkombination

und von der Schwere der speziellen Krankheit, für die eine Therapie durchgeführt wird.

**[0021]** In der Praxis können die Verbindungen nach Anspruch 1 oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon als der Wirkstoff in inniger Vermischung mit einem pharmazeutischen Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine große Vielfalt von Formen einnehmen, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung erwünschten Präparatform, z. B. oral oder parenteral (einschließlich intravenös). Somit können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung als getrennte Einheiten dargestellt werden, die sich zur oralen Verabreichung eignen, wie z. B. als Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen als Pulver, als Granulate, als Lösung, als Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, als nichtwässrige Flüssigkeit, als Öl-in-Wasser-Emulsion oder als Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion dargestellt werden. Zusätzlich zu den oben angegebenen üblichen Dosisformen kann/können die Verbindung dieser Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon durch Mittel zur gesteuerten Freisetzung und/oder Vorrichtungen zur gesteuerten Abgabe verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können durch beliebige pharmazeutische Verfahren hergestellt werden. Im Allgemeinen umfassen solche Verfahren einen Schritt, bei dem der Wirkstoff mit dem Träger, der ein oder mehrere notwendige Bestandteile enthält, zusammengebracht wird. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und inniges Vermischen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern oder feinteiligen festen Trägern oder bei dem hergestellt. Aus dem Produkt kann dann zweckmäßigerweise die erwünschte Darreichungsform gebildet werden.

**[0022]** Somit können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine Verbindung dieser Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten. Die Verbindungen dieser Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon können auch in pharmazeutischen Zusammensetzungen in Kombination mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Wirkstoffen enthalten sein.

**[0023]** Der eingesetzte pharmazeutische Träger kann zum Beispiel ein Feststoff, eine Flüssigkeit oder ein Gas sein. Beispiele für feste Träger sind u. a. Lactose, Porzellanerde, Saccharose, Talk, Gelatine, Agar, Pektin, Akaziengummi, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispiele für flüssige Träger sind Zuckersirup, Erdnussöl, Olivenöl und Wasser. Beispiele für gasförmige Träger sind u. a. Kohlendioxid und Stickstoff.

**[0024]** Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für eine orale Dosisform kann ein beliebiges zweckmäßiges pharmazeutisches Mittel eingesetzt werden. Zum Beispiel können Wasser, Glycole, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbmittel verwendet werden, um orale Flüssigpräparate, wie z. B. Suspensionen, Elixiere und Lösungen, zu bilden; während Träger wie Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granuliermittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel verwendet werden können, um orale feste Präparate wie Pulver, Kapseln und Tabletten herzustellen. Aufgrund der einfachen Verabreichung sind Tabletten und Kapseln die bevorzugten oralen Dosiseinheiten, wobei feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Gegebenenfalls können Tabletten durch wässrige oder nichtwässrige Standardverfahren überzogen werden.

**[0025]** Eine Tablette, die die Zusammensetzung dieser Erfindung enthält, kann durch Pressen oder Formen gegebenenfalls mit ein oder mehreren hinzugefügten Bestandteilen oder Hilfsstoffen hergestellt werden. Pressstabletten können durch Pressen des Wirkstoffes in frei fließender Form, wie z. B. Pulver oder Granulate, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder Dispersionsmittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Formtabletten können durch Formen einer Mischung aus der pulverförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Jede Tablette enthält vorzugsweise 0,1 mg bis 500 mg des Wirkstoffs, und jede Stärkemassekapsel oder Kapsel enthält vorzugsweise 0,1 mg bis 500 mg des Wirkstoffs. Somit enthält eine Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel zweckmäßigerweise 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg oder 500 mg des Wirkstoffs, wobei eine oder zwei Tabletten, Stärkemassekapseln oder Kapseln ein-, zwei- oder dreimal pro Tag eingenommen werden.

**[0026]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die sich zur parenteralen Verabreichung eignen, können als Lösungen oder Suspensionen der Wirkverbindungen in Wasser hergestellt werden. Ein geeignetes oberflächenaktives Mittel kann enthalten sein, wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglycolen und Mischungen davon in Ölen hergestellt werden. Ferner kann ein Konservierungsmittel enthalten sein, um einen schädlichen Mikroorganismenwuchs zu verhindern.

**[0027]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die sich zur Injektionsanwendung eignen, sind u. a. sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen in Form von sterilen Pulvern zur unvorbereiteten Herstellung solcher sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen vorliegen. In allen Fällen muss die fertige injizierbare Form steril und für eine leichte Injizierbarkeit ausreichend flüssig sein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen müssen unter den Herstellungs- und Lagerbedingungen ausreichend stabil sein, daher sollten sie vorzugsweise gegen die kontaminierende Wirkung von Mikroorganismen, wie z. B. Bakterien und Pilze, geschützt sein. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionsmittel sein, das zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z. B. Glycerin, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol), Pflanzenöle und geeignete Mischungen davon enthält.

**[0028]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in einer zur topischen Verwendung geeigneten Form vorliegen, zum Beispiel als ein Aerosol, eine Creme, eine Salbe, eine Lotion, ein Staubpulver oder dergleichen. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen in einer zur Verwendung in transdermalen Vorrichtungen geeigneten Form vorliegen. Diese Formulierungen können unter Verwendung einer Verbindung dieser Erfindung oder von pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon mittels herkömmlicher Herstellungsverfahren hergestellt werden. Als Beispiel wird eine Creme oder Salbe durch Vermischen von hydrophilem Material und Wasser zusammen mit 5 Gew.-% bis 10 Gew.-% der Verbindung hergestellt, um eine Creme oder Salbe mit einer erwünschten Konsistenz zu erzeugen.

**[0029]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können in einer zur rektalen Verabreichung geeigneten Form vorliegen, bei der der Träger ein Feststoff ist. Vorzugsweise bildet die Mischung Einheitsdosis-Zäpfchen. Geeignete Träger sind u. a. Kakaobutter und andere üblicherweise im Fach verwendete Materialien. Die Zäpfchen können zweckmäßigerweise gebildet werden, indem zunächst die Zusammensetzung mit dem/den erweichten oder geschmolzenen Träger(n) vermischt wird, gefolgt von Abkühlen und der Ausformung in Formen.

**[0030]** Zusätzlich zu den oben genannten Trägerbestandteilen können die oben beschriebenen pharmazeutischen Formulierungen gegebenenfalls u. a. ein oder mehrere zusätzliche Trägerbestandteile, wie z. B. Verdünnungsmittel, Puffer, Aromastoffe, Bindemittel, oberflächenaktive Mittel, Verdickungsmittel, Gleitmittel, Konserverungsmittel (einschließlich Antioxidationsmittel), enthalten. Ferner können andere Hilfsstoffe enthalten sein, um die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch zu machen. Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon enthalten, können auch in Pulver- oder Flüssigkonzentratform hergestellt werden.

**[0031]** Es wurde festgestellt, dass die Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung eine biologische Wirkung als mGluR5-Inhibitoren ausüben. Demgemäß ist ein weiterer Aspekt der Erfindung die Behandlung zum Beispiel von Schizophrenie, Angst, Panik, bipolarer Störung und Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wie z. B. durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörung oder Jetlag, Schmerz, Parkinson-Krankheit, kognitiver Dysfunktion, Epilepsie, Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch und Drogenentzug – Krankheiten, die durch Inhibierung von mGluR5 behandelbar sind – bei Säugern durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen dieser Erfindung. Die Bezeichnung "Säuger" umfasst Menschen sowie andere Tiere, wie zum Beispiel Hunde, Katzen, Pferde, Schweine und Rinder. Demgemäß ist zu verstehen, dass die Behandlung von Säugern, die keine Menschen sind, die Behandlung von Leiden ist, welche mit denen der oben angegebenen Beispiele korrelieren, welche menschliche Leiden sind.

**[0032]** Darüber hinaus kann, wie oben beschrieben, die Verbindung dieser Erfindung in Kombination mit anderen therapeutischen Verbindungen verwendet werden. Speziell können die Kombinationen aus der mGluR5-inhibierenden Verbindung dieser Erfindung vorteilhafterweise in Kombination mit i) Opiat-Agonisten oder -Antagonisten, ii) Calciumkanal-Antagonisten, iii) 5HT-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten, iv) Natriumkanal-Antagonisten, v) NMDA-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten, vi) COX-2-selektiven Inhibitoren, vii) NK1-Antagonisten, viii) nichtsteroidalen Antiphlogistika ("NSAID"), ix) GABA-A-Rezeptor-Modulatoren, x) Dopamin-Agonisten oder -Antagonisten, xi) selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren ("SSRI") und/oder selektiven Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren ("SSNRI"), xii) tricyclischen Antidepressiva, xiv) Norepinephrinmodulatoren, xv) L-DOPA, xvi) Buspiron, xvii) Lithium, xviii) Valproat, xix) Neurontin (Gabapentin), xx) Olanzapin, xxi) Nikotin-Agonisten oder -Antagonisten, einschließlich Nicotin, xxii) Muskarin-Agonisten oder -Antagonisten, xxiii) Heroinersatzstoffen, wie z. B. Methadon, Levo-alpha-acetylmethadol, Buprenorphin und Naltrexon, und xxiv) Disulfiram und Acamprosat verwendet werden.

**[0033]** Die hierin verwendeten Abkürzungen haben die folgenden, in der Tabelle angegebenen Bedeutungen. Die nicht in der nachstehenden Tabelle angegebenen Abkürzungen haben die üblicherweise verwendeten Be-

deutungen, sofern nichts anderes speziell angegeben ist.

Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitril)
BINAP	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
CAMP	Cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
GST	Glutathiontransferase
HMDS	Hexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m-CPBA	meta-Chlorperbenzoësäure
MMPP	Monoperoxyphthalsäure
MPPM	Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz 6H <sub>2</sub> O
MS	Methansulfonyl = Mesyl = SO <sub>2</sub> Me
MsO	Methansulfonat = Mesylat
NBS	N-Bromsuccinimid
NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
o-Tol	ortho-Tolyl
OXONE®	2KHSO <sub>5</sub> ·KHSO <sub>4</sub> ·K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
PCC	Pyridiniumchlorchromat
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0)
PDC	Pyridiniumdichromat
PDE	Phosphodiesterase
Ph	Phenyl
Phe	Benzoldiyl
PMB	para-Methoxybenzyl
Pye	Pyridindiyyl
RT	Raumtemperatur
Rac.	Racemisch
SAM	Aminosulfonyl oder Sulfonamid oder SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethoxy
SPA	Szintillations-Nachbarschafts-Assay
TRAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
Th	2- oder 3-Thienyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran

Thi	Thiophendiyyl
DC	Dünnschichtchromatographie
TMS-CN	Trimethylsilylcyanid
TMSI	Trimethylsilyliodid
Tz	1H-(oder 2H)-Tetrazol-5-yl
XANTPHOS	4,5-Bisdiphenylphosphanyl-9,9-dimethyl-9H-xanthen
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Allyl

## ALKYLGRUPPENABKÜRZUNGEN

## [0034]

Me =	Methyl
Et =	Ethyl
n-Pr =	Normal-Propyl
i-Pr =	Isopropyl
n-Bu =	Normal-Butyl
i-Bu =	Isobutyl
s-Bu =	Sekundär-Butyl
t-Bu =	Tert.-Butyl
c-Pr =	Cyclopropyl
c-Bu =	Cyclobutyl
c-Pen =	Cyclopentyl
c-Hex =	Cyclohexyl

## TESTS, DIE DIE BIOLOGISCHE WIRKUNG ZEIGEN

[0035] Die Verbindungen dieser Erfindung wurden gegen den stabil in Maus-Fibroblasten-Ltk<sup>-</sup>-Zellen (die hmGluR5a/L38-20-Zelllinie) exprimierten hmGluR5a-Rezeptor getestet und die Wirkung durch [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-Änderungen erfasst, welche unter Verwendung des Ca<sup>2+</sup>-sensitiven Fluoreszenzfarbstoffs Fura-2 gemessen wurden. InsP-Tests wurden in Maus-Fibroblasten-Ltk<sup>-</sup>-Zellen (LM5a-Zelllinie), die hmGluR5a stabil exprimieren, durchgeführt. Die in der Internationalen Patentveröffentlichung WO 0116121 beschriebenen Tests können angewandt werden.

## Calcium-Flux-Test

[0036] Die Wirkung von Verbindungen wurde gegen den stabil in Maus-Fibroblasten-Ltk<sup>-</sup>-Zellen (die hmGluR5a/L38-Zelllinie) exprimierten hmGluR5a-Rezeptor getestet. Siehe allgemein Daggett et al., *Neuropharmacology* 34: 871-886 (1995). die Rezeptorwirkung wurde durch Änderungen von intrazellulärem ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) gemessen, wobei der calciumsensitive Fluoreszenzfarbstoff Fura-2 verwendet wurde. Die hmGluR5a/L38-20-Zellen wurden auf 96-Well-Platten ausplattiert und 1 Stunde mit 3 μM Fura-2 behandelt. Nicht eingebauter Farbstoff wurde von den Zellen abgewaschen und die Zellplatte in einen 96-Kanal-Fluorimeter (SIBIA-SAIC, La Jolla, CA) überführt, der in einem vollautomatischen Plattenbehandlungs- und Flüssigkeitszufuhrsystem integriert ist. Die Zellen wurden mit einer Xenon-Quelle, die mit optischen Filtern kombiniert war, bei 350 und 385 nm angeregt. Das emittierte Licht wurde durch einen dichroitischen Spiegel und ein 510-nm-Interferenzfilter gesammelt und auf eine gekühlte CCD-Kamera (Princeton Instruments) geleitet. Bildpaare wurden etwa alle 1 s eingefangen und nach Abzug des Hintergrunds Verhältnisbilder erzeugt. Nach einer Grundlinienablesung von 20 s wurde eine EC<sub>80</sub>-Konzentration an Glutamat (10 μM) zu der Vertiefung zugegeben und die Reaktion weitere 60 s untersucht. Der durch Glutamat hervorgerufene [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-Anstieg in Gegenwart der Screening-Verbindung wurde mit der Reaktion auf Glutamat alleine (die positive Kontrolle) verglichen.

## Phosphatidylinositolhydrolyse(PI)-Tests

[0037] Inositolphosphatests wurden wie von Berridge et al. [Berridge et al., *Biochem. J.* 206: 587-5950

(1982), und Nakajima et al., J. Biol. Chem. 267: 2437-2442 (1992)] beschrieben mit geringfügigen Modifizierungen durchgeführt. Maus-Fibroblasten-Ltk-Zellen, die menschlichen hmGluR5 exprimieren, (hmGluR5/L38-20-Zellen) wurden in 24-Well-Platten mit einer Dichte von  $8 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung gegeben. Ein  $\mu\text{Ci}$  [ $^3\text{H}$ ]-Inositol (Amersham PT6-271; Arlington Heights, Ill.; spezifische Aktivität = 17,7 Ci/mmol) wurde zu jeder Vertiefung zugegeben und 16 Stunden bei 37°C inkubiert. Die Zellen wurden zwei Mal gewaschen und 45 Minuten in 0,5 ml Hepes-gepuffertem Standard-Kochsalzpuffer (HBS; 125 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,62 mM MgSO<sub>4</sub>, 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 mM HEPES, 6 mM Glucose, pH 7,4) inkubiert. Die Zellen wurden mit HBS, der 10 mM LiCl enthielt, gewaschen, und 400  $\mu\text{l}$  Puffer wurden zu jeder Vertiefung zugegeben. Die Zellen wurden 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Für den Test wurden 50  $\mu\text{l}$  10X-Verbindungen, die bei der Durchführung dieser Erfindung verwendet wurden (hergestellt in HBS/LiCl (100 mM)) zugegeben und 10 Minuten inkubiert. Die Zellen wurden durch Zugabe von 10  $\mu\text{M}$  Glutamat aktiviert, und man ließ die Platten 1 Stunde bei 37°C stehen. Die Inkubationen wurden durch Zugabe von 1 ml eiskaltem Methanol zu jeder Vertiefung terminiert. Um Inositolphosphate (IPs) zu isolieren, wurden die Zellen aus den Vertiefungen gekratzt und in nummerierte Reagenzgläser aus Glas gegeben. Ein ml Chloroform wurde zu jedem Reagenzglas zugegeben, die Reagenzgläser wurden vermischt und die Phasen durch Zentrifugation getrennt. Die IPs wurden auf Dowex-Anionenaustauschsäulen (AG 1-X8 100–200 Mesh-Formiat-Form) getrennt. Die obere wässrige Schicht (750  $\mu\text{l}$ ) wurde zu den Dowex-Säulen gegeben und die Säulen mit 3 ml destilliertem Wasser eluiert. Die Elutionsmittel wurden verworfen und die Säulen mit 10 ml 60 mM Ammoniumformiat/5 mM Borax gewaschen, welches ebenfalls als Abfall verworfen wurde. Schließlich wurden die Säulen mit 4 ml 800 mM Ammoniumformiat/0,1 M Ameisensäure eluiert und die Proben in Szintillationsrörchen gesammelt. Zu jedem Rörchen wurde Szintillationsmittel zugegeben und die Rörchen geschüttelt und nach 2 Stunden in einem Szintillationszähler gezählt. Die Phosphatidylinositolhydrolyse in mit bestimmten beispielhaften Verbindungen behandelten Zellen wurde mit der Phosphatidylinositolhydrolyse in mit dem Agonisten alleine in Abwesenheit von Verbindung behandelten Zellen verglichen.

**[0038]** Die Verbindungen dieser Erfindung besitzen eine mGluR5-Inhibitor-Wirkung, die sich als IC<sub>50</sub>-Wert von weniger als 10  $\mu\text{M}$  und/oder einer Inhibierung von > 30% bei einer Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  im Calcium-Flux-Test oder eine Inhibierung von > 50% bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  im PI-Test zeigt. Vorzugsweise sollten die Verbindungen IC<sub>50</sub>-Werte von weniger als 1  $\mu\text{M}$  im Calcium-Flux-Test und IC<sub>50</sub>-Werte von weniger als 10  $\mu\text{M}$  im PI-Test besitzen. Besonders bevorzugt sollten die Verbindungen IC<sub>50</sub>-Werte von weniger als 100 nM im Calcium-Flux-Test und IC<sub>50</sub>-Werte von weniger als 1  $\mu\text{M}$  im PI-Test besitzen.

**[0039]** Die Beispiele 1–92 weisen eine mGluR5-Inhibitorwirkung auf, die sich als IC<sub>50</sub>-Werte von weniger als 10  $\mu\text{M}$  und/oder eine Inhibierung von > 30% bei einer Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  im Calcium-Flux-Test und/oder eine Inhibierung von > 50% bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  im PI-Test zeigt.

**[0040]** Die Beispiele 93–281 weisen eine mGluR5-Inhibitorwirkung von < 30% bei einer Konzentration von 3  $\mu\text{M}$  im Calcium-Flux-Test und/oder eine Inhibierung von < 50% bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  im PI-Test auf.

**[0041]** Sofern nicht speziell anders angegeben, wurden die experimentellen Verfahren unter den folgenden Bedingungen durchgeführt. Alle Vorgänge wurden bei Raum- oder Umgebungstemperatur durchgeführt – d. h. bei einer Temperatur im Bereich von 18–25°C. Das Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte mit einem Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck (600–4000 Pascal: 4,5–30 mm Hg) bei einer Badtemperatur von bis zu 60°C. Der Verlauf der Reaktionen wurde durch Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt, und die Reaktionszeiten sind nur zur Veranschaulichung angegeben. Schmelzpunkte sind unkorrigiert, und "Zers." bedeutet Zersetzung. Die angegebenen Schmelzpunkte sind diejenigen, die für die wie beschrieben hergestellten Materialien erhalten wurden. Polymorphie kann zur Isolierung von Materialien mit unterschiedlichen Schmelzpunkten bei manchen Herstellungen führen. Die Struktur und Reinheit aller Endprodukte wurde durch wenigstens eines der folgenden Verfahren sichergestellt: DC, Massenspektrometrie, magnetische Kernresonanz(NMR)-Spektroskopie oder mikroanalytische Daten. Wenn sie angegeben sind, dienen die Ausbeuten nur zur Veranschaulichung. Wenn sie angegeben sind, liegen die NMR-Daten in Form von delta( $\delta$ )-Werten für die Haupt-Diagnoseprotonen vor, angegeben in Teilen pro Millionen Teile (ppm), bezogen auf Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard, ermittelt bei 300 MHz, 400 MHz oder 500 MHz mit dem angegebenen Lösungsmittel. Herkömmliche Abkürzungen, die für die Signalform verwendet werden, sind: s. Singulett, d. Dublett, t. Triplet, m. Multiplett, br. breit, usw. Ferner bedeutet "Ar" ein aromatisches Signal. Die chemischen Symbole haben ihre üblichen Bedeutungen; die folgenden Abkürzungen werden ebenfalls verwendet: Vol. (Volumen), Gew. (Gewicht), Sdp. (Siedepunkt), Schmp. (Schmelzpunkt), l (Liter), ml (Milliliter), g (Gramm), mg (Milligramm), mol (Mol), mmol (Millimol), Äquiv. (Äquivalent(e)).

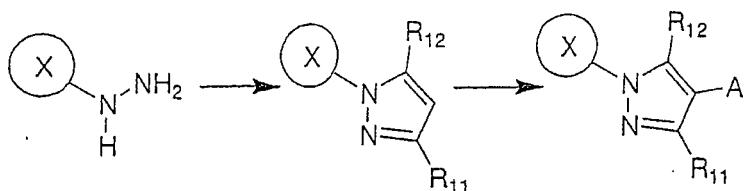
## Syntheseverfahren

**[0042]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gemäß den folgenden Verfahren hergestellt werden. Die Substituenten sind die gleichen wie in Formel I, außer wenn sie anders definiert sind.

**[0043]** Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Verfahren zur Herstellung von wie oben beschriebenen heteroarylsubstituierten Pyrazolverbindungen zur Verfügung gestellt. Zum Beispiel können viele der oben beschriebenen heterocyclischen Verbindungen durch Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Verfahren der synthetischen Chemie hergestellt werden (siehe Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky, A. R. und Rees, C. W. Hrsg., Pergamon Press, Oxford, 1984), wobei von einem heteroarylsubstituierten Pyrazol der Formel (I) ausgegangen wird.

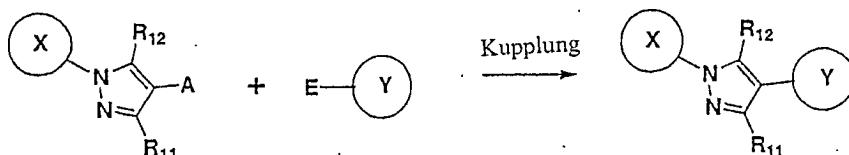
**[0044]** In den Schemata 1 bis 9 sind X und Y wie oben definiert. Andere Variablen sind dem Fachmann durch den Zusammenhang, in dem sie verwendet werden, bekannt.

Schema 1



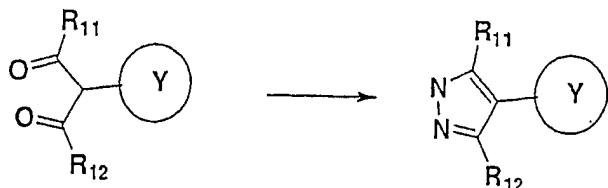
**[0045]** So wird in Schema 1 ein Ringsystem X, das einen Hydrazinrest enthält (hergestellt durch Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Syntheseverfahren), mit 1,3-Dicarbonyl oder dessen Äquivalent in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. EtOH, THF, DME, DMF) bei einer Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C etwa 1 bis 18 Stunden umgesetzt, um ein substituiertes Pyrazol zu ergeben (siehe zum Beispiel Sugiyarto, K. H.; Goodwin, H. A., Aust. J. Chem. 1988, 41, 1645-1664). Die 4-Position des Pyrazols wird wiederum mit einer funktionellen Gruppe A derivatisiert, die eine metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion eingehen kann, wie z. B. mit einem Halogen oder Trifluormethansulfonat. Zum Beispiel kann die Gruppe A ein Bromidrest sein, der unter Verwendung von molekularem Brom unter sauren Bedingungen erzeugt werden kann (siehe zum Beispiel Khan, M. A.; Pinto, A. A. A., J. Heterocycl. Chem. 1981, 18, 9-14). Das derivatisierte Pyrazol wird wiederum mit einem Rest Y unter metallkatalysierten Kreuzkupplungsbedingungen umgesetzt (Schema 2).

Schema 2



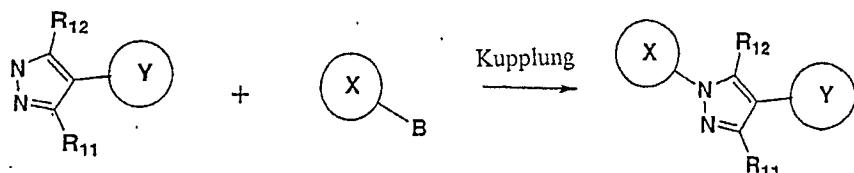
**[0046]** E ist eine metallische oder Metalloid-Spezies, wie z. B.  $\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Li}$ ,  $\text{MgHal}$ ,  $\text{SnR}_3$ ,  $\text{ZnHal}$ ,  $\text{SiR}_3$  und der gleichen, die eine metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion eingehen kann. Die Kupplung kann durch einen homogenen Katalysator, wie z. B.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , oder durch einen heterogenen Katalysator, wie z. B.  $\text{Pd}$  auf Kohle, in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, DME, Toluol, MeCN, DMF,  $\text{H}_2\text{O}$ ) gefördert werden. Typischerweise wird auch eine Base, wie z. B.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ , in der Reaktionsmischung vorliegen. Andere Promotoren können ebenfalls verwendet werden, wie z. B.  $\text{CsF}$ . Man lässt die Kupplungsreaktion typischerweise ablaufen, indem man die Reaktionstemperatur langsam innerhalb eines Zeitraums von mehreren Stunden von etwa 0°C bis auf Umgebungstemperatur ansteigen lässt. Die resultierende Reaktionsmischung wird dann bei Umgebungstemperatur gehalten oder auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für einen Zeitraum im Bereich von etwa 4 bis 48 Stunden bei einer geeigneten Temperatur gehalten, wobei etwa 18 Stunden typischerweise ausreichen (siehe zum Beispiel Miyaura, N; Suzuki, A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483). Das Produkt aus der Reaktion kann durch Standardverfahren isoliert und gereinigt werden, wie z. B. durch Lösungsmittlextraktion, Chromatographie, Kristallisation, Destillation.

Schema 3



**[0047]** So wird eine 1,3-Dicarbonylverbindung, die in der 2-Position mit einem Rest Y substituiert ist (hergestellt durch Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Verfahren der synthetischen Chemie), bei einer Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C etwa 1 bis 18 Stunden lang mit Hydrazin in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. EtOH, THF, DME, DMF) kondensiert, um ein substituiertes Pyrazol zu ergeben (siehe zum Beispiel Brown, D. J.; Cowden, W. B.; Grigg, G. W.; Kavulak, D., Aust. J. Chem., 1980, 33, 2291-2298).

Schema 4

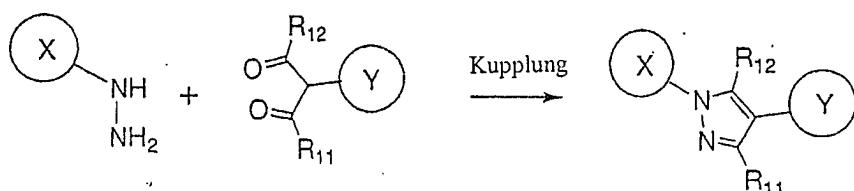


**[0048]** Wie in Schema 4 gezeigt, kann das Pyrazol dann mit einer Spezies X, die mit einer Gruppe B substituiert ist, gekuppelt werden. B kann eine Metalloid-Spezies sein, wie z. B. B(OR)<sub>2</sub>, BiLn und dergleichen, und die Reaktion kann mit stöchiometrischen oder katalytischen Mengen Metallsalzen, wie z. B. Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cul oder CuOTf, gefördert werden. Typischerweise wird auch eine Base (z. B. Pyridin, NEt<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) vorhanden sein und die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DCM, THF, DME, Toluol, MeCN, DMF, H<sub>2</sub>O) durchgeführt werden. Zusätzlich können Molekularsiebe als Co-Katalysator verwendet werden.

**[0049]** Alternativ kann B ein Halogen oder eine andere funktionelle Gruppe sein, die in der Lage ist, eine metallkatalysierte N-Arylierungs-Kreuzkupplungsreaktion einzugehen. In diesem Fall können auch zusätzliche Promotoren, wie z. B. 1,10-Phanthalin und Dibenzylidenaceton, zu der Reaktionsmischung zugegeben werden. Die Kreuzkupplungsreaktion kann bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden oder auf eine Temperatur irgendwo zwischen etwa 30°C und 150°C erhitzt werden. Die resultierende Reaktionsmischung wird anschließend für eine Zeit im Bereich von etwa 4 bis 72 Stunden, wobei 18 Stunden typischerweise ausreichend sind, bei einer geeigneten Temperatur gehalten (siehe zum Beispiel Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Cham, D. M. T.; Combs, A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944 und Kiyomori, A.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2657-2660). Das Reaktionsprodukt kann auch mit Hilfe von Standardverfahren, wie z. B. Lösungsmittelextraktion, Chromatographie, Kristallisation, Destillation, isoliert und gereinigt werden.

**[0050]** Wenn B eine gute Aryl-Abgangsgruppe ist, wie z. B. F, und X einen Elektronenmangel besitzt oder ein oder mehrere elektronenziehende Substituenten (z. B. NO<sub>2</sub>, CN) besitzt, kann die Kupplungsreaktion thermisch in einem Temperaturbereich von etwa 60°C bis etwa 250°C durchgeführt werden. Typischerweise wird diese Reaktion in Gegenwart einer Base (z. B. Pyridin, NEt<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. DMSO, DMF, DMA, H<sub>2</sub>O, durchgeführt und dauert etwa 1 Stunde bis etwa 72 Stunden, wobei 18 Stunden typischerweise ausreichend sind (siehe zum Beispiel Russel, S. S.; Jahangir: Synth. Commun. 1994, 24, 123-130).

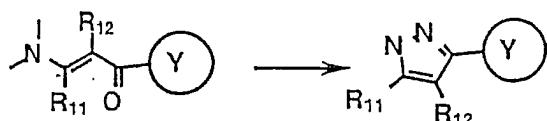
Schema 5



**[0051]** So wird eine 1,3-Dicarbonylverbindung, die in der 2-Position mit einem Rest Y substituiert ist (herge-

stellt durch Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Verfahren der synthetischen Chemie (siehe z. B. Fox, J. F.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370)), mit einer Spezies X, die mit einer hydrazinfunktionellen Gruppe substituiert ist, in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. EtOH, THF, DME, DMF, H<sub>2</sub>O) bei einer Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C etwa 1 bis etwa 24 Stunden lang kondensiert, um ein substituiertes Pyrazol zu ergeben (siehe zum Beispiel Pawar, R. A.; Heterocycles, 1984, 21, 568).

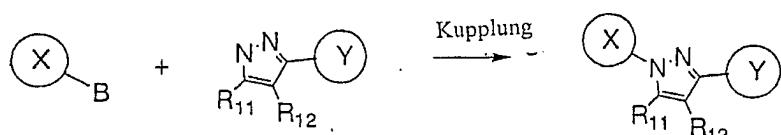
Schema 6



**[0052]** So wird eine Spezies Y, die mit einem 3-dimethylamino-2,3-ungesättigten Keton substituiert ist, durch Anwendung von den Fachleuten gut bekannten Verfahren der synthetischen Chemie (siehe zum Beispiel Keppe, V.; Kocevar, M.; Polanc, S. J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1707-1710) hergestellt. Die homologisierte Amidspezies wird mit Hydrazin in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. EtOH, THF, DME, DMF, H<sub>2</sub>O) etwa 1 Stunde bis etwa 24 Stunden lang auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C erwärmt, um ein mit Y substituiertes Pyrazol zu bilden (siehe zum Beispiel Wang, F.; Schwabacher, A. W. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4779-4782).

**[0053]** Wie in Schema 7 gezeigt, kann das Pyrazol dann mit einem mit einer funktionellen Gruppe B substituierten Ringsystem X gekuppelt werden.

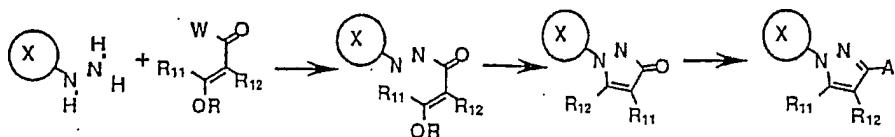
Schema 7



**[0054]** B kann eine Metalloid-Spezies sein, wie z. B. B(OR)<sub>2</sub>, BiLn und dergleichen, und die Reaktion kann mit stöchiometrischen oder katalytischen Metallsalzen, wie z. B. Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cul oder CuOTf gefördert werden. Typischerweise wird auch eine Base (z. B. Pyridin, NEt<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) vorliegen und die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel z. B. DCM, THF, DME, MeCN, DMF, H<sub>2</sub>O) durchgeführt werden. Ferner können Molekularsiebe als Co-Katalysator verwendet werden. Alternativ kann B ein Halogen oder eine andere funktionelle Gruppe sein, die in der Lage ist, eine metallkatalysierte N-Arylierungs-Kreuzkupplungsreaktion einzugehen. In diesem Fall können auch zusätzliche Promotoren, wie z. B. 1,10-Phenanthrolen und Dibenzylidenaceton, zu der Reaktionsmischung zugegeben werden. Die Kreuzkupplungsreaktion kann bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden oder auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C erhitzt werden. Die Reaktionsmischung wird anschließend für eine Zeit im Bereich von etwa 4 bis 72 Stunden, wobei 18 Stunden typischerweise ausreichend sind, bei einer geeigneten Temperatur gehalten (siehe zum Beispiel Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Sauborn, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Cham, D. M. T.; Combs, A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944 und Kiyomori, A.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2657-2660). Das Produkt aus der Reaktion kann durch Anwendung von Standardverfahren, wie z. B. Lösungsmittelextraktion, Chromatographie, Kristallisation, Destillation, isoliert und gereinigt werden.

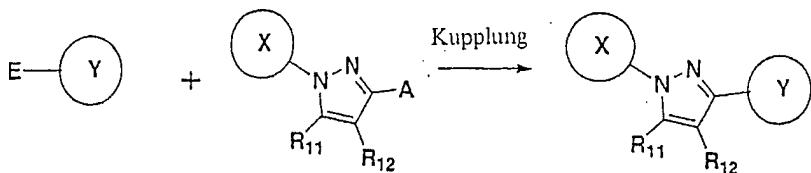
**[0055]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann, wenn B eine gute Aryl-Abgangsgruppe ist, wie z. B. F, und X einen Elektronenmangel besitzt oder ein oder mehrere elektronenziehende Substituenten (z. B. NO<sub>2</sub>, CN) besitzt, die Kupplungsreaktion thermisch in einem Temperaturbereich von etwa 60°C bis etwa 250°C durchgeführt werden. Typischerweise wird diese Reaktion in Gegenwart einer Base (z. B. Pyridin, NEt<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. DMSO, DMF, DMA, H<sub>2</sub>O, durchgeführt und dauert etwa 1 Stunde bis etwa 72 Stunden, wobei 18 Stunden typischerweise ausreichend sind (siehe zum Beispiel Russel, S. S.; Jahangir: Synth. Commun. 1994, 24, 123-130).

Schema 8



**[0056]** So wird der mit einer hydrazinfunktionellen Gruppe substituierte Rest X (hergestellt durch Anwendung von im Stand der Technik gut bekannten Verfahren der synthetischen Chemie) mit einem aktivierten Acyleno-etherrest in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, DME, DMF, Et<sub>2</sub>O) umgesetzt, um ein anhängendes Enolhydrazid zu bilden. In Schema 8 kann die Abgangsgruppe W Halogen, OR, SR sein, oder, falls W = OH, wird die Reaktion unter Anwendung typischer Peptidkupplungsbedingungen (z. B. durch Verwendung von EDC), die den Fachleuten gut bekannt sind, bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und 100°C für etwa 1 Stunde bis 18 Stunden bewirkt. Unter sauren Bedingungen cyclisiert das anhängende Enolhydrazid und bildet das entsprechende Pyrazolidon (siehe zum Beispiel Shi, G.; Wang, Q.; Schlosser, M. Tetrahedron 1996, 52, 4403-4410). Dies wird dann in ein anhängendes Pyrazol, das in der 3-Position mit einer Gruppe A substituiert ist, umgewandelt, wobei A eine funktionelle Gruppe ist, die eine metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion eingehen kann. Zum Beispiel kann A Trifluormethansulfonat, Halogen, Acyloxy, Alkyl- oder Arylsulfonat, Alkyl- oder Arylsulfinat, Alkyl- oder Arylsulfid, Phosphat, Phosphinat sein.

Schema 9



**[0057]** Wie in Schema 9 gezeigt, kann das Pyrazol aus Schema 8 mit einem Ringsystem Y, das mit einer Gruppe E substituiert ist, wobei E eine metallische oder Metalloid-Spezies ist, wie z. B. B(OR)<sub>2</sub>, Li, MgHal, SnR<sub>3</sub>, ZnHal, SiR<sub>3</sub> und dergleichen, die eine metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion eingehen kann, gekuppelt werden. Die Kupplung kann durch einen homogenen Katalysator, wie z. B. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, oder durch einen heterogenen Katalysator, wie z. B. Pd auf Kohle, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. THF, DME, MeCN, DMF, H<sub>2</sub>O, gefördert werden. Typischerweise wird auch eine Base (z. B. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>) in der Reaktionsmischung vorliegen. Andere Promotoren können ebenfalls verwendet werden, wie z. B. CsF. Man lässt die Kupplungsreaktion typischerweise ablaufen, indem man die Reaktionstemperatur langsam innerhalb eines Zeitraums von mehreren Stunden von etwa 0°C bis auf Umgebungstemperatur ansteigen lässt. Die Reaktionsmischung wird dann bei Umgebungstemperatur gehalten oder auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 150°C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für einen Zeitraum im Bereich von etwa 4 bis 48 Stunden bei einer geeigneten Temperatur gehalten, wobei etwa 18 Stunden typischerweise ausreichen. Das Produkt aus der Reaktion kann durch Standardverfahren isoliert und gereinigt werden, wie z. B. durch Lösungsmittelextraktion, Cluomatographie, Kristallisation, Destillation (siehe zum Beispiel Miyaura, N; Suzuki, A., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483).

**[0058]** Darüber hinaus können viele der oben beschriebenen heterocyclischen Verbindungen durch Anwendung anderer Verfahren der synthetischen Chemie, die im Stand der Technik gut bekannt sind, hergestellt werden (siehe Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky, A. R. und Rees, C. W. Hrsg., Pergamon Press, Oxford, 1984, und darin zitierte Druckschriften).

## VERBINDUNG 1

## Synthese von 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin

**[0059]** 2-(2-Pyridyl)malondialdehyd (7,8 g, 52 mmol) und Hydrazinhydrat (3,7 ml) wurden 18 Stunden in Ethanol (75 ml) auf 75°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur und dem Einengen im Vakuum ergab die Umkristallisation aus EtOAc/Hexan 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin als goldene Kristalle. MP = 136°C. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 6,48-8,51 (1H, m), 8,30 (1H, br. s), 8,07 (1H, br. s), 7,74 (1H, ddd), 7,68 (1H, d), 7,15 (1H, ddd). MS (ESI) 146 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 1

## Synthese von 3-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

**[0060]** Zu 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin (292 mg, 2 mmol), 3-Cyanoboronsäure (590 mg, 4 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (547 mg, 3 mmol) und Pyridin (0,32 ml, 4 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wurden 0,5 g 4Å-Molekularsiebe zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Atmosphärenbedingungen 48 Stunden gerührt, wonach sie durch Celite filtriert und mit Dichlormethan gewaschen wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel im Vakuum eingeengt und durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:1 bis 1:0) als Elutionsmittel gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben, der aus EtOH-H<sub>2</sub>O umkristallisiert wurde, um 3-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,63-8,64 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,14 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 7,75 (1H, ddd), 7,57-7,66 (3H, m), 7,21 (1H, ddd). MS (ESI) 247 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 2

## Synthese von 2-[1-(3-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

**[0061]** Zu 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin (292 mg, 2 mmol), 3-Fluorboronsäure (570 mg, 4 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (547 mg, 3 mmol) und Pyridin (0,32 ml, 4 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wurden 0,5 g 4Å-Molekularsiebe gegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Atmosphärenbedingungen 48 Stunden gerührt, wonach sie durch Celite filtriert und mit Dichlormethan gewaschen wurde. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf Kieselgel eingeengt und durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:1 bis 1:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 2-[1-(3-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,62-8,63 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,40 (1H, ddd), 7,55-7,59 (3H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,19 (1H, ddd), 7,01-7,05 (1H, m). MS (ESI) 240 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 3

## Synthese von 2-[1-(1-Naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

**[0062]** Zu 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin (292 mg, 2 mmol), 1-Naphthalinboronsäure (690 mg, 4 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (547 mg, 3 mmol) und Pyridin (0,32 ml, 4 mmol) in Dichlormethan (4 ml) wurden 0,5 g 4Å-Molekularsiebe gegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur unter Atmosphärenbedingungen 48 Stunden gerührt, wonach sie durch Celite filtriert und mit Dichlormethan gewaschen wurde. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf Kieselgel eingeengt und durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hex (2:8 bis 3:7) als Elutionsmittel gereinigt, um 2-[1-(1-Naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,63-8,65 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,94-7,99 (3H, m), 7,73 (1H, ddd), 7,53-7,64 (5H, m), 7,18 (1H, m). MS (ESI) 272 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 4

## Synthese von 2-(1-Pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin

**[0063]** 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin (292 mg, 2 mmol), 3-Brompyridin (0,23 ml, 2,4 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (50 mg, 0,1 mmol), Dibenzylidenacetone (24 mg, 0,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (780 mg, 2,4 mmol) und 1,10-Phenanthracin (360 mg, 2,4 mmol) in trockenem o-Xylol (1,5 ml) unter Ar (g) wurden 18 Stunden auf 115°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) und Dichlormethan (20 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung geschüttelt, die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Dichlormethan (2 × 20 ml) geschüttelt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zu einem braunen Öl eingeengt. Dieses wurde durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben, der durch HPLC weiter gereinigt wurde, um 2-(1-Pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 9,08 (1H, d), 8,58-8,64 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,12 (1H, ddd), 7,73 (1H, ddd), 7,56-7,59 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 7,19 (1H, ddd). MS (ESI) 223 (M+H)<sup>+</sup>.

## VERBINDUNG 2

## Synthese von 2-(1H-Pyrazol-1-yl)pyridin

**[0064]** 2-Hydrazinopyridin (7,6 g, 70 mmol), Malondialdehydbis(dimethylacetal) (11,5 ml, 70 mmol) und HCl (10 M, 7 ml) in EtOH (100 ml) wurden auf 75°C erwärmt. Nach 2 Stunden wurde die resultierende Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeengt, um einen braunen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde in H<sub>2</sub>O (100 ml) und EtOAc (100 ml) suspendiert und mit NaHCO<sub>3</sub> versetzt, bis keine weitere Trübung mehr stattfand. Die EtOAc-Schicht wurde anschließend abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3 × 100 ml) geschüttelt. Die vereinten organischen Schichten wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt, um 2-(1H-Pyrazol-1-yl)pyridin als ein braunes Öl zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (ESI) 147 (M+H)<sup>+</sup>.

## VERBINDUNG 3

## Synthese von 2-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)pyridin

**[0065]** Brom (10,8 ml, 210 mmol) in AcOH (50 ml) wurde vorsichtig zu einer Lösung von 2-(1H-Pyrazol-1-yl)pyridin (11 g, 70 mmol) in AcOH (100 ml) zugegeben, um einen braunen Niederschlag zu ergeben. Nach 3-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die resultierende Reaktionsmischung in Eis gegossen und mit gesättigtem wässrigem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> versetzt, bis die flüssige Phase klar wurde. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und aus EtOH:H<sub>2</sub>O umkristallisiert, um 2-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)pyridin als beige Kristalle zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,61 (1H, s), 8,42 (1H, br. s), 7,94-7,96 (1H, m), 7,84 (1H, ddd), 7,69 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m). MS (ESI) 225 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 5

## Synthese von 3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril

**[0066]** Eine Lösung von 2-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)pyridin (0,446 g, 2,0 mmol), 3-Cyanophenylboronsäure (0,302 g, 2,0 mmol), Kaliumcarbonat (0,552 g, 4,0 mmol) in einer Mischung aus Ethylenglycoldimethylether (20 ml) und Wasser (4 ml) wurde durch 15-minütiges Hindurchleiten von Argon entgast, dann mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg, 0,017 mmol) versetzt, und das Entgasen weitere 15 Minuten fortgesetzt. Die resultierende Lösung wurde 14 Stunden bei 70°C gerührt, wonach H<sub>2</sub>O (30 ml) zugegeben wurde, dann wurde mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, und die vereinten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der rohe Rückstand wurde auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (2:3) als Elutionsmittel chromatographiert, um einen weißen Feststoff zu ergeben, der aus EtOAc:Hexan umkristallisiert wurde, um 3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben. Schmp.: = 160-161°C. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H). MS (ESI) 247,1 (M<sup>+</sup>+H).

## BEISPIEL 6

## Synthese von 2-[4-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

**[0067]** Eine Lösung von 2-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)pyridin (0,669 g, 3 mmol), 3-Chlorphenylboronosäure (0,468 g, 3 mmol) und Kaliumcarbonat (0,828 g, 6 mmol) in einer Mischung aus Ethylenglycoldimethylether (20 ml) und H<sub>2</sub>O (4 ml) wurde durch 15-minütiges Hindurchleiten von Argon entgast, dann mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg, 0,017 mmol) versetzt, und das Entgasen weitere 15 Minuten fortgesetzt. Die Lösung wurde 14 Stunden bei 70°C gerührt, wonach H<sub>2</sub>O (30 ml) zugegeben wurde, dann wurde mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, und die vereinten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt und der rohe Rückstand auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert, um einen weißen Feststoff zu ergeben, der aus EtOAc:Hexan umkristallisiert wurde, um 2-[4-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin zu ergeben. Schmp.: = 110-111°C (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,83 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H). MS (ESI) 255,9 (M<sup>+</sup>+H).

## BEISPIEL 7

## Synthese von 2-[4-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

**[0068]** Eine Lösung von 2-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)pyridin (0,669 g, 3,0 mmol), 3-Methoxyphenylboronosäure (0,453 g, 3,0 mmol) und Kaliumcarbonat (0,828 g, 6,0 mmol) in einer Mischung aus Ethylenglycoldimethyl-ether (20 ml) und H<sub>2</sub>O (4 ml) wurde durch 15-minütiges Hindurchleiten von Argon entgast, dann mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg, 0,017 mmol) versetzt, und das Entgasen weitere 15 Minuten fortgesetzt. Die resultierende Lösung wurde 14 Stunden bei 70°C gerührt, wonach H<sub>2</sub>O (30 ml) zugegeben wurde, dann wurde mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, und die vereinten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt und der rohe Rückstand auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert, um einen weißen Feststoff zu ergeben, der aus EtOAc/Hexan gereinigt wurde, um 2-[4-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin zu ergeben. Schmp.: = 89–90°C. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,23–7,15 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) 252,1 (M<sup>+</sup>+H).

## VERBINDUNG 4

## Synthese von 2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin

**[0069]** 2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin (7,8 g) wurde gemäß dem Verfahren von Wang, F.; Schwabacher, A. W. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4779–4782, hergestellt.

## BEISPIEL 8

## Synthese von 3-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

**[0070]** 2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin (435 mg, 3 mmol), 3-Fluorbenzonitril (0,32 ml, 3 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830 mg, 6 mmol) wurden in DMF (10 ml) unter Ar (g) gelöst und 18 Stunden auf 145°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden H<sub>2</sub>O (40 ml) und EtOAc (40 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung geschüttelt, die EtOAc-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (2 × 30 ml) geschüttelt. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (3 × 40 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und auf Kieselgel eingeengt. Das Rohmaterial wurde durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, um einen Feststoff zu ergeben, der aus EtOAc-Hexan umkristallisiert wurde, um 3-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril als einen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,68–8,71 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,12–8,15 (1H, m), 8,02–8,06 (2H, m), 7,81 (1H, ddd), 7,60–7,62 (2H, m), 7,30 (1H, ddd), 7,20 (1H, d). MS (ESI) 247 (M<sup>+</sup>+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 9

## Synthese von 2-[1-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin

**[0071]** 2-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin (435 mg, 3 mmol), 3-Fluor-1-chlorbenzol (0,32 ml, 3 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830 mg, 6 mmol) wurden in DMF (10 ml) unter Ar (g) gelöst und 18 Stunden auf 145°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden H<sub>2</sub>O (40 ml) und EtOAc (40 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung geschüttelt, die EtOAc-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (2 × 30 ml) geschüttelt. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (3 × 40 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und auf Kieselgel eingeengt. Das Rohmaterial wurde durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 2-[1-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin als einen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,68–8,69 (1H, m), 8,13–8,16 (1H, m), 8,01 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,79 (1H, ddd), 7,66–7,68 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,26–7,31 (2H, m), 7,16 (1H, d). MS (ESI) 256 (M<sup>+</sup>+H)<sup>+</sup>.

## VERBINDUNG 5

## Synthese von (2E)-3-Ethoxy-N'-pyridin-2-ylprop-2-enhydrazid

**[0072]** Ethylvinylether (4,73 g, 65,6 mmol) wurde tropfenweise zu Oxalylchlorid (12,5 g, 98,4 mmol) bei 0°C zugegeben, die resultierende Reaktionsmischung wurde zunächst 2 Stunden bei 0°C gerührt, dann ließ man sie auf Umgebungstemperatur erwärmen. Nach 12 Stunden zeigte die GC/MS-Analyse die Bildung von Produkt an, und die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und das rohe (2E)-3-Ethoxyprop-2-enoyl-

chlorid ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

**[0073]** Zu einer kalten (0°C) Lösung von 2-Hydrazinopyridin (10,74 g, 98,4 mmol) und Triethylamin (9,94 g, 98,4 mmol) in THF (100 ml) wurde rohes (2E)-3-Ethoxyprop-2-enoylchlorid (bezogen auf eine 100%ige Ausbeute beim vorhergehenden Schritt) tropfenweise zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung ließ man innerhalb von 2 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmen und anschließend weitere 5 Stunden refluxieren. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) gequencht, mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt, durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc als Elutionsmittel gereinigt, um (2E)-3-Ethoxy-N-pyridin-2-yl-prop-2-enhydrazid als ein braunes Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 9,19 (br., 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59-7,44 (m, 3H), 6,75-6,69 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 3,81 (q, 2H), 1,27 (t, 3H). MS (ESI) 208 (M<sup>+</sup>+H).

## VERBINDUNG 6

### Synthese von 1-Pyridin-2-yl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on

**[0074]** (2E)-3-Ethoxy-N'-pyridin-2-ylprop-2-enohydrazid (8,5 g, 41 mmol) wurde 3 Stunden mit 37%igem HCl (20 ml) gerührt. Die resultierende Reaktionsmischung wurde auf pH 7 eingestellt, wobei 1 N NaOH (wässr.) verwendet wurde und sich ein Niederschlag bildete. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert und mit Salzlösung gewaschen. Die vereinte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt, durch Flüssigchromatographie auf Kieselgel mit EtOAc (100%) als Elutionsmittel gereinigt, um 1-Pyridin-2-yl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on als einen gelben Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 12,00 (br. 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 7,85 (ddd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,16 (ddd, 1H), 5,99 (d, 1H). MS (ESI) 162 (M<sup>+</sup>+H).

## VERBINDUNG 7

### Synthese von 1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat

**[0075]** Zu einer Lösung von 1-Pyridin-2-yl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (0,161 g, 1,0 mmol) und Triethylamin (0,112 g, 1,1 mmol) in THF (10 ml) bei -78°C wurde tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,253 g, 1 mmol) zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde gerührt, und man ließ sie innerhalb von 4 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O (15 ml) gequencht, dann mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert und mit Salzlösung gewaschen. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der rohe Rückstand wurde auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (1:9) als Elutionsmittel gereinigt, um 1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat als weiße Kristalle zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,38 (d, 1H). MS (ESI) 294 (M<sup>+</sup>+H).

## BEISPIEL 10

### Synthese von 3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril

**[0076]** 1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yltrifluormethansulfonat (0,211 g, 0,72 mmol), 3-Fluorbenzonitril (0,111 g, 0,76 mmol) und Kaliumcarbonat (0,209 g, 1,51 mmol) in einer Mischung aus Ethylenglycoldimethylether (20 ml) und Wasser (4 ml) wurde durch 15-minütiges Hindurchleiten von Argon entgast, dann mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg, 0,017 mmol) versetzt und die resultierende Lösung weitere 15 Minuten entgast. Die resultierende Lösung wurde 12 Stunden bei 65°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (30 ml) gequencht, dann mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert und mit Salzlösung gewaschen. Die vereinte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der rohe Rückstand wurde auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (2:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl, 300 MHz) δ 8,64 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H). MS (ESI) 247 (M<sup>+</sup>+H).

## VERBINDUNG 8

### Synthese von 2-Brom-6-hydrazinopyridin

**[0077]** 2,5-Dibrompyridin (2,0 g, 8,4 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (2 ml) gelöst und tropfenweise mit einer Lö-

sung von Hydrazinhydrat (500 mg, 8,4 mmol) in 1,4-Dioxan (15 ml) durch eine Spritzenpumpe versetzt. Die Reaktion wurde 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel mit Hexanen:EtOAc (1:1) chromatographiert, um 2-Brom-6-hydrazinopyridin als einen braunen Feststoff zu ergeben. MS (ESI) 187,0 ( $M^++H$ ) 189,0 ( $M+H+2$ ).

#### BEISPIEL 11

##### Synthese von 2-Brom-6-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin

**[0078]** 2-Brom-6-hydrazinopyridin (500 mg, 2,7 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit 2-(2-Pyridyl)malondialdehyd (403 mg, 2,7 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde 16 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Lösungsmittel wurden entfernt, das Ethanol im Vakuum, und der Rückstand wurde auf Kieselgel mit Hexanen:EtOAc (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert, um 2-Brom-6-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9,0 (s, 1H), 8,62-8,61 (d,  $J$  = 3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97-7,94 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 3H), 7,39-7,37 (d,  $J$  = 3 Hz, 1H), 7,19-7,15 (t, 1H). MS (ESI) 301,0 ( $M^++H$ ), 303,0 ( $M+H+2$ ).

#### VERBINDUNG 9

##### Synthese von 6-Fluorpyridin-2-carbonitril

**[0079]** 2,6-Difluorpyridin (12 g, 100 mmol) wurde in DMSO (3 ml) gelöst und tropfenweise innerhalb von 16 Stunden durch eine Spritzenpumpe mit Natriumcyanid (1,3 g, 26 mmol) in DMSO (100 ml) versetzt. Die Reaktion wurde anschließend 16 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde die rohe Mischung mit EtOAc (500 ml) verdünnt und mit einer Mischung aus Salzlösung (200 ml) und  $H_2O$  (500 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit Hexanen:EtOAc (4:1) chromatographiert, um 6-Fluorpyridin-2-carbonitril zu ergeben. MS (ESI) 122,0 ( $M^++H$ ).

#### BEISPIEL 12

##### Synthese von 6-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carbonitril

**[0080]** 2-(1H-Pyrazol-4-yl)pyridin (300 mg, 2,0 mmol) wurde in DMF (10 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (566 mg, 4 mmol) und 6-Fluorpyridin-2-carbonitril (250 mg, 2 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde 16 Stunden auf 140°C erwärmt. Die rohe Mischung wurde auf RT abgekühlt und mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit  $H_2O$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit Hexanen:EtOAc (7:3) als Elutionsmittel chromatographiert, um 6-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carbonitril zu ergeben. Dieses Material wurde in Methylenechlorid (5 ml) gelöst, und nach der Behandlung mit 1 M HCl in Diethylether (0,6 ml) fiel es als Hydrochloridsalz aus. Schmp.: 260–261°C.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79-8,77 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 8,47-8,29 (m, 4H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,77-7,73 (t, 1H). MS (ESI) 249 ( $M^++H$ ).

#### BEISPIEL 13

##### Synthese von 2-[1-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin

**[0081]** 2-(2-Pyridyl)malondialdehyd (100 mg, 0,67 mmol) und 3-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid (150 mg, 0,67 mmol) wurden in Ethanol (2 ml) suspendiert und 8 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch präparative DC auf Kieselgel mit Hexanen:EtOAc (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, um 2-[1-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,61 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,55 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J$  = 4,9, 7,4 Hz, 1H). MS (ESI) 300,0, 302,0 ( $M^++H$ ).

#### VERBINDUNG 10

##### Synthese von 3-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

**[0082]** 3-Fluorbenzonitril (4,4 ml, 40 mmol), 4-Brompyrazol (6 g, 40 mmol) und Kaliumcarbonat (11 g, 80

mmol) wurden in einen Kolben eingewogen und mit Ar (g) gespült. Trockenes DMF (80 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 18 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und zwischen EtOAc (200 ml) und Salzlösung (100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3 × 150 ml) gewaschen, die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (3 × 50 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert, um 3-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril als einen beigefarbenen Feststoff zu ergeben.

## VERBINDUNG 11

### Synthese von 3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril

**[0083]** 3-(4-Brom-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril (4,4 g, 18 mmol), Bis(pinacolato)diboran (5 g, 20 mmol), Kaliumacetat (5,3 g, 54 mmol) und  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CHCl}_3$  (1,47 g, 1,8 mmol) wurden in einen Kolben eingewogen und mit Ar (g) gespült. Trockenes 1,4-Dioxan (100 ml) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten mit Ar (g) entgast, dann auf 80°C erwärmt. Nach 18 Stunden wurde die Mischung auf RT abgekühlt und zwischen EtOAc (100 ml) und Salzlösung (100 ml) aufgetrennt und durch Celite filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3 × 70 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingeengt. Dieses wurde durch Chromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (2:8) als Elutionsmittel gereinigt, um 3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben.

## BEISPIEL 14

### Synthese von 3-(4-Pyrazin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

**[0084]** 3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril (446 mg, 1,5 mmol), Cäsiumpfluorid (912 mg, 6 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphino)palladium(0) (173 mg, 0,15 mmol) wurden in einen Kolben eingewogen und mit Ar (g) gespült. Trockenes DME (20 ml) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung 10 Minuten mit Ar (g) entgast und dann auf 95°C erwärmt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und zwischen EtOAc (50 ml) und Salzlösung (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3 × 50 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und auf Kieselgel eingeengt. Dieses wurde durch Chromatographie auf Kieselgel mit EtOAc:Hexan (7:3) als Elutionsmittel gereinigt, um 3-(4-Pyrazin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde in Dichlormethan gelöst und mit HCl (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) versetzt, um einen feinen Niederschlag zu ergeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wieder in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgelöst. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt, wobei mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen wurde, um das Hydrochloridsalz von 3-(4-Pyrazin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9,42 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,51-8,53 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H).

MS 248,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## VERBINDUNG 12

### Synthese von 3-Fluor-5-(4-iod-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

**[0085]** Zu einer Lösung von 4-Iodpyrazol (1,67 g, 8,63 mmol) in DMF (40 ml) wird NaH (9,35 mmol, 374 mg einer 60%igen Dispersion in Öl) zugegeben. Die Reaktion wurde 15 Minuten bei 60°C gerührt, dann mit 3,5-Difluorbenzonitril (1,0 g, 7,19 mmol) versetzt und die Mischung aus 125°C erwärmt. Nach 1 Stunde zeigte die DC-Analyse das Verschwinden des Ausgangs-3,5-Difluorbenzonitrils. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in einen Scheidetrichter gegossen, der 1:1 Hexane:EtOAc (200 ml) und 10% Salzlösung (100 ml) enthielt. Die organische Schicht wurde mit zusätzlicher 10%iger Salzlösung (2 × 50 ml) gewaschen, dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Anschließend wurde der Rückstand in heißem EtOAc (ca. 300 ml) gelöst, und man ließ über Nacht abkühlen. Die produkthaltige Stammlösung wurde von dem resultierenden festen Material abdekantiert und im Vakuum eingeengt, um 3-Fluor-5-(4-iod-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H).

## BEISPIEL 15

## Synthese von 3-(1'H-1,4'-Bipyrazol-1'-yl)-5-fluorbenzonitril

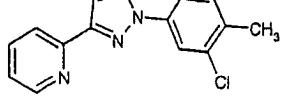
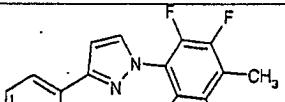
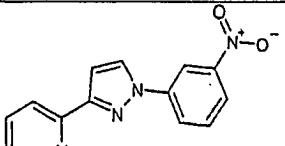
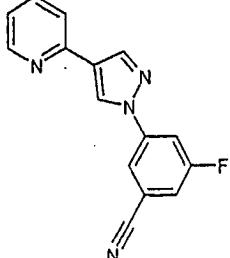
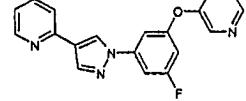
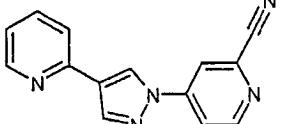
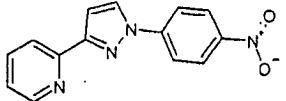
**[0086]** Zu einem verschlossenen Rohr, das trockenes desoxygениertes Dioxan (1 ml) enthielt, wurden 3-Fluor-5-(4-iod-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril (313 mg, 1,0 mmol), Pyrazol (88 mg, 1,3 mmol), trans-Diaminocyclohexan (24 µl, 0,2 mmol), Kaliumcarbonat (304 mg, 2,2 mmol) und Cul (4 mg, 0,02 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde verschlossen und unter Rühren 48 Stunden auf 100°C erhitzt. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (10 ml) und H<sub>2</sub>O (10 aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum auf einen Kieselgelstopfen eingeengt, welcher auf eine vorgepackte Säule geladen und durch automatisierte Flashchromatographie unter Verwendung eines 5–35%igen EtOAc/Hexane-Gradienten gereinigt wurde, um 3-(1'H-1,4'-Bipyrazol-1'-yl)-5-fluorbenzonitril als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,50 (m, 1H). MS (ESI) 254,15 (M<sup>+</sup>+H).

**[0087]** Die nachstehend gezeigten BEISPIELE 16 bis 277 wurden ähnlich den oben beschriebenen Schichten und Verfahren hergestellt (ND = Nicht ermittelt).

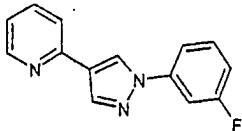
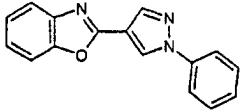
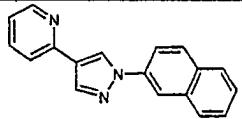
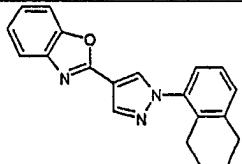
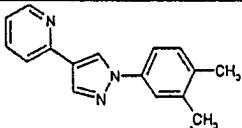
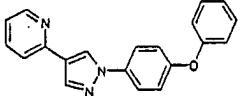
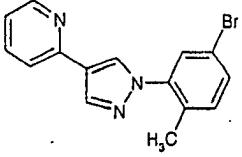
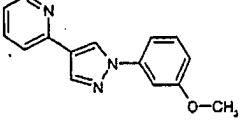
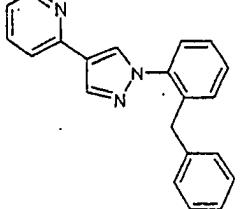
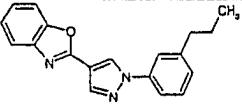
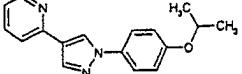
BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR (δ)	MS (ESI)
16		9,57 (s, 1H), 8,73-8,71 (d, 1H), 8,61-8,56 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46-8,43 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,31-7,28 (d, 1H), 2,60 (s, 3H).	MS 237 (M <sup>+</sup> +H).
17		8,63-8,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89-7,87 (t, 1H), 7,78-7,77 (t, 1H), 7,74-7,71 (dd, 1H), 7,59-7,55 (d, 1H), 7,46-7,45 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H).	MS 304,0 (M <sup>+</sup> +H), 306,0 (M+H+2), 308,0 (M+4).
18		9,63 (s, 1H), 9,45-9,44 (d, 1H), 9,04-9,03 (d, 1H), 8,85-8,84 (t, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71-8,70 (d, 1H), 8,29-8,24 (t, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 7,63-7,59 (t, 1H)	MS 248,0 (M <sup>+</sup> +H)

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
19		9,5 (s, 1H), 8,72-8,71 (d, 1H), 8,58-8,47 (m, 4H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,55-7,52 (d, 1H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).	MS 253,0 (M <sup>+</sup> +H).
20		8,61-8,60 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 3H), 7,56-7,54 (d, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,19-7,17 (dd, 1H).	MS 290,0, 292,0 (M <sup>+</sup> +H).
21		8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,41-7,40 (t, 1H), 7,39-7,37 (t, 1H).	MS 330,07 (M <sup>+</sup> +H).
22		8,36-8,30 (m, 2H), 7,71-7,19 (m, 7H), 2,67 (s, 3H).	MS 354,0, 355,88 (M <sup>+</sup> +H).
23		9,31 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,29-8,33 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H).	MS 253,0 (M+H) <sup>+</sup> .
24		9,20 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H).	MS 253,0 (M <sup>+</sup> +H).
25		8,61 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,08 (s, 1H)	MS 290,2 (M <sup>+</sup> +H).
26		8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,17 (s, 1H).	MS 265,09 (M <sup>+</sup> +H).
27		8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,50 (s, 3H)	MS 279,15 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
28		8,51 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,15 (d, 1H)	MS 258,06 (M <sup>+</sup> +H).
29		8,73 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	MS 275 (M <sup>+</sup> +H).
30		9,34 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (t, 1H)	MS 248 (M <sup>+</sup> +H).
31		8,57 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03 (d, 1H).	MS 274,0 (M <sup>+</sup> +H).
32 (Referenz)		8,75 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,10 (d, 1H).	MS 223,0 (M <sup>+</sup> +H).
33		8,34 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (d, 1H).	MS 294,0 (M <sup>+</sup> +H).
34		8,65 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).	MS 258,1 (M <sup>+</sup> +H).
35		8,36 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, 1H).	MS 312,0 (M <sup>+</sup> +H).
36		8,67 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,80 (s, 3H).	MS 252,2 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
37		8,55 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,35 (s, 3H).	MS 270,1 (M <sup>+</sup> +H).
38		8,32 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 2,35 (s, 3H).	MS 308,1 (M <sup>+</sup> +H).
39		8,55 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,20 (d, 1H).	MS 267,1 (M <sup>+</sup> +H).
40		8,61-8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79-7,80 (d, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,55-7,56 (d, 1H), 7,29-7,30 (d, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H).	MS 265,1 (M <sup>+</sup> +H).
41		9,36 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73-8,74 (d, 1H), 8,68-8,69 (d, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33-8,39 (m, 2H), 8,07-8,08 (m, 1H), 7,88- 7,91 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,09-7,14 (d, 1H).	MS 333,1 (M <sup>+</sup> +H).
42		9,95 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88-8,90 (d, 1H), 8,74-8,76 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42- 8,47 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H).	MS 248,1 (M <sup>+</sup> +H).
43		8,50 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (d, 1H).	MS 267,1 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
44		8,52 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H).	MS 290,1 (M <sup>+</sup> +H).
45		8,64-8,63 (d, 1H), 8,45-8,44 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15- 8,08 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,28- 7,21 (m, 1H), 6,81-6,80 (d, 1H).	MS 247,1 (M <sup>+</sup> +H).
46		8,9474-8,945 (d, 1H), 8,45- 8,44 (dd, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,56- 7,47 (m, 2H), 7,36-7,19 (m, 3H).	MS 256,0 (M <sup>+</sup> +H).
47		8,83 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,86- 7,80 (m, 1H), 7,48-7,02 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).	ND
48		8,83 (s, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 8,09- 8,06 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 1H).	ND
49		8,96 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,16-8,03 (m, 2H), 7,91- 7,83 (m, 4H), 7,78-7,09 (m, 5H).	ND
50		8,98-8,95 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,56-8,52 (d, 1H), 8,47- 8,44 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H).	ND
51		ND	MS 243 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
52		ND	MS 240 (M <sup>+</sup> +H).
53 (Referenz)		ND	MS 262 (M <sup>+</sup> +H).
54		ND	MS 272 (M <sup>+</sup> +H).
55		ND	MS 316 (M <sup>+</sup> +H).
56		ND	MS 250 (M <sup>+</sup> +H).
57		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
58		ND	MS 314, 315 (M <sup>+</sup> +H).
59		ND	MS 252 (M <sup>+</sup> +H).
60		ND	MS 312 (M <sup>+</sup> +H).
61		ND	MS 304 (M <sup>+</sup> +H).
62		ND	MS 280 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
63		ND	MS 334 (M <sup>+</sup> +H).
64		ND	MS 250 (M <sup>+</sup> +H).
65		ND	MS 318 (M <sup>+</sup> +H).
66		ND	MS 306 (M <sup>+</sup> +H).
67		ND	MS 290 (M <sup>+</sup> +H).
68		ND	MS 353 (M <sup>+</sup> +H).
69		ND	MS 370 (M <sup>+</sup> +H).
70		ND	MS 251 (M <sup>+</sup> +H).
71		ND	MS 308 (M <sup>+</sup> +H).
72		ND	MS 278 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
73		ND	MS 354, 356 (M <sup>+</sup> +H).
74		ND	MS 310 (M <sup>+</sup> +H).
75		ND	MS 306 (M <sup>+</sup> +H).
76		8,32 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).	MS 268,19 (M <sup>+</sup> +H).
77		8,40 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,90 (d, 1H).	MS 276,5 (M <sup>+</sup> +H).
78		8,76 (s, 1H), 8,66 (dd, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H).	MS 332,2 (M <sup>+</sup> +H).
79		8,91 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,37 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H).	MS 340,0 (M <sup>+</sup> +H).
80		9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,61 (s, 1H).	MS 315,3 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
81		8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H).	MS 273,9 (M <sup>+</sup> +H).
82		8,73 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (m, 1H).	MS 349,0 (M <sup>+</sup> +H).
83		8,91 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,41 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,58 (t, 1H).	MS 280,9 (M <sup>+</sup> +H).
84		8,73 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, 1H).	MS 383,0 (M <sup>+</sup> +H).
85		8,77 (br. s, 1H), 8,64 (br. s, 1H), 8,52 (br. s, 2H), 8,32 (br. s, 1H), 8,11 (br. s, 2H), 7,90 (br. s, 2H), 7,65 (br. s, 1H), 7,40 (br. s, 1H), 7,16 (br. s, 1H).	MS 374,0 (M <sup>+</sup> +H).
86		8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H).	MS 259,01 (M <sup>+</sup> +H).
87		8,67 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, 1H).	MS 249,12 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
88		8,65 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, 1H).	MS 377,88 (M <sup>+</sup> +H).
89		8,67 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H).	MS 324,88 (M <sup>+</sup> +H).
90		8,82 (s, 1H), 8,50-8,49 (d, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 8,02-8,01 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H).	MS 331,1 (M <sup>+</sup> +H).
91		8,35 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).	MS 274,3 (M <sup>+</sup> +H).
92		8,88 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H).	MS 317,9 (M <sup>+</sup> +H).

**[0088]** Die Beispiele 93–281 besitzen eine mGluR5-Inhibitor-Wirkung von < 30% bei einer Konzentration von 3  $\mu$ M im Calcium-Flux-Test und/oder eine Inhibierung von < 50% bei einer Konzentration von 100  $\mu$ M im PI-Test.

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
93		8,72 (d, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,60 (s, 2H)	MS 260,7 (M <sup>+</sup> +H).
94		8,74 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,87 (s, 2H).	MS 237,1 (M <sup>+</sup> +H).
95		8,58 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H).	MS 257,2 (M <sup>+</sup> ).
96		9,61 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).	MS 261 (M <sup>+</sup> +H).
97		8,87 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,59 (s, 2H).	MS 261 (M <sup>+</sup> +H).
98		8,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55-7,66 (m, 3H), 5,52 (s, 2H).	MS 261 (M <sup>+</sup> +H).
99		9,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,52-8,54 (d, 1H), 8,13-8,24 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 1H).	MS 248,1 (M <sup>+</sup> +H).

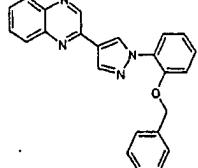
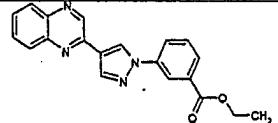
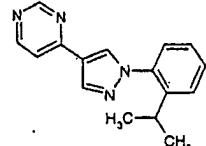
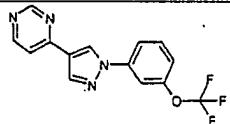
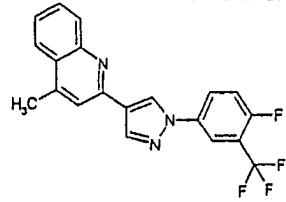
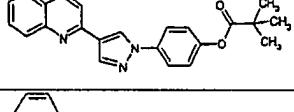
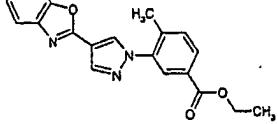
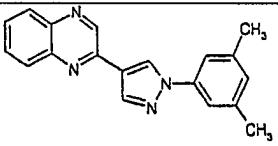
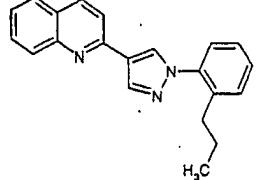
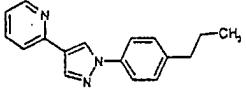
BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
100		8,82 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,41 (m, 1H).	MS 261 (M <sup>+</sup> +H).
101		8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H).	MS 358,3 (M <sup>+</sup> +H).
102		8,78 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,86- 7,81 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,13- 7,06 (m, 2H).	ND
103		8,96 (s, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,89- 7,84 (m, 1H), 7,69 (s, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H).	ND
104		8,90 (d, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,89- 7,83 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,54-7,52 (d, 2H), 7,26- 7,21 (m, 1H).	ND
105		8,91 (d, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,89- 7,83 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H).	ND
106		9,20-9,19 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,30- 8,28 (m, 1H), 8,175 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, 1H), 8,06-8,03 (d, 1H), 7,89-7,83 ND (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,60- 7,54 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H).	ND

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
107		8,84 (d, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H).	ND
108		8,85 (d, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,472-7,466 (d, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H).	ND
109		8,85 (d, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H).	ND
110		ND	MS 321 (M <sup>+</sup> +H).
111		ND	MS 290 (M <sup>+</sup> +H).
112		ND	MS 354, 356 (M <sup>+</sup> +H).
113		ND	MS 357 (M <sup>+</sup> +H).
114		ND	MS 354 (M <sup>+</sup> +H).
115		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
116		ND	MS 287 (M <sup>+</sup> +H).
117		ND	MS 352 (M <sup>+</sup> +H).

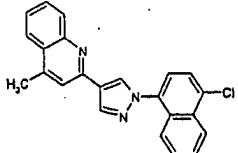
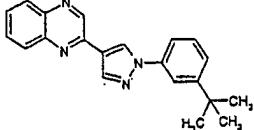
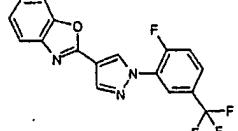
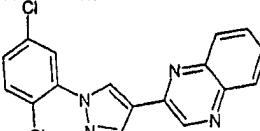
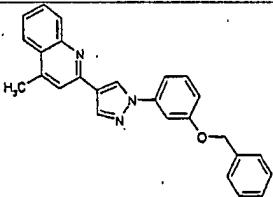
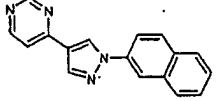
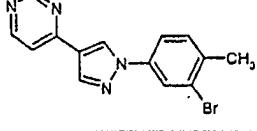
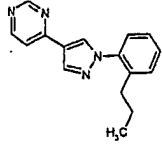
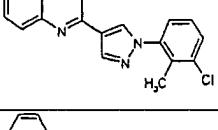
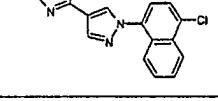
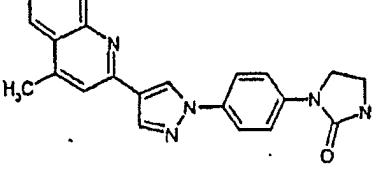
BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR (δ)	MS (ESI)
118		ND	MS 314, 316 (M <sup>+</sup> +H).
119		ND	MS 341 (M <sup>+</sup> +H).
120		ND	MS 265 (M <sup>+</sup> +H).
121		ND	MS 355 (M <sup>+</sup> +H).
122		ND	MS 301 (M <sup>+</sup> +H).
123		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
124		ND	MS 279 (M <sup>+</sup> +H).
125		ND	MS 346 (M <sup>+</sup> +H).
126		ND	MS 274 (M <sup>+</sup> +H).
127		ND	MS 313 (M <sup>+</sup> +H).
128		ND	MS 305 (M <sup>+</sup> +H).
129		ND	MS 356 (M <sup>+</sup> +H).
130		ND	MS 263 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
131		ND	MS 360 (M <sup>+</sup> +H).
132		ND	MS 301 (M <sup>+</sup> +H).
133		ND	MS 315, 317 (M <sup>+</sup> +H).
134		ND	MS 304 (M <sup>+</sup> +H).
135		ND	MS 277 (M <sup>+</sup> +H).
136		ND	MS 307 (M <sup>+</sup> +H).
137		ND	MS 307 (M <sup>+</sup> +H).
138		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
139		ND	MS 357 (M <sup>+</sup> +H).
140		ND	MS 304 (M <sup>+</sup> +H).
141		ND	MS 384 (M <sup>+</sup> +H).
142		ND	MS 305 (M <sup>+</sup> +H).



BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
156		ND	MS 379 (M <sup>+</sup> +H).
157		ND	MS 345 (M <sup>+</sup> +H).
158		ND	MS 265 (M <sup>+</sup> +H).
159		ND	MS 307 (M <sup>+</sup> +H).
160		ND	MS 372 (M <sup>+</sup> +H).
161		ND	MS 372 (M <sup>+</sup> +H).
162		ND	MS 348 (M <sup>+</sup> +H).
163		ND	MS 301 (M <sup>+</sup> +H).
164		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
165		ND	MS 264 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
166		ND	MS 328 (M <sup>+</sup> +H).
167		ND	MS 328 (M <sup>+</sup> +H).
168		ND	MS 342 (M <sup>+</sup> +H).
169		ND	MS 304 (M <sup>+</sup> +H).
170		ND	MS 346 (M <sup>+</sup> +H).
171		ND	MS 356 (M <sup>+</sup> +H).
172		ND	MS 340 (M <sup>+</sup> +H).
173		ND	MS 321 (M <sup>+</sup> +H).
174		ND	MS 329 (M <sup>+</sup> +H).
175		ND	MS 276 (M <sup>+</sup> +H).
176		ND	MS 327 (M <sup>+</sup> +H).
177		ND	MS 271 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
178		ND	MS 370 (M <sup>+</sup> +H).
179		ND	MS 329 (M <sup>+</sup> +H).
180		ND	MS 348 (M <sup>+</sup> +H).
181		ND	MS 341 (M <sup>+</sup> +H).
182		ND	MS 392 (M <sup>+</sup> +H).
183		ND	MS 273 (M <sup>+</sup> +H).
184		ND	MS 315, 317 (M <sup>+</sup> +H).
185		ND	MS 265 (M <sup>+</sup> +H).
186		ND	MS 321 (M <sup>+</sup> +H).
187		ND	MS 346 (M <sup>+</sup> +H).
188		ND	MS 370 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
189		ND	MS 322 (M <sup>+</sup> +H).
190		ND	MS 323 (M <sup>+</sup> +H).
191		ND	MS 290 (M <sup>+</sup> +H).
192		ND	MS 301 (M <sup>+</sup> +H).
193		ND	MS 315, 317 (M <sup>+</sup> +H).
194		ND	MS 318 (M <sup>+</sup> +H).
195		ND	MS 309 (M <sup>+</sup> +H).
196		ND	MS 303 (M <sup>+</sup> +H).
197		ND	MS 327 (M <sup>+</sup> +H).
198		ND	MS 379 (M <sup>+</sup> +H).
199		ND	MS 324 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
200		ND	MS 329 (M <sup>+</sup> +H).
201		ND	MS 301 (M <sup>+</sup> +H).
202		ND	MS 378, 380 (M <sup>+</sup> +H).
203		ND	MS 264 (M <sup>+</sup> +H).
204		ND	MS 328 (M <sup>+</sup> +H).
205		ND	MS 326 (M <sup>+</sup> +H).
206		ND	MS 309 (M <sup>+</sup> +H).
207		ND	MS 366 (M <sup>+</sup> +H).
208		ND	MS 313 (M <sup>+</sup> +H).
209		ND	MS 312 (M <sup>+</sup> +H).
210		ND	MS 3145, 317 (M <sup>+</sup> +H).
211		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR (δ)	MS (ESI)
212		ND	MS 368 (M <sup>+</sup> +H).
213		ND	MS 357 (M <sup>+</sup> +H).
214		ND	MS 378 (M <sup>+</sup> +H).
215		ND	MS 264 (M <sup>+</sup> +H).
216		ND	MS 363 (M <sup>+</sup> +H).
217		ND	MS 287 (M <sup>+</sup> +H).
218		ND	MS 295 (M <sup>+</sup> +H).
219		ND	MS 240 (M <sup>+</sup> +H).
220		ND	MS 359 (M <sup>+</sup> +H).
221		ND	MS 303 (M <sup>+</sup> +H).
222		ND	MS 318 (M <sup>+</sup> +H).
223		ND	MS 358 (M <sup>+</sup> +H).

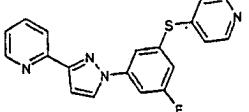
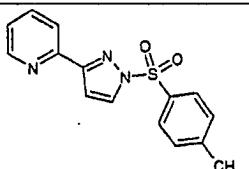




BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
248		ND	MS 314 (M <sup>+</sup> +H).
249		ND	MS 251 (M <sup>+</sup> +H).
250		ND	MS 300 (M <sup>+</sup> +H).
251		ND	MS 330 (M <sup>+</sup> +H).
252		ND	MS 359 (M <sup>+</sup> +H).
253		ND	MS 273 (M <sup>+</sup> +H).
254		ND	MS 300 (M <sup>+</sup> +H).
255		ND	MS 254 (M <sup>+</sup> +H).
256		ND	MS 314, 316 (M <sup>+</sup> +H).
257		ND	MS 307 (M <sup>+</sup> +H).
258		ND	MS 349 (M <sup>+</sup> +H).
259		ND	MS 365 (M <sup>+</sup> +H).
260		ND	MS 354 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
261		ND	MS 370 (M <sup>+</sup> +H).
262		ND	MS 334 (M <sup>+</sup> +H).
263		ND	MS 363 (M <sup>+</sup> +H).
264		ND	MS 370 (M <sup>+</sup> +H).
265		ND	MS 371 (M <sup>+</sup> +H).
266		ND	MS 332 (M <sup>+</sup> +H).
267		ND	MS 344 (M <sup>+</sup> +H).
268		ND	MS 344 (M <sup>+</sup> +H).
269		ND	MS 354 (M <sup>+</sup> +H).
270		ND	MS 330 (M <sup>+</sup> +H).
271		ND	MS 373 (M <sup>+</sup> +H).
272		ND	MS 263 (M <sup>+</sup> +H).
273		ND	MS 304 (M <sup>+</sup> +H).
274		ND	MS 290 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ )	MS (ESI)
275		8,55 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H).	MD 336,0 (M <sup>+</sup> +H).
276		8,55 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,10 (d, 1H).	MS 266,1 (M <sup>+</sup> +H).
277		8,85 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H).	MS 315,1 (M <sup>+</sup> +H).
278		8,40 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (s, 1H).	MS 275,1 (M <sup>+</sup> +H).
279		8,60 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,95 (d, 1H).	MS 291,3 (M <sup>+</sup> +H).
280		8,60 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 6,99 (s, 1H).	MS 222,0 (M <sup>+</sup> +H).
281		8,45 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,93 (m, 1H).	MS 267,0 (M <sup>+</sup> +H).

BEISPIEL	Struktur	<sup>1</sup> H-NMR (δ)	MS (ESI)
282		8,68 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,02 (s, 1H).	MS 349,0 (M <sup>+</sup> +H).
283		8,68 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,90 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).	MS 299,65 (M <sup>+</sup> +H).

### Patentansprüche

1. Eine Verbindung, bestehend aus  
3-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-[1-(3-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(1-Naphthyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-(1-Pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin,  
3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril,  
2-[4-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
3-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-[1-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril,  
2-Brom-6-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin,  
6-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carbonitril,  
2-[1-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
3-(4-Pyrazin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-Methyl-6-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin,  
5-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)nicotinonitril,  
2-Methoxy-6-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin,  
2-[1-(3-Brom-5-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3,5-Dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
3-[4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril,  
3-[4-(1,3-Thiazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril,  
2-{1-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1,3-benzoxazol,  
2-[1-(5-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol,  
2-[1-(3,5-Dichlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-Fluor-5-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
3-Fluor-5-(5-methyl-3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-[1-(2,5-Difluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-(3,5-Dimethyl-4-pyridin-2-yl-1H-1-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
3-(4-Pyrimidin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-[1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(3,5-Difluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-(1-Pentafluorphenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin,  
2-[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(2,3,5,6-Tetrafluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-Fluor-5-(4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-{1-[3-Fluor-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl}pyridin,  
4-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-carbonitril,  
2-[1-(4-Nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,

2-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril,  
2-[4-(2-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(3-Methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(1-Naphthyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(2-Naphthyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
5-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)chinolin,  
N-{4-[4-(4-Methylchinolin-2-yl)pyrazol-1-yl]phenyl}acetamid,  
2-[1-(3-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-(1-Naphthalin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin,  
2-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(4-Phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2-Benzylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(4-Isopropoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Chlor-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(3-Ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2,4-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3-Bromphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-Methyl-2-[1-(2-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
4-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(5-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(4-Chlornaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
3-Fluor-5-(3-methyl-1'H-1,4'-bipyrazol-1'-yl)benzonitril,  
3-(1'H-1,4'-Bipyrazol-1'-yl)-5-fluorbenzonitril,  
2-[1-(2,3,5-Trifluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-[3-Fluor-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridinium,  
2-[1-[3-Cyano-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridinium,  
3-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluormethyl)benzonitril,  
2-[1-(3-Chlor-5-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-[3-Chlor-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-Chlor-5-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
3-Chlor-5-[3-chlor-5-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]pyridin,  
3-[(5-Chlorpyridin-3-yl)oxy]-5-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
5-Chlor-2-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin,  
2-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)isonicotinonitril,  
2-[1-(3,5-Dibromphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-Brom-5-(3-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril,  
2-[4-[3-Fluor-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[1-(5-Chlor-2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Brom-5-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-[(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]benzonitril,  
2-[1-(Pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(2,4-Difluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
3-[4-(6-Methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril,  
4-[(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]benzonitril,  
3-[(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]benzonitril,  
6-(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)nicotinonitril,  
2-[(4-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]benzonitril,  
2-[1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[4-(4-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
4-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril,  
2-{4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}pyridin,

2-[4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)chinolin,  
2-[4-(3-Fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(3,5-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[4-(3,5-Difluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin,  
2-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
1-Methyl-3-[4-(4-pyrimidin-4-yl-pyrazol-1-yl)phenyl]imidazolidin-2-on,  
2-[1-(3-Brom-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(4-Cyclohexylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-(1-p-Tolyl-1H-pyrazol-4-yl)chinoxalin,  
2-[1-(2-Bromophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3-Brom-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2-Trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(4-Isopropylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(4-Cyclohexylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
4-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-(4-Pyrimidin-4-ylpyrazol-1-yl)chinolin,  
2-(1-Indan-5-yl-1H-pyrazol-4-yl)chinoxalin,  
2-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-(4-Pyridin-2-ylpyrazol-1-yl)benzooxazol,  
Dimethylcarbaminsäure-4-(4-chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(2,3-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2-Isopropylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
4-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(3-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Isopropylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(4-Chlornaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
1-Methyl-3-[4-(4-methylchinolin-2-yl)pyrazol-1-yl]phenyl]imidazolidin-2-on,  
4-[1-(4-Cyclohexylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-(4-benzooxazol-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-(4-chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(3-Nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-Methyl-2-(1-naphthalin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)chinolin,  
2-[1-(4-Brom-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
4-[1-(4-Phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(4-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(2-Benzylxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
3-(4-Chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)benzoësäureethylester,  
4-[1-(2-Isopropylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
4-[1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-(4-chinolin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
3-(4-Benzooxazol-2-ylpyrazol-1-yl)-4-methylbenzoësäureethylester,  
2-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,

2-[1-(4-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
4-Methyl-2-[1-(2-propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(2-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(4-Cyclohexylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
4-Methyl-2-[1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(4-Chlomaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2,5-Dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3-Benzylxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
4-(1-Naphthalin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin,  
4-[1-(3-Brom-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
4-[1-(2-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(3-Chlor-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(4-Chlornaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
1-[4-[4-(4-Methylchinolin-2-yl)pyrazol-1-yl]phenyl]imidazolidin-2-on,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-(4-pyridin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-(4-pyrimidin-4-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(5-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
4-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-(4-Benzooxazol-2-ylpyrazol-1-yl)benzooxazol,  
2-(1-Benzooxazol-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methylchinolin,  
2-[1-(3-Benzylxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-(1-Chinolin-6-yl-1H-pyrazol-4-yl)chinoxalin,  
2-[1-(5-Isopropyl-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3-Brom-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(2-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-tert.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
Dimethylcarbaminsäure-4-(4-pyridin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(5-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2H-Indazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-(1-Naphthalin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzooxazol,  
4-[1-(4-Brom-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(3-Ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(4-Cyclohexylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-Methyl-2-[1-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-(4-Pyrimidin-4-ylpyrazol-1-yl)benzooxazol,  
2-[1-(2-Benzylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-(1-o-Tolyl-1H-pyrazol-4-yl)chinoxalin,  
3-(4-Pyrimidin-4-ylpyrazol-1-yl)benzoësäureethylester,  
2-[1-[2-(3H-Imidazol-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
Dimethylcarbaminsäure-4-(4-chinolin-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-Methyl-3-(4-chinolin-2-ylpyrazol-1-yl)benzoësäureethylester,  
2-[1-(3-Chlor-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,

4-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-(1-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)chinoxalin,  
2-[1-(3-Benzylxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(2-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
4-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(4-Phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(3-Methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
4-[1-(2-Trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
3-(4-Benzooxazol-2-ylpyrazol-1-yl)benzoësäureethylester,  
2-[1-(4-sek.-Butylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
4-[1-(4-Chlornaphthalin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2,2-Dimethylpropionsäure-4-[4-(4-methylchinolin-2-yl)pyrazol-1-yl]phenylester,  
2-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(2,4-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(1H-Indazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(2-Isopropylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
N-[4-(4-Chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)phenyl]acetamid,  
2-[1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(4-Propylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
4-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
2-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
N-[3-(4-Chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)phenyl]acetamid,  
4-Methyl-3-(4-chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)benzoësäureethylester,  
6-(4-Pyridin-2-ylpyrazol-1-yl)chinolin,  
2-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(2-Fluor-4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
4-[1-(2-Trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin,  
Dimethylcarbaminsäure-4-(4-benzooxazol-2-ylpyrazol-1-yl)phenylester,  
2-[1-(3-Phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
2-[1-(4-Phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
4-Methyl-2-[1-(3-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinolin,  
2-[1-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-methylchinolin,  
2-[1-(4-Benzylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]chinoxalin,  
1-Methyl-3-[4-(4-chinolin-2-ylpyrazol-1-yl)phenyl]imidazolidin-2-on,  
1-Methyl-3-[4-(4-chinoxalin-2-ylpyrazol-1-yl)phenyl]imidazolidin-2-on,  
2-[1-(4-tert.-Butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(3-Trifluormethylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(4-Methansulfonylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
2-[1-(2,4-Dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzooxazol,  
Dimethylcarbaminsäure-4-[4-(4-methylchinolin-2-yl)pyrazol-1-yl]phenylester,  
2-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-yl)benzooxazol,  
2-[1-(4-Brom-3-chlorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
4-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzoësäure,  
2-[1-[3-(Pyridin-4-yloxy)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluormethyl)pyridin,  
2-(1-Phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin,  
3-(3-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)benzoësäure,  
2-[1-[3-Fluor-5-(pyridin-4-ylthio)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-3-yl]pyridin,  
2-[1-(5-Brom-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin,  
2-[1-(1-Methyl-1-phenylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol,  
2-[1-(1-Phenylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine wie in Anspruch 1 beanspruchte Verbindung zur Verwendung bei der Therapie.

3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend: eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

4. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, die ferner enthält i) einen Opiat-Agonisten, ii) einen Opiat-Antagonisten, iii) einen Calciumkanal-Antagonisten, iv) einen 5HT-Rezeptor-Agonisten, v) einen 5HT-Rezeptor-Antagonisten, vi) einen Natriumkanal-Antagonisten, vii) einen NMDA-Rezeptor-Agonisten, viii) einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, ix) einen COX-2-selektiven Inhibitor, x) einen NK1-Antagonisten, xi) ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, xii) einen GABA-A-Rezeptor-Modulator, xiii) einen Dopamin-Agonisten, xiv) einen Dopamin-Antagonisten, xv) einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, xvi) ein tricyclisches Antidepressivum, xvii) einen Norepinephrinmodulator, xviii) L-DOPA, xix) Buspiron, xx) ein Lithiumsalz, xxi) Valproat, xxii) Neurontin, xxiii) Olanzapin, xxiv) einen Nikotin-Agonisten, xxv) einen Nikotin-Antagonisten, xxvi) einen Muscarin-Agonisten, xxvii) einen Muscarin-Antagonisten, xxviii) einen selektiven Serotonin-und-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SSNRI), xxix) einen Heroinersatzstoff, xxx) Disulfiram oder xxxi) Acamprosat.

5. Die Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Schmerz, einer Schmerzstörung, wobei die Schmerzstörung akuter Schmerz, andauernder Schmerz, chronischer Schmerz, Entzündungsschmerz oder neuropathischer Schmerz ist, Angst, Depression, bipolarer Störung, Psychose, Drogenentzug, Tabakentzug, Gedächtnisverlust, kognitiver Beeinträchtigung, Demenz, Alzheimer-Krankheit, Schizophrenie oder Panik, Störungen der extrapyramidalen motorischen Funktion, wobei diese Störung der extrapyramidalen motorischen Funktion Parkinson-Krankheit, progressive supramuskuläre Lähmung, Huntington-Krankheit, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom oder tardive Dyskinesie ist, Angststörungen, wobei diese Angststörung ein Panikangfall, Agoraphobie oder spezifische Phobien, Zwangsstörungen, posttraumatischer Stress, akuter Stress, generalisierte Angst, Essstörung, substanzinduzierte Angststörung oder eine nichtspezifizierte Angststörung ist, neuropathischem Schmerz, Parkinson-Krankheit, Depression, Epilepsie, Entzündungsschmerz, kognitiver Dysfunktion, Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauch und Drogenentzug, bipolaren Störungen, Tagesrhythmus- und Schlafstörungen, wobei die Schlafstörung eine durch Schichtarbeit hervorgerufene Schlafstörung oder Jetlag ist, oder Fettleibigkeit.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen