



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 146 T2** 2008.04.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 499 600 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 146.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/01834**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 747 504.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/093248**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.04.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 271/10** (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 521/00 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0209891 30.04.2002 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ANGELL, Richard M. Arrow Therap, London SE1,
GB; BAMBOROUGH, Paul GlaxoSmithKI,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; BALDWIN,
Ian R. GlaxoSmithKI, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; LI-KWAI-CHEUNG, Anne-Marie
GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB;
LONGSTAFF, Timothy GlaxoSmithKI, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; MERRICK, Suzanne
Joy c/o CIP CN925.1, Brentford Middlesex TW8
9GS, GB; SMITH, Kathryn Jane GlaxoSmithKI,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
SWANSON, Stephen GlaxoSmithKI, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; WALKER, Ann Louise
GlaxoSmithKI, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY,
GB**

(54) Bezeichnung: **HETEROARYLSUBSTITUIERTE BIPHENYLDERIVATE ALS INHIBITOREN VON P38-KINASE**

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

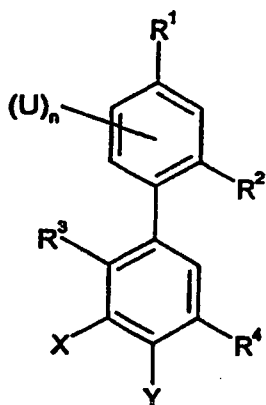
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen und ihre Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere als p38-Kinase-Inhibitoren, in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Zuständen oder Krankheitszuständen, die durch p38-Kinaseaktivität oder durch Cytokine, die durch die Aktivität der p38-Kinase hergestellt werden, vermittelt werden.

[0002] Wir haben nun eine Gruppe an neuen Verbindungen ermittelt, die Inhibitoren der p38-Kinase sind.

[0003] Entsprechend der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



(I)

worin:

R¹ ein 5- oder 6-gliedriger monocyclischer Heteroaryl-Ring ist, der bis zu 4 Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Imino, Oxo, -(CH₂)_mOR⁵, -(CH₂)_mCOR⁵, -(CH₂)_mS(O)_tR⁵, -(CH₂)_mNR⁵R⁶, -(CH₂)_mCONR⁵R⁶, -(CH₂)_mNHCOR⁵, -(CH₂)_mSO₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_mNHSO₂R⁵ und einem 5-gliedrigen Heteroaryl-Ring, der gegebenenfalls mit C₁₋₂-Alkyl substituiert ist;

R² ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Chlor und Fluor;

R³ ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R⁴ ausgewählt ist aus -NH-CO-R⁷ und -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸;

R⁵ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, -(CH₂)_mPhenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, und -(CH₂)_mHeteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist;

R⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N-R⁹;

R⁷ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_q-C₃₋₇-Cycloalkyl, Trifluormethyl, -(CH₂)_tHeteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und -(CH₂)_tPhenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist;

R⁸ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, CONHR¹², Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist;

R⁹ ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R¹⁰ ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, -(CH₂)_q-C₃₋₇-Cycloalkyl, -CONR¹²R¹³, -NHCOR¹³, Halogen, CN, -(CH₂)_sNR¹⁴R¹⁵, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R¹¹-Gruppen substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R¹¹-Gruppen substituiert ist;

R¹¹ ausgewählt ist aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und -(CH₂)_sNR¹⁴R¹⁵;

R¹² und R¹³ jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, oder

R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N-R⁹, worin der Ring mit bis zu zwei C₁₋₆-Alkyl-Gruppen substituiert sein kann;

R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und -(CH₂)_q-C₃₋₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist;

R^{15} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{14} und R^{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^9 ;

R^{16} ausgewählt ist aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy und Trifluormethyl;

U ausgewählt ist aus Methyl und Halogen;

X und Y jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Halogen;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

n ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

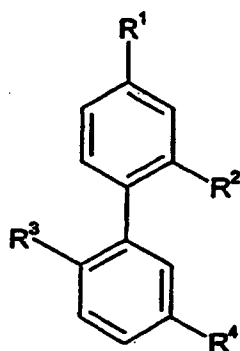
q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1;

s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3; und

t ausgewählt ist aus 0, 1 und 2.

[0004] Entsprechend einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IA) bereitgestellt:



(IA)

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie zuvor definiert sind.

[0005] In einer Ausführungsform ist R^1 ein monocyclischer Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der bis zu 3 Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-(CH_2)_mCONR^5R^6$, $-(CH_2)_mNHCOR^5$, $-(CH_2)_mSO_2NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^5$ und einem Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist.

[0006] Repräsentative Beispiele für R^1 schließen monocyclische Heteroaryl-Ringe mit 5 Gliedern ein, die 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten, die unabhängig ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, insbesondere Pyrrolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Tetrazolyl. Weitere repräsentative Beispiele für R^1 schließen monocyclische Heteroaryl-Ringe mit 5 Gliedern ein, die bis zu 3 Heteroatome enthalten, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. In einer Ausführungsform ist R^1 ein monocyclischer Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der 2 oder 3 Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, insbesondere Thiazolyl, Imidazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl oder 1,3,4-Oxadiazolyl. In einer anderen Ausführungsform ist R^1 Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Tetrazolyl.

[0007] Der monocyclische Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, kann gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert sein, die an jeder Position auf dem Ring lokalisiert sind. In einer Ausführungsform ist der monocyclische Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert, der an jeder Position auf dem Ring lokalisiert ist. Repräsentative Beispiele für die Substituenten schließen C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl; $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, insbesondere $-CH_2$ -Cyclopropyl; Imino; $-(CH_2)_mOR^5$, insbesondere $-CH_2OH$, $-CH_2OC_{1-4}$ -Alkyl, wie zum Beispiel $-CH_2OCH_3$ oder $-CH_2OCH_2CH_3$, und $-CH_2O(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl wie $-CH_2OCH_2$ -Cyclopropyl; $-(CH_2)_mCOR^5$, insbesondere $-COCH_3$; $-(CH_2)_mNR^5R^6$, insbesondere $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -Alkyl, wie zum Beispiel $-NHCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2NHCH(CH_2OH)_2$, $-CH_2NH-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, wie zum Beispiel $-CH_2NH$ -Cyclopropyl, $-CH_2NHCH_2$ -Cyclopropyl oder $-CH_2NH$ -Cyclohexyl, oder $-(CH_2)_mNR^5R^6$, worin R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5

oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N-R⁹; -(CH₂)_mNHCOR⁵, insbesondere -CH₂NHCOR⁵, worin R⁵ C₁₋₄-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, wie zum Beispiel Ethyl, 2,2-Dimethylpropyl oder Methyl, substituiert mit OH, -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, wie zum Beispiel -CH₂-Cyclopropyl, -(CH₂)_m-Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, wie zum Beispiel Phenyl oder -CH₂-Phenyl, und -(CH₂)_m-Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, wie zum Beispiel -CH₂-Isoxazol, substituiert mit Methyl; -(CH₂)_mNHSO₂R⁵, insbesondere -CH₂NHSO₂R⁵, worin R⁵ C₁₋₄-Alkyl ist, wie zum Beispiel Methyl oder -(CH₂)_m-Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, wie zum Beispiel -CH₂-Phenyl; und einen Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern ein, der gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkyl substituiert ist, insbesondere Pyrrol, das mit Methyl substituiert ist. Weitere repräsentative Substituenten für den monocyclischen Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern schließen C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, und -(CH₂)_mNR⁵R⁶ ein.

[0008] In einer bevorzugten Ausführungsform ist R¹ 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-3-yl oder 5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

[0009] In einer Ausführungsform ist R² ausgewählt aus Wasserstoff, Methyl und Chlor. Repräsentative Beispiele für R² schließen Wasserstoff und Methyl ein. Insbesondere ist R² Wasserstoff.

[0010] Ein repräsentatives Beispiel für R³ ist Methyl.

[0011] In einer Ausführungsform ist R⁵ ausgewählt aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist.

[0012] Repräsentative Beispiele für R⁵ schließen Wasserstoff; C₁₋₄-Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, insbesondere Methyl, das gegebenenfalls mit OH substituiert ist, Ethyl, 2,2-Dimethylpropyl oder 1,3-Dihydroxyprop-2-yl; -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, -CH₂-Cyclopropyl oder Cyclohexyl; -(CH₂)_m-Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, insbesondere Phenyl oder -CH₂-Phenyl; und -(CH₂)_m-Heteroaryl ein, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, insbesondere -CH₂-Isoxazol, das mit Methyl substituiert ist. Weitere repräsentative Beispiele für R⁵ schließen Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, und C₁₋₄-Alkyl ein, das mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, insbesondere 1,3-Dihydroxyprop-2-yl. Zusätzliche repräsentative Beispiele für R⁵ schließen Wasserstoff; C₁₋₄-Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, insbesondere Methyl, das gegebenenfalls mit OH substituiert ist, Ethyl oder 2,2-Dimethylpropyl; -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, -CH₂-Cyclopropyl oder Cyclohexyl; -(CH₂)_m-Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, insbesondere Phenyl oder -CH₂-Phenyl; und -(CH₂)_m-Heteroaryl ein, das gegebenenfalls mit R¹⁶ substituiert ist, insbesondere -CH₂-Isoxazol, das mit Methyl substituiert ist.

[0013] Repräsentative Beispiele für R⁶ schließen Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl ein. Weitere repräsentative Beispiele für R⁶ schließen Wasserstoff und C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, ein. Ein zusätzliches repräsentatives Beispiel für R⁶ ist Ethyl.

[0014] In einer Ausführungsform bilden R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ferner ein zusätzliches Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, insbesondere Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholino oder Thiomorpholino. In einer anderen Ausführungsform bilden R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ferner ein zusätzliches Sauerstoffatom enthält, insbesondere Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Morpholino. In einer weiteren Ausführungsform bilden R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ferner ein zusätzliches Schwefelatom enthält, insbesondere Thiomorpholino.

[0015] In einer Ausführungsform ist R⁷ ausgewählt aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_q-C₃₋₇-Cycloalkyl Trifluormethyl, -(CH₂)_r-Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und -CH₂-Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist. Repräsentative Beispiele für R⁷ schließen -(CH₂)_r-Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, insbesondere einen Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Pyridinyl, das gegebenenfalls mit -(CH₂)_sNR¹⁴R¹⁵ substituiert ist, Furyl oder Thiophenyl, ein.

[0016] In einer Ausführungsform ist R⁸ ausgewählt aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, CONHR¹², Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und, wenn q 1 oder 2 ist, Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist. In einer anderen Ausführungsform ist R⁸ ausgewählt aus

C₃₋₇-Cycloalkyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist. In einer weiteren Ausführungsform ist R⁸ ausgewählt aus C₃₋₇-Cycloalkyl und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist. Repräsentative Beispiele für R⁸ schließen C₃₋₆-Cycloalkyl, wie zum Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere Cyclopropyl; Phenyl, das gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkoxy substituiert ist, insbesondere Methoxy, oder -(CH₂)_sNR¹⁴R¹⁵; und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, insbesondere einen Heteroaryl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Thiazolyl oder Thiadiazolyl, ein.

[0017] Repräsentative Beispiele für R¹⁰ und R¹¹ schließen C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy, und -(CH₂)_sNR¹⁴R¹⁵ ein.

[0018] In einer Ausführungsform bilden R¹⁴ und R¹⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ferner ein zusätzliches Sauerstoffatom enthält, insbesondere Pyrrolidinyl oder Morpholino.

[0019] In einer Ausführungsform ist R¹⁶ ausgewählt aus Halogen, insbesondere Fluor, und C₁₋₆-Alkyl. Ein repräsentatives Beispiel für R¹⁶ ist C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform sind X und Y jeweils unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Chlor und Fluor. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist X Fluor. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist Y Wasserstoff.

[0021] In einer Ausführungsform ist n 0.

[0022] In einer Ausführungsform ist m ausgewählt aus 0, 1 und 2, insbesondere 0 und 1.

[0023] Repräsentative Beispiele für q sind 0 und 1.

[0024] Ein repräsentatives Beispiel für r ist 0.

[0025] Ein repräsentatives Beispiel für s ist 0.

[0026] In einer Ausführungsform ist t ausgewählt aus 1 und 2.

[0027] Es ist selbstverständlich, daß die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von besonderen und bevorzugten Gruppen, die oben beschrieben sind, umfaßt. Besondere erfindungsgemäße Verbindungen schließen solche, die in den Beispielen erwähnt werden, ein.

[0028] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung schließen folgende ein:

N-Cyclopropyl-2',6-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid,
6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-cyclopropylmethylamid,
6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-thiazol-2-ylamid,
6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid,
Furan-3-carbonsäure-[6-methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-yl]amid,
6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-(3-morpholin-4-ylphenyl)amid und
6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-cyclopropylamid.

[0029] Weitere bevorzugte Verbindungen, die genannt werden können, schließen folgende ein:

4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-4'-[5-((cyclopropylamino)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(((3-methylisoxazol-5-yl)acetyl)amino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphe-

nyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-{5-[(diethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-{[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 4'-(5-{[(Benzylsulfonyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-{5-[(ethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-{[(cyclopropylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-{[(phenylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-{[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-Cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid
 und
 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

[0030] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkyl" auf geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoff-Ketten, die eine spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthalten. Zum Beispiel meint C_{1-6} -Alkyl ein geradkettiges oder verzweigt-kettiges Alkyl, das mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für "Alkyl" wie hier verwendet schließen uneingeschränkt Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, Isobutyl, Isopropyl und t-Butyl ein. Eine C_{1-4} -Alkyl-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Methyl, Ethyl, Isopropyl oder t-Butyl. Die Alkyl-Gruppen können gegebenenfalls mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiert sein, zum Beispiel Trifluormethyl.

[0031] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkoxy" auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxy-Gruppe, zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Prop-2-oxy, Butoxy, But-2-oxy, 2-Methylprop-1-oxy, 2-Methylprop-2-oxy, Pentoxy oder Hexyloxy. Eine C_{1-4} -Alkoxy-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Methoxy oder Ethoxy.

[0032] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Cycloalkyl" auf einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoff-Ring, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, und der gegebenenfalls bis zu einer Doppelbindung enthalten kann. Zum Beispiel meint C_{3-7} -Cycloalkyl einen nicht-aromatischen Ring, der mindestens 3 und höchstens 7 Ringkohlenstoffatome enthält. Beispiele für "Cycloalkyl" wie hier verwendet schließen uneingeschränkt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl ein. Eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

[0033] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Heteroaryl-Ring" und "Heteroaryl" auf einen monocyclischen ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ring mit 5 bis 7 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Vorzugsweise hat der Heteroaryl-Ring 5 oder 6 Ringatome. Beispiele für Heteroaryl-Ringe schließen uneingeschränkt Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl ein. Der Ring kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl und Oxy.

[0034] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Heterocyclyl-Ring" oder "Heterocyclyl" auf einen monocyclischen gesättigten Kohlenwasserstoff-Ring mit 3 bis 7 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel.

[0035] Vorzugsweise hat der Heterocyclyl-Ring 5 oder 6 Ringatome. Beispiele für Heterocyclyl-Gruppen schließen uneingeschränkt Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholino, Te-

trahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl und Thiomorpholino ein. Der Ring kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind aus C₁₋₆-Alkyl und Oxy.

[0036] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Halogen" oder "Halo" auf die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugte Halogene sind Fluor, Chlor und Brom. Ein besonders bevorzugtes Halogen ist Fluor oder Chlor.

[0037] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Solvat" auf einen Komplex variabler Stöchiometrie, der durch einen gelösten Stoff (in dieser Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon) und einem Lösungsmittel gebildet wird. Solche für den Zweck der Erfindung verwendete Lösungsmittel können die biologische Aktivität des gelösten Stoffs nicht stören. Beispiele für geeignete Lösungsmittel schließen Wasser, Methanol, Ethanol und Essigsäure ein. Vorzugsweise ist das verwendete Lösungsmittel ein pharmazeutisch annehmbares Lösungsmittel. Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare Lösungsmittel schließen Wasser, Ethanol und Essigsäure ein. Alle solche Lösungsmittel sind innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

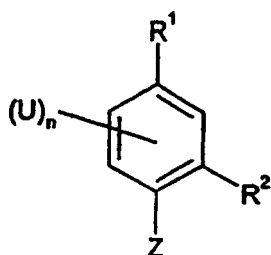
[0038] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorliegen (z.B. können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten oder können cis-trans-Isomerie vorweisen). Die individuellen Stereoisomere (Enantiomere und Diastereomere) und Gemische dieser sind innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Die vorliegende Erfindung umfaßt ebenfalls die individuellen Isomere der Verbindungen, die durch die Formel (I) dargestellt sind, als Gemische mit Isomeren davon, worin ein oder mehrere chirale Zentren invertiert sind. In gleicher Weise ist es verständlich, daß Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen anders als die in der Formel gezeigten existieren können, und diese sind ebenfalls innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0039] Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt, und können zum Beispiel Säureadditionssalze umfassen, die aus der Umsetzung einer Säure mit einem basischen Stickstoffatom, das in einer Verbindung der Formel (I) vorliegt, hervorgehen.

[0040] Salze, die vom Begriff "pharmazeutisch annehmbare Salze" umfaßt sind, beziehen sich auf nicht-toxische Salze der Verbindungen dieser Erfindung. Repräsentative Salze schließen die folgenden Salze ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Laurat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Monokaliummaleat, Mucat, Napsylat, Nitrat, N-Methylglucamin, Oxalat, Pamoat (Embonat), Palmitat, Pantothenat, Phosphat/diphosphat, Polygalacturonat, Kalium, Salicylat, Natrium, Stearat, Subacetat, Succinat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid, Trimethylammonium und Valerat. Andere Salze, die nicht pharmazeutisch annehmbar sind, können nützlich in der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung sein, und diese bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

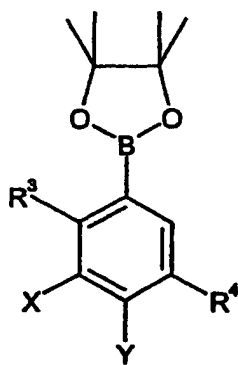
[0041] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch eine Vielzahl an Verfahren, einschließlich der Standardchemie, hergestellt werden. Jede zuvor definierte Variable behält, sofern nicht anderweitig angegeben, ihre zuvor definierte Bedeutung. Illustrative allgemeine Syntheseverfahren sind nachfolgend aufgeführt und spezifische Verbindungen der Erfindung werden dann in den Arbeitsbeispielen hergestellt.

[0042] Eine Verbindung der Formel (I) kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



(II)

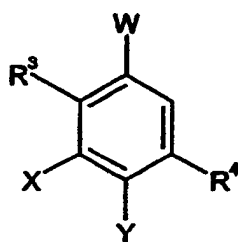
worin R¹, R², U und n wie zuvor definiert sind und Z Halogen ist, insbesondere Brom oder Iod, mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

worin R^3 , R^4 , X und Y wie zuvor definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators, zum Beispiel Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, hergestellt werden.

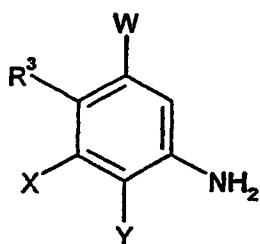
[0043] Eine Verbindung der Formel (III) kann durch zum Beispiel Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

worin R^3 , R^4 , X und Y wie zuvor definiert sind und W Halogen ist, insbesondere Brom oder Iod, mit Bis(pinacolato)dibor, [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium-(II)-Komplex ($\text{PdCl}_2(\text{ppdf})$) und Kaliumacetat in einem Lösungsmittel wie DMF hergestellt werden.

[0044] Wenn R^4 -NH-CO- R^7 ist, kann eine Verbindung der Formel (IV) durch Umsetzen eines Amins der Formel (V)



(V)

worin R^3 , X, Y und W wie zuvor definiert sind, mit einer Säureverbindung der Formel (VI)

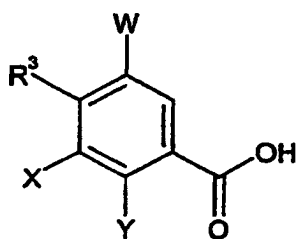


(VI)

worin R^7 wie zuvor definiert ist, unter Amid-bildenden Bedingungen hergestellt werden.

[0045] Geeignete Amid-bildende Bedingungen sind fachbekannt und schließen die Zugabe einer Base wie DIPEA zu einem Gemisch des Amins der Formel (V), der Säure der Formel (VI) und HATU in einem Lösungsmittel wie DMF ein.

[0046] Alternativ, wenn R^4 -CO-NH-(CH_2)_q- R^8 ist, kann eine Verbindung der Formel (IV) einfach aus einer entsprechenden Säureverbindung der Formel (VII)



(VII)

worin R^3 , X, Y und W wie zuvor definiert sind, durch Umwandeln der Säure in eine aktivierte Form der Säure, zum Beispiel das Säurechlorid, durch Behandlung mit zum Beispiel Thionylchlorid und dann Umsetzen der aktivierten Säure, wobei diese mit einer Amin-Verbindung der Formel (VIII)



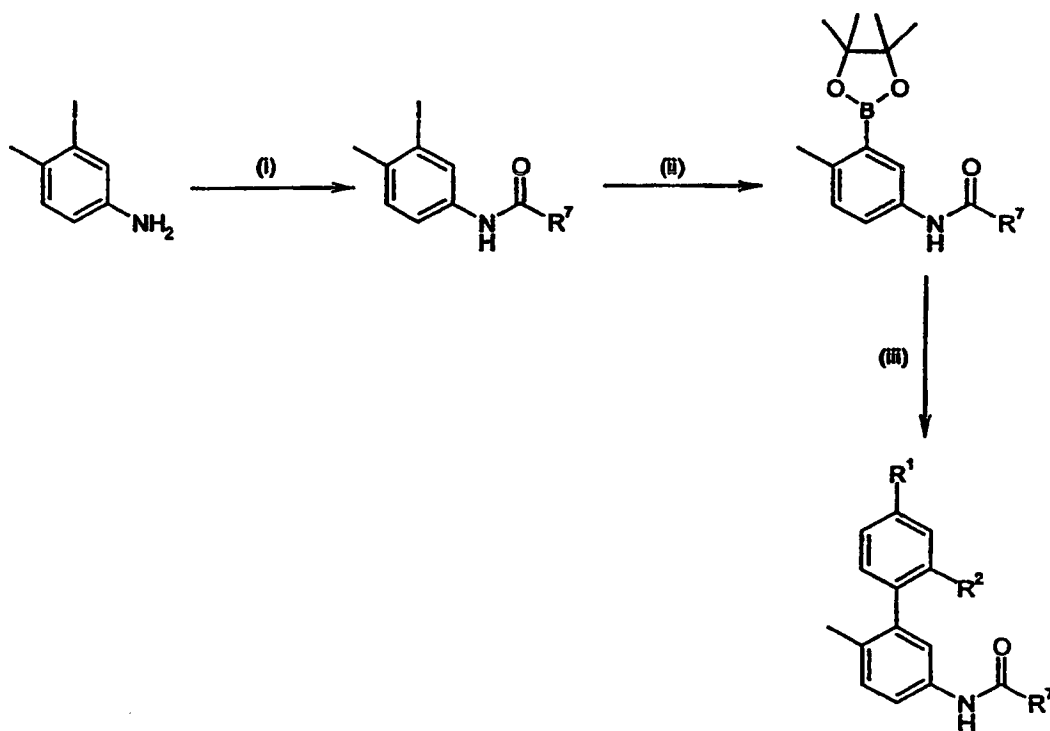
gebildet wurde, worin R^8 wie zuvor definiert ist, unter Amid-bildenden Bedingungen hergestellt werden.

[0047] Geeignete Amid-bildende Bedingungen sind fachbekannt und schließen das Behandeln einer Lösung der Säure der Formel (VII) oder der aktivierten Form davon in zum Beispiel DMF mit einem Amin der Formel (VIII) in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Triethylamin ein.

[0048] Es wird einzusehen sein, daß in den zuvor beschriebenen Herstellungsverfahren R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, X und Y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, X und Y wie zuvor definiert oder Gruppen, die umwandelbar in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, X und Y sind, sein können. Eine Umwandlung einer R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, U-, X- oder Y-Gruppe kann hervortreten, wenn zum Beispiel eine Schutzgruppe während den zuvor beschriebenen Reaktionen benötigt wird. Eine verständliche Diskussion der Wege, bei denen solche Gruppen geschützt werden können, und Verfahren zum Spalten der resultierenden geschützten Derivate ist durch zum Beispiel T.W. Greene und P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage, John Wiley & Son, Inc. 1991 und durch P.J. Kocienski in *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag 1994 gegeben.

[0049] Alternativ umfaßt ein weiteres allgemeines Verfahren eine Endstufenmodifikation einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I). Geeignete Transformationen einer funktionellen Gruppe für das Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) sind fachbekannt und sind in zum Beispiel *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Hrsg. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn und C.W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), *Comprehensive Organic Chemistry*, Hrsg. D. Barton und W.D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979) und *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock (VCH Publishers Inc., New York, 1989) beschrieben.

[0050] Zum Beispiel umfaßt ein allgemeines Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 1 dargelegt sind.



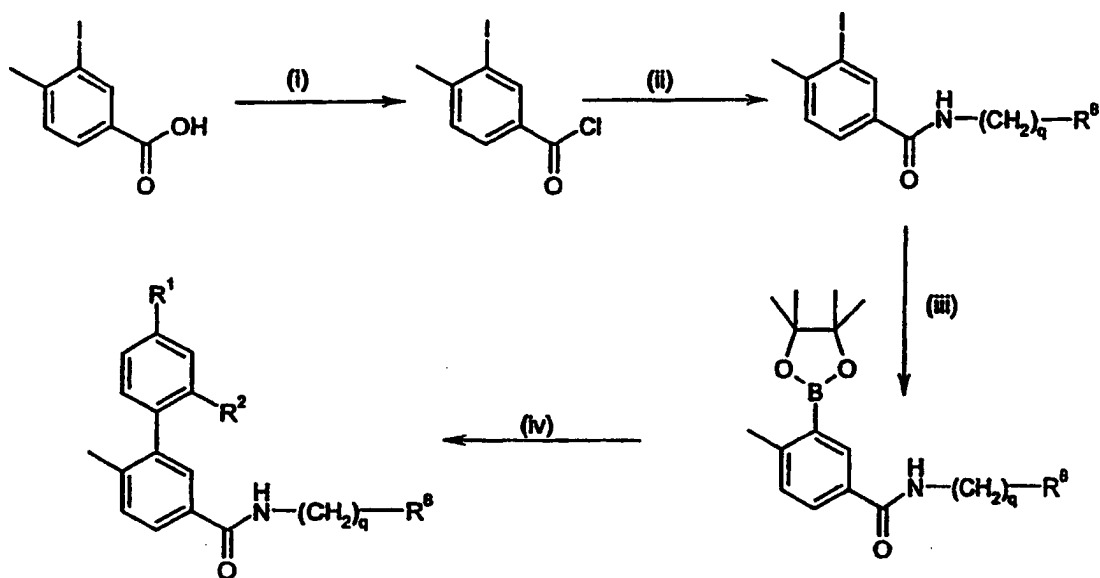
Schema 1

(i) HATU; $R^7\text{CO}_2\text{H}$, DIPEA, DMF.

(ii) Bis(pinacolato)dibor, KOAc, $\text{PdCl}_2(\text{ppdf})$, DMF, 80°C .

(iii) $R^1R^2\text{C}_6\text{H}_3\text{-Br/I}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10 % aq Na_2CO_3 , DME, 80°C .

[0051] Zum Beispiel umfaßt ein anderes allgemeines Verfahren zum Herstellen der Verbindung der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 2 dargelegt sind.



Schema 2

(i) SOCl_2 , CHCl_3 , 80°C .

(ii) $R^8\text{-(CH}_2)_q\text{-NH}_2$, Et_3N , DMF, 80°C .

(iii) Bis(pinacolato)dibor, KOAc, $\text{PdCl}_2(\text{ppdf})$, DMF, 80°C .

(iv) $R^1R^2\text{C}_6\text{H}_3\text{-Br/I}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10 % aq Na_2CO_3 , DME, 80°C .

[0052] Während es für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung möglich ist, als die neue Chemikalie verabreicht zu werden, so werden die Verbindungen der Formel (I) angenehmerweise in der Form von pharma-

zeitischen Zusammensetzungen verabreicht. Daher stellen wir in einem anderen Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) in Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsmitteln oder Exzipienten umfaßt.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I) können für die Verabreichung in jeder geeigneten Weise formuliert sein. Sie können zum Beispiel für die topische Verabreichung oder für die Verabreichung durch Inhalation oder besonders bevorzugt für die orale, transdermale oder parenterale Verabreichung formuliert sein. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer Form sein, so daß sie die kontrollierte Freisetzung der Verbindungen der Formel (I) beeinflussen kann. Ein besonders bevorzugtes Verfahren zum Verabreichen, und die korrespondierende Formulierung, ist die orale Verabreichung.

[0054] Für die orale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form von und verabreicht werden als zum Beispiel Tabletten (einschließlich sublinguale Tabletten) und Kapseln (jeweils einschließlich zeitlich definierte Freisetzungs- und verlängerte Freisetzungsförmulierungen), Pillen, Pulver, Granalien, Elixiere, Tinkturen, Emulsionen, Lösungen, Sirupe oder Suspensionen, die durch konventionelle Mittel mit annehmbaren Exzipienten hergestellt werden.

[0055] Zum Beispiel für die orale Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel kann die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger, wie zum Beispiel Ethanol, Glycerin, Wasser und dgl. kombiniert sein. Pulver werden durch Zerreiben der Verbindung zu einer geeigneten feinen Größe und Mischen mit einem in ähnlicher Weise zerriebenen pharmazeutischen Träger, wie zum Beispiel einem eßbaren Kohlenhydrat, wie zum Beispiel Stärke oder Mannit, hergestellt werden. Ein Aromastoff, Konservierungsstoff, Dispergiermittel und Farbstoff kann ebenfalls vorliegen.

[0056] Kapseln können durch Herstellen eines Pulvergemisches wie zuvor beschrieben und Füllen in eine geformte Gelatinehölse hergestellt werden. Gleit- und Schmiermittel, wie zum Beispiel kolloidale Kieselsäure, Talk, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festes Polyethylenglykol können zu dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Spreng- oder Solubilisierungsmittel, wie zum Beispiel Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments zu verbessern, wenn die Kapsel eingenommen wird.

[0057] Des weiteren, falls erwünscht oder notwendig, können geeignete Bindemittel, Schmiermittel, Sprengmittel und Farbstoffe in das Gemisch eingearbeitet werden. Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie zum Beispiel Glucose oder beta-Lactose, Maissüßstoffe, natürliche und synthetische Gummis, wie zum Beispiel Gummi arabicum, Tragacanth oder Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol, Wachse und dgl. ein. Schmiermittel, die in diesen Dosierungsformen verwendet werden, schließen Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dgl. ein. Sprengmittel schließen uneingeschränkt Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi und dgl. ein. Tabletten werden zum Beispiel durch Herstellen eines Pulvergemisches, granuliert oder geschlagen, Zugabe eines Schmier- und Sprengmittels und Preßformen in Tabletten formuliert. Ein Pulvergemisch wird durch Mischen der Verbindung, geeigneterweise besonders fein zerkleinert, mit einem Verdünnungsmittel oder einer Basis, wie zuvor beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverzögerer, wie zum Beispiel Paraffin, einem Aufnahmebeschleuniger, wie zum Beispiel einem quaternärem Salz, und/oder einem Absorptionmittel, wie zum Beispiel Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat, hergestellt. Das Pulvergemisch kann durch Anfeuchten mit einem Bindemittel, wie zum Beispiel Sirup, Stärkepaste, Acadiaschleim oder Lösungen aus Cellulose-basierenden oder polymeren Materialien, und zwingen durch ein Sieb granuliert werden. Als eine Alternative zum Granulieren kann das Pulvergemisch durch die Tablettiermaschine geführt werden, und das Resultat sind unvollständig geformte Rohlinge, die in Granalien zerbrochen sind. Die Granalien können durch die Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talk oder Mineralöl geschmiert werden, um das Anhaften an die tablettienformenden Preßstöße zu verhindern. Das geschmierte Gemisch wird dann in Tabletten formgepreßt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls mit einem freifließenden inerten Träger vereinigt werden und direkt in Tabletten formgepreßt werden ohne durch die Granulierungs- oder Stoßschritte zu gehen. Eine klare oder undurchsichtige Schutzschicht, die aus einer versiegelten Schicht aus Schellack, einer Beschichtung aus Zucker oder polymeren Materialien und einer Polierbeschichtung aus Wachs besteht, kann bereitgestellt werden. Farbstoffe können zu diesen Beschichtungen zugegeben werden, um unterschiedliche Einheitsdosierungen zu unterscheiden.

[0058] Orale Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Lösungen, Sirupe und Elixiere können in Dosierungseinheitsformen hergestellt werden, so daß eine gegebene Menge eine vorbestimmte Menge der Verbindung enthält. Si-

rupe können durch Auflösen der Verbindung in einer geeigneterweise aromatisierten wäßrigen Lösung hergestellt werden, während Elixiere durch die Verwendung eines nicht-toxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Solubilisierungsmittel und Emulgatoren, wie zum Beispiel ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Aromazusätze, zum Beispiel Pfefferminzöl oder Saccharin, und dgl. können ebenfalls zugesetzt werden.

[0059] Wo angebracht, können Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung mikroverkapselt sein. Die Formulierung kann ebenfalls zum Verlängern oder Aufrechterhalten der Freisetzung wie zum Beispiel durch Beschichten oder Einbetten von partikulärem Material in Polymer, Wachs oder dgl. hergestellt werden.

[0060] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls in der Form von Liposomzuführsystemen verabreicht werden, wie zum Beispiel kleinen unilamellierten Vesikeln, große unilamellierten Vesikeln und multilamellierten Vesikeln. Liposome können aus einer Vielzahl an Phospholipiden, wie zum Beispiel Cholesterol, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls in der Form von Liposomemulsion-Zuführsystemen verabreicht werden, wie zum Beispiel in Form von kleinen unilamellierten Vesikeln, Großen unilamellierten Vesikeln und multilamellierten Vesikeln. Liposome können aus einer Vielzahl an Phospholipiden, wie zum Beispiel Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

[0062] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls durch die Verwendung von monoklonalen Antikörpern als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle geknüpft sind, zugeführt werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls mit löslichen Polymeren als abzielbare Arzneimittelträgern verknüpft sein. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylasparatamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, das mit Palmitoyl-Resten substituiert ist, einschließen. Darüber hinaus können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an eine Klasse von bioabbaubaren Polymeren, die nützlich im Erreichen einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffes sind, zum Beispiel Polymilchsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und kreuzverknüpfte oder amphipathische Blockcopolymere oder Hydrogele, verknüpft sein.

[0063] Die vorliegende Erfindung schließt pharmazeutische Zusammensetzungen ein, die 0,1 bis 99,5 %, insbesondere 0,5 bis 90 % einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

[0064] In ähnlicher Weise kann die Zusammensetzung in nasaler, ophthalmischer, Ohr betreffender, rektaler, topischer, intravenöser (sowohl als Bolus als auch Infusion), peritonealer, intraartikulärer, subkutaner oder intramuskulärer, Inhalations- oder Insufflationsform verabreicht werden, wobei alles Verwendungsformen sind, die den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie wohl bekannt sind.

[0065] Für die transdermale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form eines transdermalen Pflasters, wie zum Beispiel eines transdermalen iontophoretischen Pflasters, gegeben werden.

[0066] Für die parenterale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung als eine Injektion oder eine kontinuierliche Infusion (z.B. intravenös, intravaskulär oder subkutan) gegeben werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Vehikeln einnehmen und können bestimmte Formulierungsmittel, wie zum Beispiel Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Sprengmittel enthalten. Für die Verabreichung durch Injektion können diese die Form einer Einheitsdosiszubereitung oder als eine Mehrfachdosiszubereitung, vorzugsweise mit einem zusätzlichen Konservierungsmittel, annehmen. Alternativ für die parenterale Verabreichung kann der Wirkstoff in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Vehikel sein.

[0067] Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls als eine Depotzubereitung formuliert sein. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (zum Beispiel subkutane oder intramuskuläre) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Daher können zum Beispiel die Verbindungen der Erfindung mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (zum Beispiel als eine Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder Ionenaustauschharzen oder als begrenzt lösliche Derivate, zum Beispiel als ein begrenzt lösliches Salz, formuliert werden.

[0068] Alternativ kann die Zusammensetzung für eine topische Applikation zum Beispiel in Form von Salben, Cremen, Lotionen, Augensalben, Augentropfen, Ohrentropfen, Mundwassern, imprägnierten Verbänden und Wundnähte und Aerosole formuliert sein, und kann angemessene konventionelle Zusätze enthalten, einschließlich zum Beispiel Konservierungsstoffe, Lösungsmittel, die die Arzneimittelpenetration unterstützen, und erweichende Mittel in Salben und Cremen. Solche topische Formulierungen können ebenfalls kompatible konventionelle Träger enthalten, zum Beispiel Creme- oder Salbenbasen, und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen. Solche Träger können von ca. 1 bis ca. 98 Gew.% der Formulierung ausmachen, normalerweise machen sie bis zu ca. 80 Gew.% der Formulierung aus.

[0069] Für die Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen angenehmerweise in der Form einer Aerosolspraydarreichung von unter Druck stehenden Paketen oder einem Vernebler zugeführt, mit der Verwendung eines geeigneten Treibmittels, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Tetrafluorethan, Heptafluorpropan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas. Im Fall eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosierungseinheit durch Bereitstellen eines Ventils für die Zuführung einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Kapseln und Kartuschen aus z.B. Gelatine zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, die ein Pulvergemisch einer Verbindung der Erfindung und eine geeignete Pulverbasis, wie zum Beispiel Lactose oder Stärke, enthalten.

[0070] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im allgemeinen in einer Menge verabreicht, die zur Behandlung oder Prophylaxe eines spezifischen Zustands oder Zustände effektiv ist. Eine anfängliche Dosierung im Menschen wird durch klinisches Überwachen von Symptomen, wie Symptome für den ausgewählten Zustand, begleitet. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen in einer Menge des Wirkstoffs von mindestens ca. 100 µg/kg Körpergewicht verabreicht. In den meisten Fällen werden sie in ein oder mehreren Dosen in einer Menge, die ca. 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreitet, verabreicht. Vorzugsweise ist die tägliche Dosis in den meisten Fällen von ca. 100 µg/kg bis ca. 5 mg/kg Körpergewicht. Für die Verabreichung an insbesondere Säugetieren, und insbesondere Menschen, wird erwartet, daß die tägliche Dosierungsmenge des Wirkstoffs von 0,1 mg/kg bis 10 mg/kg und typischerweise ca. 1 mg/kg ist. Es wird einzusehen sein, daß die optimale Dosierung durch Standardverfahren für jede Behandlungsmodalität und Indikation, unter Berücksichtigung der Indikation, ihrer Schwere, dem Weg der Verabreichung, den komplizierenden Bedingungen und dgl. bestimmt werden. Der Arzt wird in jedem Fall die eigentliche Dosierung bestimmen, die am geeigneten für ein Individuum ist und die mit dem Alter, Gewicht und Antwort des entsprechenden Individuums variiert. Die Effektivität einer ausgewählten eigentlichen Dosis kann einfach zum Beispiel durch Messen klinischer Symptome oder antientzündlichen Standardindizes zur Verabreichung der ausgewählten Dosis bestimmt werden. Die oben aufgeführten Dosierungen sind exemplarisch für den Durchschnittsfall. Es kann durchaus einzelne Fälle geben, wo höhere oder niedrigere Dosisbereiche geleistet werden, und solche sind innerhalb des Umfangs dieser Erfindung. Für Zustände und Krankheitszustände, die durch die vorliegende Erfindung behandelt werden, kann das Beibehalten gleichbleibender täglicher Mengen in einem Probanden über eine ausgedehnte Zeitperiode, zum Beispiel in einem Beibehaltungsverabreichungsschema, besonders vorteilhaft sein.

[0071] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0072] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind im allgemeinen Inhibitoren der Serin/Threonin-Kinase p38 und sind deshalb ebenfalls Inhibitoren der Cytokinproduktion, die durch die p38-Kinase vermittelt wird. Innerhalb der Bedeutung des Begriffs "Inhibitoren der Serien/Threonin-Kinase p38" werden solche Verbindungen eingeschlossen, die die Fähigkeit der p38, eine Phosphat-Gruppe von ATP auf ein Proteinsubstrat, gemäß dem nachfolgend beschriebenen Test, zu übertragen, zu stören.

[0073] Es wird zu verstehen sein, daß die Verbindungen der Erfindung selektiv für eine oder mehrere der Isoformen der p38 sein können, zum Beispiel p38α, p38β, p38γ und/oder p38δ. In einer Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38α-Isoform. In einer anderen Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38β-Isoform. In einer weiteren Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38α- und p38β-Isoformen. Tests zur Bestimmung der Selektivität der Verbindungen für die p38-Isoformen sind zum Beispiel in WO 99/61426, WO 00/71535 und WO 02/46158 beschrieben.

[0074] Es ist bekannt, daß p38-Kinaseaktivität erhöht sein kann (lokal oder über den gesamten Körper), daß die p38-Kinase nicht korrekt temporär aktiv oder exprimiert sein kann, daß die p38-Kinase in einem unangebrachten Ort exprimiert oder aktiv sein kann, daß die p38-Kinase konstitutiv exprimiert sein kann, oder daß die

p38-Kinase-Expression unregelmäßig sein kann. Gleichmaßen kann die Cytokinproduktion, die durch die p38-Kinaseaktivität vermittelt wird, zu unangemessenen Zeiten, an unangemessenen Orten oder in schädlichen hohen Level vorkommen.

[0075] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines Zustands oder Krankheitszustands bereit, der durch p38-Kinaseaktivität vermittelt wird. Die Verbindung kann als eine einzelne oder polymorphe kristalline Form oder Formen, einer amorphen Form, ein einzelnes Enantiomer, ein racemisches Gemisch, ein einzelnes Stereoisomer, ein Gemisch von Stereoisomeren, ein einzelnes Diastereoisomer oder ein Gemisch aus Diastereoisomeren verabreicht werden.

[0076] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung im Inhibieren der Cytokinproduktion, die durch p38-Kinaseaktivität vermittelt wird. Die Verbindung kann als eine einzelne oder polymorphe kristalline Form oder Formen, eine amorphe Form, ein einzelnes Enantiomer, ein racemisches Gemisch, ein einzelnes Stereoisomer, ein Gemisch aus Stereoisomeren, ein einzelnes Diastereoisomer oder ein Gemisch aus Diastereoisomeren verabreicht werden.

[0077] Diese Zustände können durch Bereitstellen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung dieser Erfindung behandelt werden. Mit "therapeutisch effektive Menge" ist eine Symptom-erleichternde oder Symptom-reduzierende Menge, eine Cytokin-reduzierende Menge, eine Cytokin-inhibierende Menge, eine Kinase-regulierende Menge und/oder eine Kinase-inhibierende Menge einer Verbindung gemeint. Solche Menge können einfach durch Standardverfahren bestimmt werden, wie zum Beispiel durch Messen von Cytokinlevel oder Beobachten der Erleichterung von klinischen Symptomen. Zum Beispiel kann der praktizierende Arzt anerkannte Messungspunktzahlen für entzündungshemmende Behandlungen überwachen.

[0078] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können an jeden Probanden, der einen Bedarf an der Inhibierung oder Regulation der p38-Kinase oder einen Bedarf an der Inhibierung oder Regulation der p38-vermittelten Cytokinproduktion hat, verabreicht werden. Insbesondere können die Verbindungen an Säugetiere verabreicht werden. Solche Säugetiere können zum Beispiel Pferde, Kühe, Schafe, Schweine, Mäuse, Hunde, Katzen, Primaten, wie zum Beispiel Schimpansen, Gorillas, Rhesusaffen, und am meisten bevorzugt Menschen einschließen.

[0079] Daher stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung im Behandeln oder Reduzieren von Symptomen in einem menschlichen oder tierischen Probanden bereit, der unter zum Beispiel rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Asthma, Psoriasis, Ekzem, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Atemnotsyndrom des Erwachsenen, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischen Herzversagen, Silicose, Endotoxemie, toxischem Schocksyndrom, entzündlicher Darmerkrankung, Tuberkulose, Atherosklerose, neurodegenerativer Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Epilepsie, multiple Sklerose, Aneurisma, Schlaganfall, Reizdarm, Muskeldegeneration, Knochenschwunderkrankungen, Osteoporose, Diabetes, Reperusionsverletzung, Transplantat-Wirt-Reaktion, Alotransplantat-Abstoßung, Sepsis, systemischer Cachexie, Cachexie zusätzlich zu Infektion oder einem bösartigen Tumor, Cachexie zusätzlich zum erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS), Malaria, Lepra, infektiöser Arthritis, Leishmaniose, Borreliose, Glomerulonephritis, Gicht, psoriatischer Arthritis, Reiter-Syndrom, traumatischer Arthritis, Rubella-Arthritis, Morbus Crohn, ulzeröser Kolitis, akuter Synovitis, Gichtarthritis, Spondylitis und nicht-artikulären Entzündungszuständen, zum Beispiel Bandscheibenprolaps/Vorfall/Hernie, Bursitis, Tendonitis, Tenosinovitis, fibromyalgischem Syndrom und anderen entzündlichen Zuständen, die mit Bänderstauchung und regionalen muskuloskeletalen Stauchungen assoziiert sind, Schmerz, zum Beispiel der mit Entzündungen und/oder Trauma assoziiert ist, Osteopetrose, Restenose, Thrombose, Angiogenese, Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs oder Prostatakrebs, leidet.

[0080] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines menschlichen oder tierischen Probanden bereit, der unter rheumatoider Arthritis, Asthma, Psoriasis, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischem Herzversagen, systemischer Cachexie, Glomerulonephritis, Morbus Crohn, neurodegenerativer Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Epilepsie und Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs und Prostatakrebs, leidet.

[0081] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Her-

stellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines menschlichen oder tierischen Probanden bereit, der unter rheumatoider Arthritis, Asthma, Psoriasis, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischem Herzversagen, systemischer Cachexie, Glomerulonephritis, Morbus Crohn und Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs und Prostatakrebs, leidet.

[0082] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines menschlichen oder tierischen Probanden bereit, der unter rheumatoider Arthritis, Asthma, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, neurodegenerativer Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung und Epilepsie leidet.

[0083] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines menschlichen oder tierischen Probanden bereit, der unter jeglicher Art von Schmerz, einschließlich chronischem Schmerz, rapiden Ausbruch der Analgesie, neuromuskulärem Schmerz, Kopfschmerz, Krebschmerz, akutem und chronischem Entzündungsschmerz, der mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis assoziiert ist, postoperativen Entzündungsschmerz, neuropathischem Schmerz, diabetischer Neuropathie, trigeminale Neuralgie, post-hepatischer Neuralgie, entzündlicher Neuropathien und Migräneschmerz leidet, die das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon an den Probanden umfaßt.

[0084] Die Verbindungen der Formel (I) können alleine oder in Kombination mit anderen Therapeutika zur Behandlung einer der oben aufgeführten Zustände eingesetzt werden. Insbesondere in der rheumatoiden Arthritis ist eine Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder Antikörpermitteln vorstellbar. Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen daher das Verabreichen mindestens einer Verbindung der Formel (I) und mindestens eines anderen pharmazeutischen Wirkstoffs. Die Verbindung(en) der Formel (I) und der/die andere(n) pharmazeutische(n) Wirkstoff(e) kann/können zusammen oder getrennt verabreicht werden, und, wenn getrennt verabreicht, kann dies getrennt oder sequentiell in jeglicher Reihenfolge erfolgen. Die Mengen der Verbindung(en) der Formel (I) und des anderen pharmazeutischen Wirkstoffs (Wirkstoffe) und die relative zeitliche Koordinierung der Verabreichung wird ausgewählt, um den gewünschten kombinierten therapeutischen Effekt zu erreichen. Beispiele anderer pharmazeutischer Wirkstoffe, die in Kombination mit den Verbindungen der Formel (I) für eine rheumatoide Arthritisbehandlung eingesetzt werden können, schließen folgendes ein: Immunsuppressiva, wie zum Beispiel Amtolmetinguacil, Mizoribin und Rimexolon; Anti-TNF α -Mittel, wie zum Beispiel Etanercept, Infliximab, Diacerein; Tyrosinkinaseinhibitoren, wie zum Beispiel Leflunomomid; Kallikrein-Antagonisten, wie zum Beispiel Subreum; Interleukin-11-Agonisten, wie zum Beispiel Oprelvekin; Interferon-beta-1-Agonisten; Hyaluronsäureagonisten, wie zum Beispiel NRD-101 (Aventis); Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, wie zum Beispiel Anakinra; CD8-Antagonisten, wie zum Beispiel Amiprilosehydrochlorid; beta-Amyloid-Vorläuferprotein-Antagonisten, wie zum Beispiel Reumacon; Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, wie zum Beispiel Cipemastat und andere Krankheits-modifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD), wie zum Beispiel Methotrexat, Sulphasalazin, Cyclosporin A, Hydroxychloroquine, Auranofin, Aurothioglucoase, Goldnatriumthiomalat und Penicillamin.

Beispiele

[0085] Die folgenden Beispiele sind illustrative Ausführungsformen der Erfindung, die nicht den Umfang der Erfindung in irgendeiner Art und Weise einschränken. Reagentien sind kommerziell erhältlich oder werden gemäß in der Literatur beschriebener Verfahren hergestellt.

[0086] LCMS wurde auf einer Säule (3,3 cm \times 4,6 mm ID, 3 μ m ABZ+PLUS), bei einer Flußrate von 3 ml/min, einem Injektionsvolumen von 5 μ l, bei Raumtemperatur und einem UV-Detektionsbereich von 215 bis 330 nm durchgeführt.

[0087] 4-(4-Bromphenyl)-2-thiazolaminmonohydrobromid und 3-Iod-4-methylanilin wurden von Lancaster gekauft.

[0088] 2-(4-Bromphenyl)-1H-imidazol und 5-(4-Iodphenyl)-1H-tetrazol wurden von Peakdale Fine Chemicals gekauft.

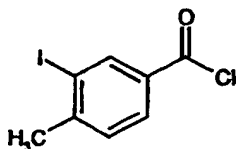
[0089] 2-Chlorisonicotinsäure wurde von Maybridge Chemicals gekauft.

[0090] 3-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol wurde durch das Verfahren, das in EP 0 533 268 (Zwischenprodukt 1) beschrieben ist, hergestellt.

[0091] 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol wurde durch das Verfahren, das in EP 0 533 268 (Zwischenprodukt 10) beschrieben ist, hergestellt.

[0092] 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol wurde durch das Verfahren, das in WO 97/43262 (Beschreibung 11) beschrieben ist, hergestellt.

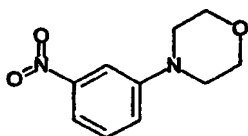
Zwischenprodukt 1: 3-Iod-4-methylbenzoylchlorid



[0093] Thionylchlorid (8,2 ml, 112,5 mmol) wurde zu einem Gemisch aus 3-Iod-4-methylbenzoesäure (18,5 g, 75 mmol) in Chloroform (100 ml) hinzugegeben und bei 61°C für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und überschüssiges Thionylchlorid wurde durch Azeotropieren mit Toluol (3 × 30 ml) entfernt. Das gewünschte Produkt wurde als ein beigefarbener Feststoff (19,5 g, 93 %) gebildet und in nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,31 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 2,43 (3H, d) ppm.

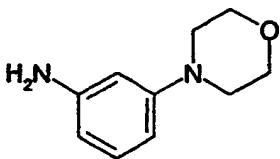
Zwischenprodukt 2: 4-(3-Nitrophenyl)morpholin



[0094] 3-Fluornitrobenzol (10 g, 71 mmol) wurde zu einer Lösung aus Morpholin (34 ml, 390 mmol) in Dimethylsulfoxid (120 ml) hinzugegeben und bei 110°C für 60 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und in Wasser (800 ml) gegossen. Das gewünschte Produkt präzipitierte und wurde durch Filtration gesammelt. Der orangefarbene Feststoff wurde unter Vakuum getrocknet und in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet (13,7 g, 66 mmol).

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 7,68 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,49 (1H, t), 7,42 (1H, dd), 3,76 (4H, dd), 3,24 (4H, dd) ppm.

Zwischenprodukt 3: 3-(4-Morpholinyl)benzolamin

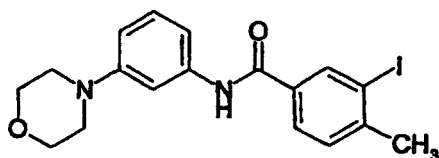


[0095] Ein Erlenmeyer-Kolben, der 5 % Palladium-auf-Aktivkohle (1,95 g) enthielt, wurde entleert und mit Wasserstoff nachgefüllt. 4-(3-Nitrophenyl)morpholin (Zwischenprodukt 2) (19,5 g, 93,75 mmol) wurde in den Erlenmeyer-Kolben als eine Lösung in Ethanol und Dimethylformamid (1000 ml, 4:1 V/V) hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt bis die weitere Aufnahme von Wasserstoff nachließ (nach ca. 7 l). Die Reaktion wurde dann durch Celite gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um das gewünschte Produkt (12,6 g, 70,6 mmol) als einen beigen Feststoff zu erhalten.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 6,85 (1H, t), 6,12 (2H, m), 6,06 (1H, dd), 4,88 (2H, brs), 3,70 (4H, scheinbar t), 2,98 (4H, scheinbar t) ppm.

LCMS: Retentionszeit 1,08 min MH⁺ 179.

Zwischenprodukt 4: 3-Iod-4-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]benzamid

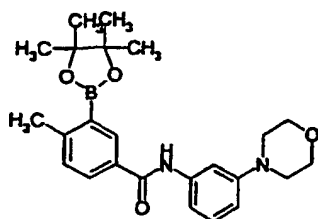


[0096] 3-Iod-4-methylbenzoylchlorid (Zwischenprodukt 1) (19,5 g, 69,6 mmol) wurde portionsweise zu einem Gemisch aus Triethylamin (48 ml, 350 mmol) und 3-(4-Morpholinyl)benzamin (Zwischenprodukt 3) (12,6 g, 70,6 mmol) in Dimethylformamid (150 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei 80°C für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Chloroform (200 ml) aufgenommen. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 100 ml), 2M Natriumhydroxid-Lösung (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde mit Diethylether zerrieben und durch Filtration gesammelt, um das gewünschte Produkt als einen cremefarbenen Feststoff (20,0 g, 47,0 mmol) zu erhalten. Das Produkt wurde in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,28 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 3,75 (4H, scheinbar t), 3,10 (4H, scheinbar t), 2,44 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,52 min MH^+ 423.

Zwischenprodukt 5: 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid

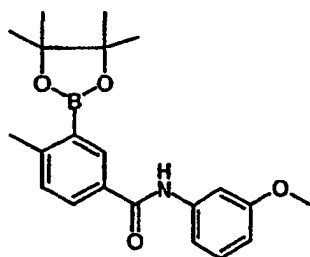


[0097] 3-Iod-4-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]benzamid (Zwischenprodukt 4) (8,00 g, 18,9 mmol), Triethylamin (7,9 ml, 56,7 mmol) und Bis(pinacolato)dibor (4,13 ml, 28,4 mmol) wurde zu einer Lösung aus [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (1:1) (770 mg, 945 mmol) in Dioxan (100 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei 80°C unter Stickstoff für 3 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit Wasser (3 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (30 % Ethylacetat/Cyclohexan V:V bis 50 % Ethylacetat/Cyclohexan V:V) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein weißer Feststoff (4,05 g, 9,45 mmol) erhalten.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,11 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,40 (1H, brs), 7,33 (1H, d), 7,28 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 3,75 (4H, scheinbar t), 3,09 (4H, scheinbar t), 2,54 (3H, s), 1,33 (12H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,65 min, MH^+ 423.

Zwischenprodukt 6: N-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid



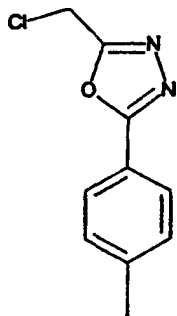
[0098] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 21) (2 g) wurde in Dimethylformamid (20 ml) aufgelöst. Zu diesem wurde 3-Methoxyanilin (0,985 g), Diisopropylethylamin (4 ml) und HATU (3,05 g) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum entfernt, um das Rohmaterial zu ergeben. Das Produkt wurde unter Verwendung einer Kieselsäure-Biotage-Kartusche (90 g), eluiert mit 1:4 Ethylacetat/Cyclohexan, aufgereinigt, um einen weißen Feststoff (2,06 g, 5,61 mmol) zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,20 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,94–7,91 (1H, dd), 7,45 (1H, s), 7,36–7,32 (2H, t), 7,25–7,21 (1H, t), 6,68–6,65 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,32 (12H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,80 min MH^+ 368.

Zwischenprodukt 7: 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol

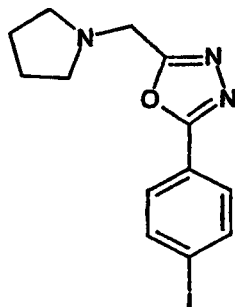


[0099] 5-(4-Iodphenyl)-1H-tetrazol (1,00 g, 3,68 mmol) und Chloressigsäureanhydrid (3,77 g, 22,1 mmol) wurde bei 95°C für 3 Stunden erhitzt. Das Rohprodukt wurde auf einer Kieselsäure-SPE-Kartusche (10 g) mit 5:95 Ethylacetat:Cyclohexan bis 20:80 Ethylacetat:Cyclohexan aufgereinigt. Das gewünschte Produkt kristallisierte spontan. Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle isoliert, die abfiltriert und mit kaltem Cyclohexan gewaschen wurden (690 mg, 59 %).

NMR δ H CDCl₃: 7,89 (2H, d), 7,80 (2H, d), 4,78 (2H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,23 min, MH^+ 321.

Zwischenprodukt 8: 2-(4-Iodphenyl)-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazol

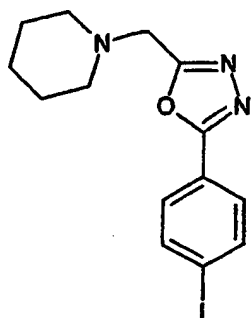


[0100] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in Pyrrolidin (2 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Das Amin wurde dann unter Vakuum entfernt, und das Produkt wurde auf einer 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche (schrittweiser Lösungsmittelgradient 80:20 Ethylacetat: Cyclohexan, 100 % Ethylacetat, 95:5 Ethylacetat:Methanol) aufgereinigt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 7,84 (2H, d), 7,62 (2H, d), 3,80 (2H, s), 2,44 (4H, br), 1,57 (4H, br) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,15 min, MH^+ 356.

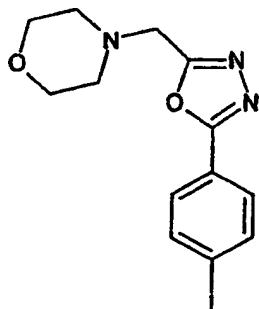
Zwischenprodukt 9: 1-[5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]piperidin



[0101] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in Piperidin (2 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Das Amin wurde dann unter Vakuum entfernt, und das Produkt wurde auf einer 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche (schrittweiser Lösungsmittelgradient 80:20 Ethylacetat:Cyclohexan, 100 % Ethylacetat, 95:5 Ethylacetat:Methanol) aufgereinigt.

NMR δ H – CDCl₃: 7,87 (2H, d), 7,80 (2H, d), 3,87 (2H, brs), 2,56 (4H, br), 1,64 (4H, br), 1,45 (2H, br) ppm.
LCMS: Retentionszeit 2,25 min, MH⁺ 370.

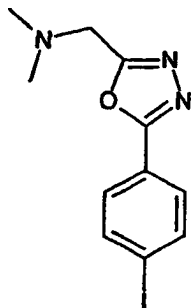
Zwischenprodukt 10: 4-[5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]morpholin



[0102] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in Morpholin (2 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Das Amin wurde dann unter Vakuum entfernt, und das Produkt wurde auf einer 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche (schrittweiser Lösungsmittelgradient 80:10 Ethylacetat: Cyclohexan, 100 % Ethylacetat, 95:5 Ethylacetat:Methanol) aufgereinigt.

NMR δ H – CDCl₃: 7,88 (2H, d), 7,79 (2H, d), 3,89 (2H, s), 3,76 (4H, br), 2,65 (4H, br) ppm.
LCMS: Retentionszeit 2,73 min, MH⁺ 372.

Zwischenprodukt 11: [5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]ocadiazol-2-ylmethyl]dimethylamin

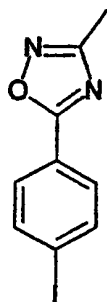


[0103] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in 2M Dimethylamin in Tetrahydrofuran (2 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit eingedampft, und das Produkt wurde auf einer 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche (schrittweiser Lösungsmittelgradient 80:20 Ethylacetat:Cyclohexan, 100 % Ethylacetat, 95:5 Ethylacetat:Methanol) aufgereinigt.

NMR δ H – CDCl₃: 7,87 (2H, d), 7,80 (2H, s), 3,85 (2H, s), 2,42 (6H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,09 min, MH^+ 330.

Zwischenprodukt 12: 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol



[0104] 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,49 g, 3 mmol) wurde zu einer Lösung aus 4-Iodbenzoesäure (0,5 g, 2 mmol) in trockenem Dimethylformamid (4 ml) gegeben, und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. N-Hydroxyacetamidin (0,224 g, 3 mmol) wurde hinzugegeben und das Rühren bei Raumtemperatur für 16 Stunden fortgeführt. Natriummethoxid in Methanol (25 Gew.%ige Lösung; 1,1 ml, 5 mmol) wurde hinzugegeben und das Gemisch bei 80°C für 6 Stunden erhitzt. Einmal abgekühlt, wurden Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) hinzugegeben. Die organische Schicht wurde mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Kartusche (5 g) (100 % Cyclohexan, 20:1 Cyclohexan/Ethylacetat V:V bis 10:1 Cyclohexan/Ethylacetat V:V) aufgereinigt, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (0,15 g, 0,52 mmol) zu erhalten.

NMR δ_H – $CDCl_3$: 7,89 (2H, d), 7,83 (2H, d), 2,48 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,33 min.

Zwischenprodukt 13: 4-Iod-benzoesäure-N'-(2,2-dimethyl-propionyl)hydrazid

[0105] 4-Iodbenzoesäure (5 g, 20,2 mmol) wurde in Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst. Zu dieser wurde tert-Butylcarbazat (2,66 g, 20,2 mmol), HATU (9,2 g, 24,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (2,7 g, 20,2 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (10,5 ml, 60,5 mmol) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (75 ml) und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung (75 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde als ein creme-farbener Feststoff (4,6 g, 12,7 mmol) erhalten.

NMR: δ_H [2H_6] – DMSO: 10,25 (1H, s), 8,92 (1H, bs), 7,87 (2H, d), 7,61 (2H, d), 1,41 (9H, s) ppm.LCMS: Retentionszeit 3,06 min, $M-H^+$ 361.

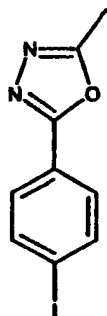
Zwischenprodukt 14: 4-Iodbenzoesäurehydrazid

[0106] Trifluoressigsäure (10 ml) wurde zu 4-Iod-benzoesäure-N'-(2,2-dimethylpropionyl)-hydrazid (Zwischenprodukt 13) (1 g, 2,76 mmol) hinzugegeben und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Trifluoressigsäure wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde als ein weißer Feststoff (0,55 g, 2,1 mmol) erhalten.

NMR: δ_H [2H_6] – DMSO: 9,82 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,58 (2H, d), 4,49 (2H, bs) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,34 min.

Zwischenprodukt 15: 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol



[0107] Triethylorthoacetat (10 ml) wurde zu 4-Iod-benzoesäurehydrazid (Zwischenprodukt 14) (0,55 g, 2,1 mmol) hinzugegeben und unter Stickstoff bei 130°C für 3 Stunden erhitzt. Das Triethylorthoacetat wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (30 ml) und Wasser (30 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Kartusche (10 g), eluiert mit 20:1 Cyclohexan/Ethylacetat V:V bis 5:1 Cyclohexan/Ethylacetat V:V, aufgereinigt. Das gewünschte Produkt wurde als ein weißer Feststoff (0,31 g, 1,1 mmol) erhalten.
NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 7,96 (2H, d), 7,72 (2H, d), 2,56 (3H, s) ppm.
LCMS: Retentionszeit 3,02 min.

Zwischenprodukt 16: N-Cyclopropyl-3-iod-4-methylbenzamid

[0108] 3-Iod-4-methylbenzoesäure (1,0 g, 3,8 mmol) wurde bei 80°C in Thionylchlorid (10 ml) für 2 h erhitzt. Der Reaktion wurde erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen, und überschüssiges Thionylchlorid wurde unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in DCM (10 ml) aufgelöst, und Cyclopropylamin (0,32 ml) und Natriumcarbonat (2,0 g) wurden zu der Lösung hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, filtriert und das Filtrat unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde mit Ether zerrieben, um N-Cyclopropyl-3-iod-4-methylbenzamid als einen weißen Feststoff (1,1 g) zu ergeben.
NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,24 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,38 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,55 (2H, m).

Zwischenprodukt 17: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid

[0109] N-Cyclopropyl-3-iod-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 16) (1,1 g, 3,64 mmol), Bis(pinnacolato)di-bor (1,85 g, 7,28 mmol), Kaliumacetat (1,79 g, 18,2 mmol) und PdCl₂dppf (55 mg) wurden bei 85°C in DMF (30 ml) für 4,5 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert, auf eine Bond-Elute (10 g, Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten (0 bis 100 %) eluiert. Das Lösungsmittel wurde aus den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft und der Rückstand mit Cyclohexan zerrieben, um N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid als einen weißen Feststoff (650 mg) zu ergeben.
NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,40 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,48 (3H, s), 1,30 (12H, s), 0,66 (2H, m), 0,56 (2H, m).

Zwischenprodukt 18: 2-Chlor-N-(3-iod-4-methylphenyl)-isonicotinamid

[0110] 2-Chlorisonicotinsäure (3,3 g, 21 mmol), HATU (8,75 g, 23 mmol), Diisopropylethylamin (10,9 ml, 63 mmol) und 3-Iod-4-methylanilin (5,00 g, 21 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wurden unter Stickstoff für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit Wasser (3 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (40:60 Ethylacetat:Cyclohexan) aufgereinigt, um 2-Chlor-N-(3-iod-4-methylphenyl)-isonicotinamid als einen weißen Feststoff (7,00 g, 18,8 mmol) zu ergeben.
LCMS: Retentionszeit 3,59 min MH⁺ 373.
NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,52 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, b), 7,87 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 2,36 (3H, s).

Zwischenprodukt 19: N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid

[0111] Eine Lösung aus N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-chlor-isonicotinamid (Zwischenprodukt 18) (7,00 g, 18,8 mmol) in Pyrrolidin (20 ml) wurde bei 80°C unter einer Atmosphäre von Stickstoff für 16 Stunden erhitzt. Überschüssiges Pyrrolidin wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit Diethylether (20 ml) zerrieben. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid als einen blaßgelben Feststoff (7,73 g, 18 mmol) zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 2,77 min MH^+ 408.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 10,29 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 6,97 (1H, brd), 6,88 (1H, b), 3,45 (2H, scheinbar t), 3,09 (2H, m), 2,35 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,82 (2H, m).

Zwischenprodukt 20: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidin-1-yl)-4-pyridincarboxamid

[0112] Bis(pinacolato)diboran (7,24 g, 28,5 mmol) wurde zu einem Gemisch aus N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid (Zwischenprodukt 19) (7,73 g, 19 mmol) in Dimethylformamid (100 ml), Kaliumacetat (9,32 g, 95 mmol) und $PdCl_2dppf$ hinzugegeben, und die Reaktion wurde unter einer Atmosphäre von Stickstoff von 80°C für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform (150 ml) aufgenommen, mit Wasser (3×100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (20:80 Ethylacetat:Cyclohexan bis 50:50 Ethylacetat:Cyclohexan) aufgereinigt, um N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidin-1-yl)-4-pyridincarboxamid als einen weißen Feststoff (1,5 g, 3,7 mmol) zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 2,90 min MH^+ 408.

NMR δH – $CDCl_3$: 8,27 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, b), 7,65 (1H, d), 6,20 (1H, d), 6,82 (1H, b), 6,77 (1H, b), 3,52 (4H, scheinbar t), 2,52 (3H, s), 2,25 (4H, m), 1,35 (12H, s).

Zwischenprodukt 21: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäure

[0113] 3-Iod-4-methylbenzoesäure (10 g, 38,16 mmol), Bis(pinnacolato)dibor (14,5 g, 57,24 mmol), Kaliumacetat (18,73 g, 190,8 mmol) und $PdCl_2dppf$ (3,12 g, 3,8 mmol) in DMF (200 ml) wurden bei 80°C für 21 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde von der abgekühlten Reaktion unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat (300 ml) und Salzsäure (2N, 300 ml) aufgelöst und durch Celite filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrig mit Ethylacetat (2×300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (500 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Kieselsäure-"Flash"-Säule aufgetragen. Diese wurde mit Cyclohexan/Ethylacetat (5:1) eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäure zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,65 min.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 12,83 (1H, b), 8,23 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 2,51 (3H, s), 1,30 (12H, s).

Zwischenprodukt 22: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid

[0114] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 21) (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) und HATU (3,05 g, 8,02 mmol) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. 2-Aminothiazol (801 mg, 8,01 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und die Reaktion zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2N, 50 ml) und wäßrigem Natriumbicarbonat (1M, 50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1), aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid (1,72 g) zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,66 min, MH^+ 345.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 12,65 (1H, b), 8,32 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,28 (1H, d), 2,54 (3H, s), 1,34 (12H, s).

Zwischenprodukt 23: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid

[0115] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 21) (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) und HATU (3,05 g, 8,02 mmol) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. 2-Aminothiadiazol (810 mg, 8,01 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und die Reaktion zwischen Ethylacetat (250 ml) und Salzsäure (2N, 150 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1, dann 1:1), aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid (0,95 g) zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,34 min, MH^+ 346.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 13,08 (1H, b), 9,22 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 2,55 (3H, s), 1,34 (12H, s).

Zwischenprodukt 24: N-(3-Iod-4-methylphenyl)-3-furamid

[0116] 3-Furonsäure (2,4 g, 21,45 mmol) und HATU (8,15 g, 21,45 mmol) in DMF (25 ml) wurden bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. HOBT (2,9 g, 21,45 mmol), 3-Iod-4-methylanilin (5,0 g, 21,45 mmol) und DIPEA (11,2 ml, 64,35 mmol) wurden hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat (100 ml) und wäßrigem Natriumcarbonat (10 %, 100 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2N, 75 ml), Wasser (75 ml) und Salzlösung (75 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf Kieselsäure absorbiert. Die Kieselsäure wurde auf eine "Flash"-Kieselsäuresäule aufgetragen und mit Cyclohexan/Ethylacetat (3:1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-(3-Iod-4-methylphenyl)-3-furamid zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,52 min, MH^+ 328.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 9,92 (1H, b), 8,36 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,66 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,98 (1H, d), 2,33 (3H, s).

Zwischenprodukt 25: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid

[0117] N-(3-Iod-4-methylphenyl)-3-furamid (Zwischenprodukt 24) (2,5 g, 7,64 mmol), Bis(pinnacolato)bibor (2,13 g, 8,41 mmol), Kaliumacetat (825 mg, 8,41 mmol) und $PdCl_2dppf$ (312 mg, 0,38 mmol) in DMF (20 ml) wurden bei 80°C für 20 Stunde erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, in DMF (40 ml) aufgelöst und mit Bis(pinnacolato)di-bor (7,76 g, 30,57 mmol), Kaliumacetat (3,0 g, 30,57 mmol) und $PdCl_2dppf$ (249 mg, 0,306 mmol) bei 80°C für 23 h umgesetzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf Bond-Elute (Kieselsäure, 2 × 10 g) aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,55 min, MH^+ 328.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 9,86 (1H, b), 8,36 (1H, m), 7,86–7,82 (2H, m), 7,77 (1H, t), 7,14 (1H, d), 6,99 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,30 (12H, s).

Zwischenprodukt 26: N-(3-Iod-4-methylphenyl)thiophen-3-amid

[0118] Thiophen-3-carbonsäure (2,75 g, 21,45 mmol) und HATU (8,15 g, 21,45 mmol) in DMF (25 ml) wurden bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. HOBT (2,9 g, 21,45 mmol), 3-Iod-4-methylanilin (5,0 g, 21,45 mmol) und DIPEA (11,2 ml, 64,35 mmol) wurden hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (100 ml) und wäßrigem Natriumcarbonat (10 %, 100 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzsäure (2N, 75 ml), Wasser (75 ml) und Salzlösung (75 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf Kieselsäure absorbiert. Die Kieselsäure wurde auf eine "Flash"-Kieselsäuresäule aufgetragen und Cyclohexan/Ethylacetat (4:1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-(3-Iod-4-methyl-

phenyl)thiophen-3-amid zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,69 min, MH^+ 344.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 10,06 (1H, b), 8,34 (1H, m), 8,29 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 2,34 (3H, s).

Zwischenprodukt 27: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-3-amid

[0119] N-(3-Iod-4-methylphenyl)thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 26) (2,64 g, 7,64 mmol), Bis(pinnacolato)dibor (2,13 g, 8,41 mmol), Kaliumacetat (825 mg, 8,41 mmol) und $PdCl_2dppf$ (312 mg, 0,38 mmol) in DMF (20 ml) wurden bei 80°C für 20 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, in DMF (20 ml) aufgelöst und mit Bis(pinnacolato)dibor (1,77 g, 7,0 mmol), Kaliumacetat (687 mg, 7,0 mmol) und $PdCl_2dppf$ (143 mg, 0,175 mmol) bei 80°C für 16 h umgesetzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-2-amid zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,65 min, MH^+ 344.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 9,99 (1H, b), 8,35 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,63 (2H, m), 7,14 (1H, d), 2,42 (3H, s), 1,30 (12H, s).

Zwischenprodukt 28: N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid

[0120] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 21) (2,0 g, 7,63 mmol), DIPEA (4 ml, 22,89 mmol) und HATU (3,05 g, 8,02 mmol) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. Cyclopropylmethylamin (568 mg, 8,01 mmol) wurde hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und die Reaktion zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2N, 50 ml) und wässrigem Natriumbicarbonat (1M, 50 ml) gewaschen, dann getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1), aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (1,73 g) zu ergeben.

LCMS: Retentionszeit 3,47 min, MH^+ 316.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 8,54 (1H, t), 8,11 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 3,12 (2H, t), 1,32 (12H, s), 1,03 (1H, m), 0,42 (2H, m), 0,22 (2H, m).

Zwischenprodukt 29: N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0121] Eine Lösung aus tert-Butyl-2-({5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3'-fluor-2'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl}carbonyl)hydrazincarboxylat (Zwischenprodukt 30) (400 mg) in Chlorwasserstoff (4,0M-Lösung in Dioxan, 5 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 16 h gerührt. Methanol wurde zugegeben, um eine Lösung zu bilden, und die Lösungsmittel wurden unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde teilweise in Wasser, das mit einer Natriumhydroxid-Lösung (2N, 10 ml) basifiziert war, aufgelöst und mit Ethylacetat (120 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um das N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 328, Retentionszeit 2,53 Minuten.

Zwischenprodukt 30: tert-Butyl-2-({5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3'-fluor-2'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl}carbonyl)hydrazincarboxylat

[0122] N-Cyclopropyl-5-fluor-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 32) (3,27 g), 4-Brom-benzoesäure-N'-(2,2-dimethylpropionyl)-hydrazid (Zwischenprodukt 31) (3,39 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (238 mg) und wässriges Natriumhydrogencarbonat (1M, 21,6 ml) wurden in Propan-2-ol (20 ml) gemischt und bei 90°C unter Stickstoff für 18 Stunden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, der Rückstand teilweise in Ethylacetat aufgelöst und filtriert. Das Filtrat wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch Chromatographie auf Kieselsäure-Biotage-Säulen (2× 100 g), eluiert mit Ethylacetat/Cyclohexan (2:3), aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um tert-Butyl-2-({5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3'-fluor-2'-me-

thyl-1,1'-biphenyl-4-yl}carbonyl)hydrazincarboxylat zu ergeben.

LCMS: MH^+ 428, Retentionszeit 3,14 Minuten.

Zwischenprodukt 31: 4-Brom-benzoesäure-N'-(2,2-dimethyl-propionyl)-hydrazid

[0123] t-Butyloxycarbonylhydrazin (1,26 g) wurde portionsweise zu einer Lösung aus 4-Brombenzoylchlorid (2,0 g) und DIPEA (2,37 ml) in DCM (20 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Ammoniumchlorid-Lösung wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft, um 4-Brom-benzoesäure-N'-(2,2-dimethylpropionyl)-hydrazid zu ergeben.

LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 313/315, Retentionszeit 2,97 Minuten.

Zwischenprodukt 32: N-Cyclopropyl-5-fluor-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid

[0124] 3-Brom-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 33) (900 mg), Bispinnacolatodibor (4,5 g), Kaliumacetat (2,1 g) und PdCl_2dppf (75 mg) wurden in DMF (40 ml) gemischt und bei 100°C für 18 Stunden erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf Bond-Elute (Kieselsäure, 2 × 10 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten (0–6,25 % Ethylacetat) eluiert. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft und der Rückstand aus Cyclohexan rekristallisiert, um N-Cyclopropyl-5-fluor-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (260 mg) zu ergeben.

LCMS: MH^+ 320, Retentionszeit 3,39 Minuten.

Zwischenprodukt 33: 3-Brom-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid

[0125] 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (462 mg, 3,0 mmol) wurde unter Stickstoff zu einem gerührten Gemisch aus Brom (2,31 ml, 45 mmol) und Eisenpulver (252 mg, 4,5 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei 20°C für 4 Stunden gerührt und dann für 16 Stunden stengelassen. Natriumthiosulfat-Lösung (200 ml) wurde hinzugegeben, und das Produkt wurde in Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte wurden vereinigt und unter Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (Gemisch aus Isomeren) wurde in Dimethylformamid (7 ml) aufgelöst. Cyclopropylamin (208 µl, 3,0 mmol), HOBT (405 mg, 3,0 mmol), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (575 mg, 3,0 mmol) und DIPEA (525 µl, 3,0 mmol) wurden zu der gerührten Lösung gegeben. Die Reaktion wurde für 5 Stunden bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden sequentiell mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Salzsäure (0,5 M) gewaschen, dann getrocknet (Magnesiumsulfat). Das Ethylacetat wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde durch Kieselsäure-Biotage-Chromatographie, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (6:1), aufgereinigt, um 3-Brom-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid (359 mg, 44 %) zu ergeben.

NMR δ_{H} – CDCl_3 : 7,68 (1H, s), 7,39 (1H, d), 6,19 (1H, bs), 2,88 (1H, m), 2,36 (3H, d), 0,88 (2H, m), 0,63 (2H, m).
LCMS: MH^+ 272.

Zwischenprodukt 34: 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0126] N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 29) (580 mg) in 2-Chlor-1,1,1-triethoxyethan (2,5 ml) wurde bei 80°C für 20 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch Chromatographie auf einer Biotage-Säule (Kieselsäure, 40 g), eluiert mit Cyclohexan und dann mit Ethylacetat/Cyclohexan (2:3), aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 385, Retentionszeit 3,34 Minuten.

Zwischenprodukt 35: 4'[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0127] Eine Lösung aus Natriumazid (40 mg) in Wasser (3,5 ml) wurde zu 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 34) (200 mg) in DMF (1,5 ml) und Ethanol (7 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch für 5 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Wasser (15 ml) und Chloroform (15 ml) auf-

getrennt, und die wäßrige Phase mit Chloroform (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft, um 4'[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 392, Retentionszeit 3,16 Minuten.

Zwischenprodukt 36: 2-(4-Iodphenyl)-5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol

[0128] Phosphoroxychlorid (2 ml) wurde zu Benzoesäure, 4-Iod-2-[(methylamino)carbonyl]hydrazid (Zwischenprodukt 37) (100 mg) in Acetonitril (1 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei 100°C für 18 Stunden erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Eis/Wasser (60 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 2-(4-Iodphenyl)-5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 302.

Zwischenprodukt 37: Benzoesäure-4-iod-2-[(methylamino)carbonyl]hydrazid

[0129] 4-Methylsemicarbazid (89 mg), EDC (230 mg) HOBt (162 mg), 4-Iodbenzoesäure (248 mg) und DIPEA (0,21 ml) wurden in DMF (3 ml) gemischt. Die Reaktion wurde bei 40°C für 6 Stunden erhitzt, das DMF wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand auf einer Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 4-Iod-2-[(methylamino)carbonyl]hydrazid zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 320, Retentionszeit 2,29 Minuten.

Zwischenprodukt 38: 2-(4-Iodphenyl)-5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol

[0130] Phosphoroxychlorid (2 ml) wurde zu 1H-Pyrrol-2-carbonsäure-1-methyl-2-(4-iodbenzoyl)hydrazid (Zwischenprodukt 39) (150 mg) in Acetonitril (1 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei 100°C 18 Stunden erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Eis/Wasser (60 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 2-(4-Iodphenyl)-5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 352, Retentionszeit 3,7 Minuten.

Zwischenprodukt 39: 1H-Pyrrol-2-carbonsäure-1-methyl-2-(4-iodbenzoyl)hydrazid

[0131] 1H-Pyrrol-2-carbonsäure-1-methyl-hydrazid (139 mg), EDC (230 mg), HOBt (162 mg), 4-Iodbenzoesäure (248 mg) und DIPEA (0,21 ml) wurden in DMF (3 ml) gemischt. Die Reaktion wurde bei 40°C für 6 Stunden erhitzt, das DMF wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 1H-Pyrrol-2-carbonsäure-1-methyl-2-(4-iodbenzoyl)hydrazid zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 370, Retentionszeit 2,84 Minuten.

Zwischenprodukt 40: N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0132] Eine Lösung aus tert-Butyl-2-((5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl)hydrazinocarboxylat (Zwischenprodukt 41) (2,37 g) in Chlorwasserstoff (4,0M-Lösung in Dioxan, 20 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 6 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Wasser, das mit Natriumhydroxid-Lösung (2N) basifiziert war, aufgelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um das N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.
LCMS: MH⁺ 310, Retentionszeit 2,40 Minuten.

Zwischenprodukt 41: tert-Butyl-2-((5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl)hydrazinocarboxylat

[0133] 3'-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-ylcarbonsäure (1,7 g), tert-Butylcarbazat (Zwischenprodukt 42) (761 mg), HOBt (778 mg), DIPEA (1,2 ml) und EDC (1,33 g) wurden in DMF (15 ml) gemischt und bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das DMF wurde unter Vakuum verdampft, der

Rückstand in Ethylacetat gelöst und die Lösung mit Salzsäure (0,5 M, 2 × 20 ml) und wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (2 × 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und über eine Biotage-Säule (Kieselsäure), eluiert mit Ethylacetat/Cyclohexan (1:1), aufgereinigt, um tert-Butyl-2-({5'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl}carbonyl)hydrazincarboxylat zu ergeben.

LCMS: MH^+ 410, Retentionszeit 2,90 Minuten.

Zwischenprodukt 42: 3'-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonsäure

[0134] Methyl-3'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carboxylat (Zwischenprodukt 43) (2,7 g, 8,7 mmol) und Lithiumhydroxidmonohydrat (0,77 g, 18,3 mmol) wurden in THF (20 ml) und Wasser (10 ml) gemischt und bei 80°C für 2 h erhitzt. Das THF wurde unter Vakuum verdampft und Salzsäure (2N) wurde zu der wäßrigen Lösung unter gründlichem Rühren hinzugegeben. Der hergestellte Feststoff wurde abfiltriert, in Methanol aufgelöst, auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit DCM/Ethanol/Ammoniak (20:8:1), aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um 3'-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonsäure (2,0 g, 78 %) zu ergeben.

LCMS: MH^+ 296, Retentionszeit 2,94 Minuten.

Zwischenprodukt 43: Methyl-3'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carboxylat

[0135] N-Cyclopropyl-3-iod-4-methylbenzamid (4,7 g, 15,6 mmol), (4-Methoxycarbonylphenyl)boronsäure (3,4 g, 18,7 mmol), wäßriges Natriumcarbonat (1M, 50 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (1,8 g, 0,156 mmol) in DME (100 ml) wurde bei 95°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit DCM/Ethanol/Ammoniak (500:8:1), aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um Methyl-3'-[(cyclopropylamino)carbonyl]-6'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)carboxylat (2,76 g, 57 %) zu ergeben.

LCMS: MH^+ 310, Retentionszeit 3,21 Minuten.

Zwischenprodukt 44: 4'[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0136] Eine Lösung aus Natriumazid (14,8 mg) in Wasser (1,25 ml) wurde zu 4'[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (40 mg) in DMF (0,5 ml) und Ethanol (2,5 ml) hinzugegeben und das Gemisch bei Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum verdampft und der Rückstand zwischen Wasser (20 ml) und Chloroform (15 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform (15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um 4'[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 375, Retentionszeit 3,11 Minuten.

Zwischenprodukt 45: 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0137] N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 40) (150 mg) in 2-Chlor-1,1,1-triethoxyethan (5 ml) wurde bei 150°C für 18 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde auf eine Biotage-Kartusche (Kieselsäure, 90 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 368, Retentionszeit 3,15 Minuten.

Zwischenprodukt 46: N-Cyclopropyl-4'-[(2-ethanimidoylhydrazino)carbonyl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

[0138] Natrium (7,5 mg) wurde in Ethanol (3 ml) aufgelöst, Acetamidinhydrochlorid (30,5 mg) wurde dieser Lösung hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und das Filtrat zu einer Lösung aus N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 40) (75 mg) in Ethanol (1 ml) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Ethanol unter Vakuum verdampft, um N-Cyclopropyl-4'-[(2-ethanimidoylhydrazino)carbonyl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 351, Retentionszeit 2,13 Minuten.

Zwischenprodukt 47: {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}boronsäure

[0139] N-Cyclopropyl-5-fluor-3-iod-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 48) (5 g) in THF (75 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und Natriumhydrid (60 %, 1,23 g) wurde portionsweise über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugegeben. Nach Einstellen des Schäumens wurde die Reaktion auf -75°C abgekühlt, und n-Butyllithium (1,6M in Hexan, 20 ml) wurde über einen Zeitraum von 25 Minuten bei Beibehaltung einer Temperatur von <-70°C hinzugegeben. Triisopropylborat (8 ml) wurde zu der Reaktion über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugegeben und die Reaktion bei -70°C 4 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (20 ml) abgeschreckt und dem Gemisch erlaubt auf 5°C aufzuwärmen. Die Reaktion wurde unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen gesättigtem Ammoniumchlorid und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem Ammoniumchlorid und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde in DCM/Ethylacetat aufgelöst und durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit einem Ethylacetat/DMC-Gradienten (5–100 % Ethylacetat) und dann Methanol, aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurde vereinigt und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft, um {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}boronsäure zu ergeben.

LCMS: MH⁺ 238, Retentionszeit 2,19 min.

Zwischenprodukt 48: N-Cyclopropyl-5-fluor-3-iod-4-methylbenzamid

[0140] N-Iodsuccinimid (22,5 g) wurde portionsweise zu einer Lösung aus 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (15,4 g) in Trifluormethansulfonsäure (100 ml) bei 0°C über 3 Stunden hinzugegeben und der Reaktion dann erlaubt, über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Wasser (400 ml) gegossen und das Präzipitat abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der zurückgebliebene Feststoff wurde in Ethylacetat aufgelöst, mit wässrigem Natriumthiosulfat (2×), dann mit Salzsäure gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Thionylchlorid (30 ml) gemischt und bei 100°C für 2,5 Stunden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde von der abgekühlten Reaktion unter Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM (100 ml) aufgelöst. Natriumcarbonat (25 g) und Cyclopropylamin (13 ml) wurden zu der Lösung hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde filtriert und der Rückstand mit DCM und Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde von den vereinigten Filtraten und Wäschen unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch Chromatographie auf einer "Flash"-Kieselsäuresäule, eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten (22–28 % Ethylacetat), aufgereinigt. Entsprechende Fraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um N-Cyclopropyl-5-fluor-3-iod-4-methylbenzamid zu ergeben.

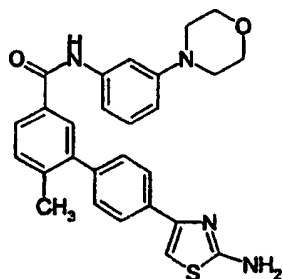
LCMS: MH⁺ 320, Retentionszeit 3,16 Minuten.

Allgemeines Verfahren A

[0141] Das nachfolgende Verfahren wurde verwendet, um die nachfolgend beschriebenen Beispiele herzustellen:

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) wurde zu dem gewünschten aromatischen Halogenid (0,147 mmol) und dem gewünschten Boronsäureester (0,147 mmol), aufgelöst in 1,2-Dimethoxyethan (3 ml) und 10 % G:V wässrigem Natriumcarbonat (2 ml), hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter Stickstoff bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde durch Kieselsäure-Biotage-Chromatographie (10 g), Kieselsäure-SPE-Kartusche oder massengerichtete HPLC aufgereinigt, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Beispiel 1: 4'-(2-Amino-4-thiazolyl)-6-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

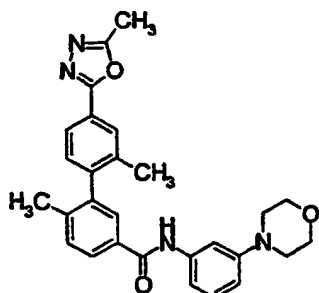


[0142] Beispiel 1 wurde unter Verwendung von 4-(4-Bromphenyl)-2-thiazolaminmonohydrobromid und 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,09 (1H, s), 7,91 (2H, d), 7,88 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,43 (2H, d), 7,40 (1H, brs), 7,30 (1H, brd), 7,18 (1H, t), 7,09 (2H, brs), 6,70 (1H, dd), 3,74 (4H, scheinbar t), 3,09 (4H, scheinbar t), 2,34 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,39 min MH⁺ 471.

Beispiel 2: 2',6-Dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

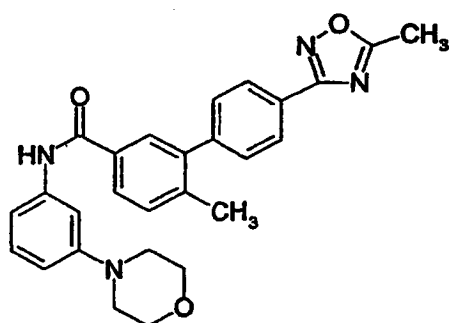


[0143] Beispiel 2 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol und 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,05 (1H, s), 7,98 (1H, brs), 7,95 (1H, dd), 7,90 (1H, brd), 7,78 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,36 (2H, m), 7,30 (1H, brd), 7,18 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 3,74 (4H, scheinbar t), 3,09 (4H, scheinbar t), 2,61 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,09 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,26 min MH⁺ 469.

Beispiel 3: 6-Methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

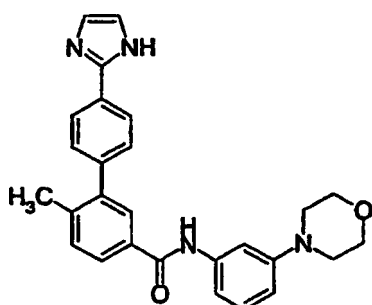


[0144] Beispiel 3 wurde unter Verwendung von 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol und 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,10 (1H, s), 8,11 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,39 (1H, brs), 7,30 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 3,74 (4H, scheinbar t), 3,09 (4H, scheinbar t), 2,70 (3H, s), 2,35 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,46 min MH⁺ 455.

Beispiel 4: 4'-(1H-Imidazol-2-yl)-6-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl][1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

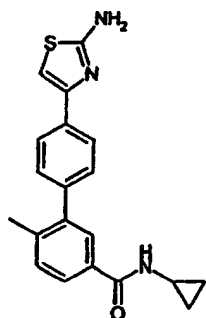


[0145] Beispiel 4 wurde unter Verwendung von 2-(4-Bromphenyl)-1H-imidazol und 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 12,70 (1H, brs), 10,09 (1H, s), 8,05 (2H, d), 7,89 (2H, m), 7,51 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,40 (1H, brs), 7,30 (1H, brd), 7,19 (3H, scheinbar t), 6,71 (1H, dd), 3,74 (4H, scheinbar t), 3,09 (4H, scheinbar t), 2,35 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,47 min MH⁺ 439.

Beispiel 5: 4'-(2-Amino-4-thiazolyl)-N-cyclopropyl-6-methyl[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

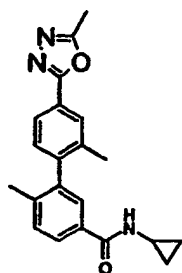


[0146] Beispiel 5 wurde unter Verwendung von 4-(4-Bromphenyl)-2-thiazolaminmonohydrobromid und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,42 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,74 (2H, dd), 7,7 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,12 (1H, s), 2,85 (1H, m), 2,3 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,99 min MH⁺ 350.

Beispiel 6: N-Cyclopropyl-2',6-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

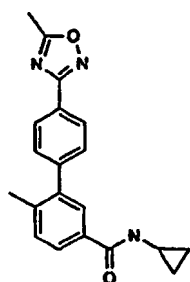


[0147] Beispiel 6 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,43 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, dd), 7,8 (1H, dd), 7,6 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,1 (3H, s), 2,05 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,93 min MH⁺ 348.

Beispiel 7: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid



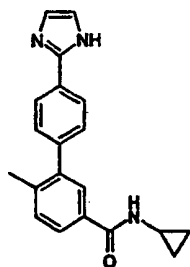
[0148] Beispiel 7 wurde unter Verwendung von 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,43 (1H, d), 8,10 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,58 (2H, d), 7,4 (1H, d), 2,85

(1H, m), 2,7 (3H, s), 2,3 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,24 min MH^+ 334.

Beispiel 8: N-Cyclopropyl-4'-(1H-imidazol-2-yl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid

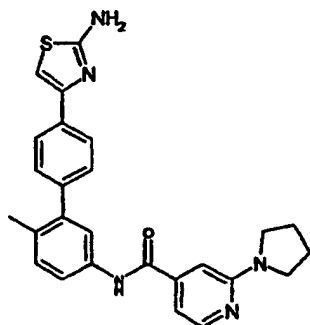


[0149] Beispiel 8 wurde unter Verwendung von 2-(4-Bromphenyl)-1H-imidazol und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 12,6 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,75 (1H, d), 7,7 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,4 (1H, d), 7,15 (bd, 2H), 2,85 (1H, m), 2,3 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,17 min MH^+ 318.

Beispiel 9: N-[4'-(2-Amino-4-thiazolyl)-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridincarboxamid

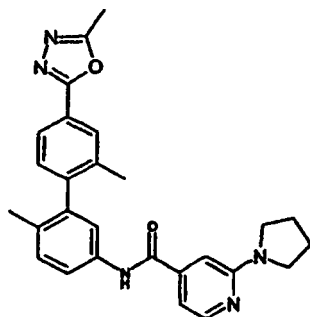


[0150] Beispiel 9 wurde unter Verwendung von 4-(4-Bromphenyl)-2-thiazolaminmonohydrobromid und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridincarboxamid (Zwischenprodukt 20) hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 10,3 (1H, s), 8,2 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,7 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,3 (1H, d), 7,1 (2H, s), 7,05 (1H, s), 6,95 (1H, d), 6,85 (1H, s), 3,4 (4H, m), 2,25 (3H, s), 1,95 (4H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,68 min MH^+ 456.

Beispiel 10: N-[2',6-Dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridin-carboxamid

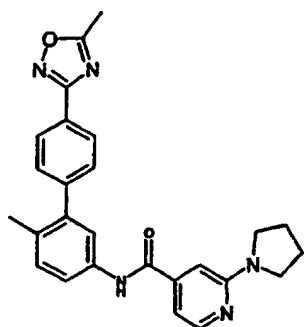


[0151] Beispiel 10 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridincarboxamid (Zwischenprodukt 20) hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 10,3 (1H, s), 8,2 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,7 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,3 (2H, dd), 6,95 (1H, d), 6,85 (1H, s), 3,45 (4H, m), 2,6 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,0 (3H, s), 1,95 (4H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,71 min MH^+ 454.

Beispiel 11: N-[6-Methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridincarboxamid

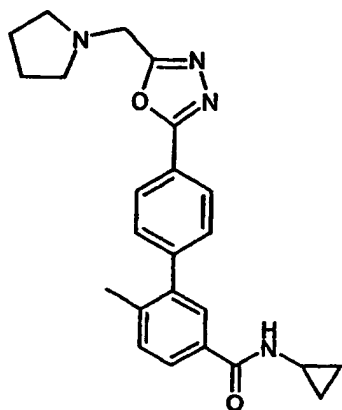


[0152] Beispiel 11 wurde unter Verwendung von 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidiny)-4-pyridincarboxamid (Zwischenprodukt 20) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,3 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,1 (2H, d), 7,75 (2H, m), 7,55 (2H, d), 7,3 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,85 (1H, s), 3,45 (4H, m), 2,7 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,95 (4H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,90 min MH⁺ 440.

Beispiel 12: 6-Methyl-4'-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

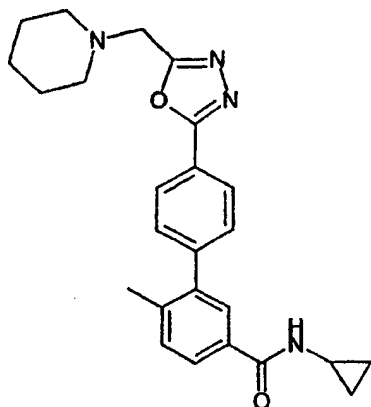


[0153] Beispiel 12 wurde aus 2-(4-Iodphenyl)-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 8) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,98 (2H, brs), 2,85 (1H, m), 2,61 (4H, br), 2,30 (3H, s), 1,73 (4H, br), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,28 min, MH⁺ 403.

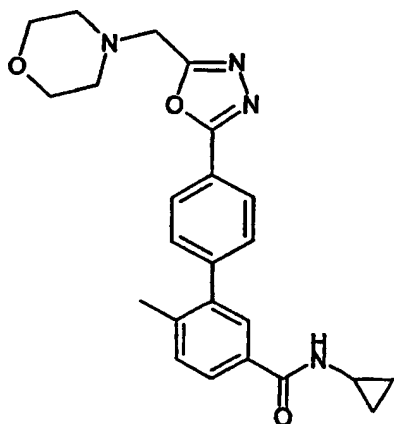
Beispiel 13: 6-Methyl-4'-(5-piperidin-1-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid



[0154] Beispiel 13 wurde aus 1-[5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-piperidin (Zwischenprodukt 9) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,87 (2H, brs), 2,84 (1H, m), 2,50 (4H, br), 2,30 (3H, s), 1,52 (4H, br), 1,38 (2H, br), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.
LCMS: Retentionszeit 2,40 min, MH⁺ 417.

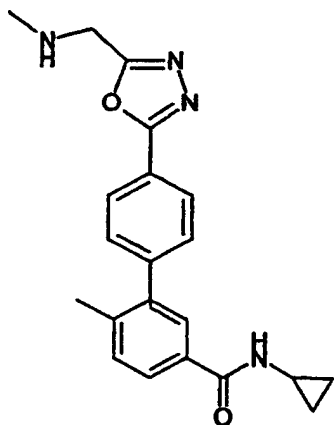
Beispiel 14: 6-Methyl-4'-(5-morpholin-4-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid



[0155] Beispiel 14 wurde aus 4-[5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-morpholin (Zwischenprodukt 10) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,77 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,92 (2H, s), 3,61 (4H, t), 2,84 (1H, m), 2,55 (4H, br), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.
LCMS: Retentionszeit 2,70 min, MH⁺ 419.

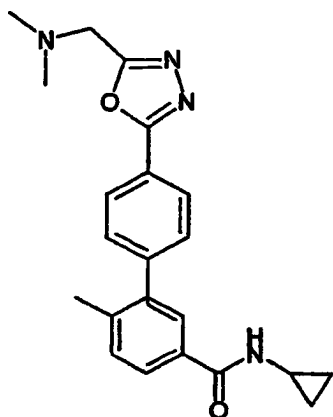
Beispiel 15: 6-Methyl-4'-(5-methylaminomethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid



[0156] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in 2M Methylamin in Tetrahydrofuran (2 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, und das Produkt wurde auf einer 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche (schrittweiser Lösungsmittelgradient 80:20 Ethylacetat:Cyclohexan, 100 % Ethylacetat, 95:5 Ethylacetat:Methanol) aufgereinigt. Das resultierende Material wurde in 1,2-Dimethoxyethan (4 ml) mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (16 mg, 0,014 mmol), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 17) (0,15 mmol) und 1M wässrigem Natriumcarbonat (0,15 ml, 0,15 mmol) aufgelöst. Die Reaktion wurde unter Stickstoff bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch Kieselsäure-Biotage-Chromatographie, eluiert mit 95:5 Ethylacetat: Methanol, aufgereinigt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,96 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.
LCMS: Retentionszeit 2,20 min, MH⁺ 363.

Beispiel 16: 4'-(5-Dimethylaminomethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-6-methyl-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

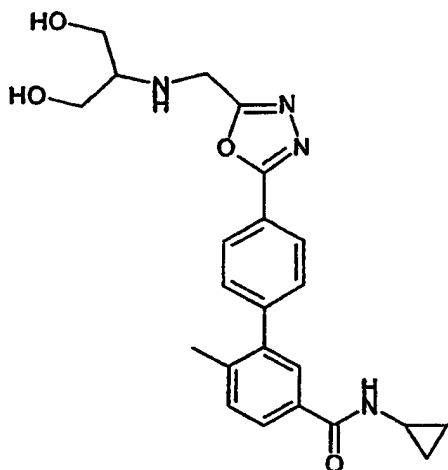


[0157] Beispiel 16 wurde aus [5-(4-Iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]dimethylamin (Zwischenprodukt 11) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,89 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,27 min, MH⁺ 377.

Beispiel 17: 4'-[5-[(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-6-methyl-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

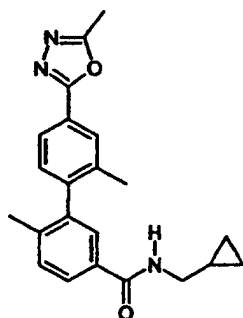


[0158] 2-Chlormethyl-5-(4-iodphenyl)-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 7) (48 mg, 0,15 mmol), Serinol (206 mg, 2,25 mmol) und Kaliumiodid (25 mg, 0,15 mmol) wurden in Dimethylformamid (1 ml) aufgelöst und für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, und das Produkt wurde durch eine 10 g Kieselsäure-SPE-Kartusche, eluiert mit 95:5 Ethylacetat:Methanol, gespült, um anorganisches Material zu entfernen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in 1,2-Dimethoxyethan (4 ml) aufgelöst. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (16 mg, 0,014 mmol), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 17) (0,15 mmol) und 1M wässriges Natriumcarbonat (0,15 ml, 0,15 mmol) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter Stickstoff bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch massengerichtete HPLC aufgereinigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (2H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,51 (2H, t), 4,13 (2H, s), 3,42 (2H, m), 3,36 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,62 (1H, q), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,22 min MH⁺ 423).

Beispiel 18: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid

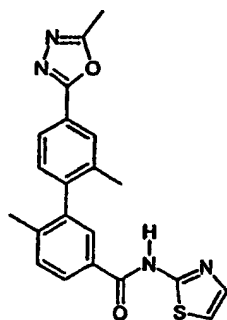


[0159] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 8,55 (1H, t), 7,96 (1H, s), 7,85 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,34 (1H, d), 3,11 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,01 (1H, m), 0,41 (2H, m), 0,21 (2H, m), ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,19 min MH⁺ 362.

Beispiel 19: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurethiazol-2-ylamid

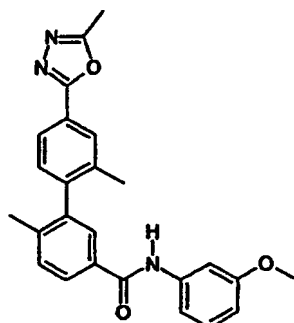


[0160] Beispiel 19 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 22) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 12,65 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,97 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,10 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,23 min MH⁺ 391.

Beispiel 20: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure(3-methoxy-phenyl)-amid

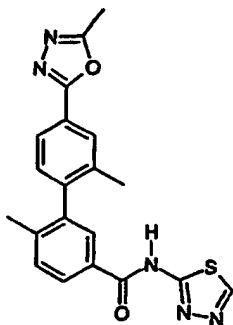


[0161] Beispiel 20 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und N-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 6) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 10,15 (1H, s), 7,93 (3H, m), 7,78 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,23 (1H, t), 6,67 (1H, d), 3,74 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,10 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,40 min MH⁺ 414.

Beispiel 21: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäure[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

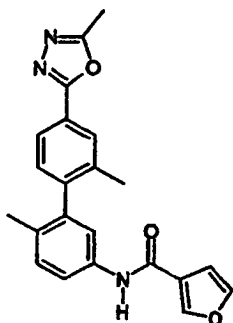


[0162] Beispiel 21 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 23) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 9,22 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,90 (2H, m), 7,57 (2H, m), 7,36 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,12 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,11 MH⁺ 392.

Beispiel 22: Furan-3-carbonsäure[6,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-yl]amid

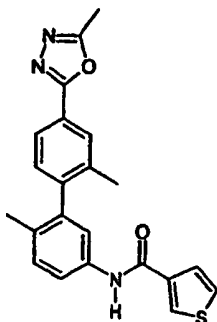


[0163] Beispiel 22 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 25) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 9,91 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,32 (2H, m), 6,98 (1H, s), 2,60 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,21 min MH⁺ 374.

Beispiel 23: Thiophen-3-carbonsäure[6,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

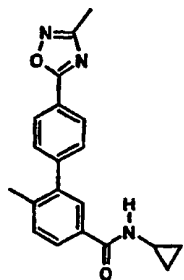


[0164] Beispiel 23 wurde unter Verwendung von 2-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 27) hergestellt.

NMR: δ H – CD₃OD: 10,04 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,32 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,99 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,33 min MH⁺ 390.

Beispiel 24: 6-Methyl-4'-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

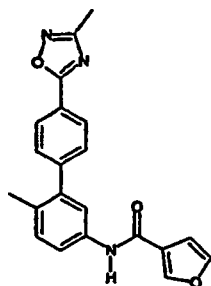


[0165] Beispiel 24 wurde unter Verwendung von 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 12) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 17) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,43 (1H, d), 8,17 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,64 (2H, d), 7,41 (1H, d), 2,85–2,82 (1H, bm), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s), 0,70–0,65 (2H, bm), 0,54 (2H, bm) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,16 min MH⁺ 334.

Beispiel 25: Furan-3-carbonsäure[6-methyl-4'-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

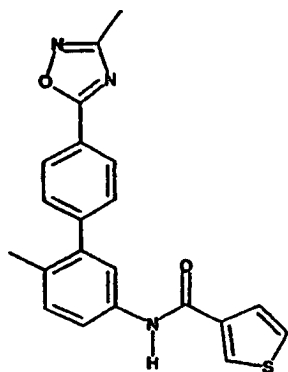


[0166] Beispiel 25 wurde unter Verwendung von 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 12) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 25) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 9,94 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,16 (2H, d), 7,78 (1H, s), 7,70–7,61 (4H, m), 7,30 (1H, d), 6,98 (1H, s), 2,43 (3H, s), 2,23 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,45 min MH⁺ 360.

Beispiel 26: Thiophen-3-carbonsäure[6-methyl-4'-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

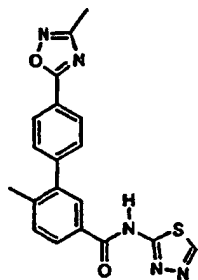


[0167] Beispiel 26 wurde unter Verwendung von 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 12) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 27) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,17 (2H, d), 7,73–7,61 (6H, bm), 7,32–7,29 (1H, bd), 2,43 (3H, s), 2,22 (3H s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,64 min MH⁺ 376.

Beispiel 27: 6-Methyl-4'-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-biphenyl-3-carbonsäure[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

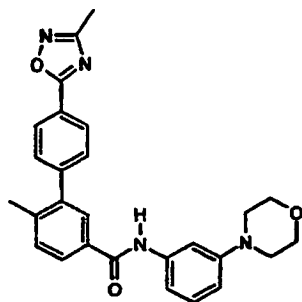


[0168] Beispiel 27 wurde unter Verwendung von 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 12) und 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 23) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 13,11 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,20 (2H, d), 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,73 (2H, d), 7,54 (1H, d), 2,44 (3H, s), 2,37 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,35 min MH⁺ 378.

Beispiel 28: 6-Methyl-4'-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-biphenyl-3-carbonsäure(3-morpholin-4-yl-phenyl)-amid

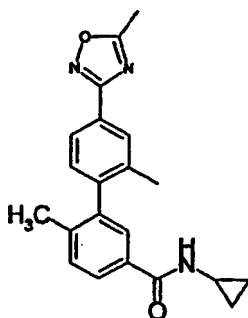


[0169] Beispiel 28 wurde unter Verwendung von 5-(4-Iodphenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 12) und 4-Methyl-N-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5) unter Verwendung von Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,08 (1H, s), 8,19 (2H, d), 7,92 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,28 (1H, d), 7,17 (1H, t), 6,70 (1H, d), 3,73 (4H, t), 3,07 (4H, t), 2,44 (3H, s), 2,34 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,50 min MH⁺ 455.

Beispiel 29: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

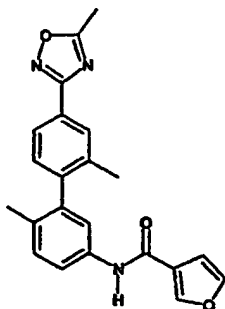


[0170] Beispiel 29 wurde unter Verwendung von 3-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 17) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,36 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,27 (1H, d), 2,81 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,05 (6H, br), 0,65 (2H, m), 0,54 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,22 min MH⁺ 348.

Beispiel 30: Furan-3-carbonsäure[6,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

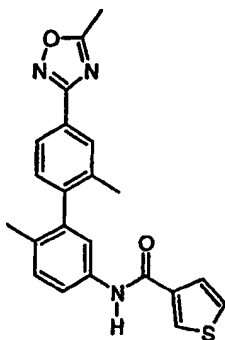


[0171] Beispiel 30 wurde unter Verwendung von 3-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 25) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 9,89 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,46 (1H, s), 7,28 (2H, t), 6,96 (1H, s), 2,67 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,98 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,55 min, MH⁺ 374.

Beispiel 31: Thiophen-3-carbonsäure[6,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

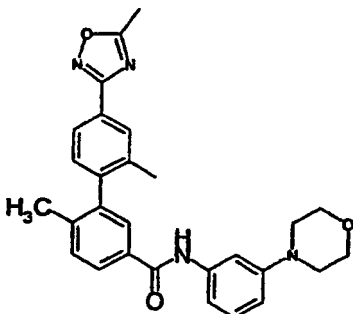


[0172] Beispiel 31 wurde unter Verwendung von 3-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 27) unter Verwendung von DMF als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,03 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,64–7,59 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,30–7,27 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,98 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,67 min MH⁺ 390.

Beispiel 32: 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-biphenyl-3-carbonsäure(3-morpholin-4-yl-phenyl)-amid

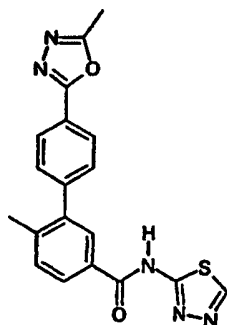


[0173] Beispiel 32 wurde unter Verwendung von 3-(4-Brom-3-methylphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol und 4-Methyl-N-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,01 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,93–7,89 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,34–7,28 (2H, m), 7,17 (1H, t), 6,69 (1H, d), 3,73 (4H, t), 3,07 (4H, t), 2,68 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,09 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,60 min MH^+ 469.

Beispiel 33: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

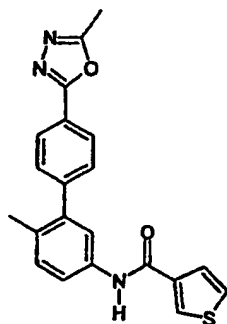


[0174] Beispiel 33 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 23) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 9,24 (1H, s), 8,06 (4H, bm), 7,71 (2H, d), 7,55 (2H, d), 2,62 (3H, s), 2,38 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,03 min MH^+ 378.

Beispiel 34: Thiophen-3-carbonsäure[6-methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

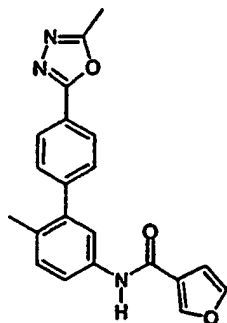


[0175] Beispiel 34 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 27) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 10,08 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,06 (2H, m), 7,65 (6H, bm), 7,31 (1H, s), 2,61 (3H, s), 2,24 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,35 min MH^+ 376.

Beispiel 35: Furan-3-carbonsäure[6-methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-yl]-amid

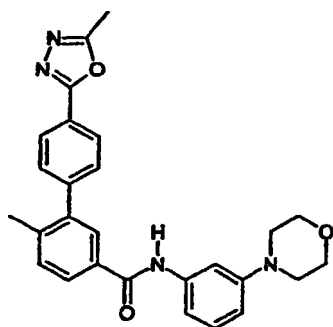


[0176] Beispiel 35 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 25) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δH [2H_6] – DMSO: 9,94 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,06 (2H, d), 7,79 (1H, s), 7,76–7,68 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,31 (1H, d), 6,99 (1H, s), 2,60 (3H, s), 2,22 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,21 min MH^+ 360.

Beispiel 36: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure(3-morpholin-4-yl-phenyl)-amid

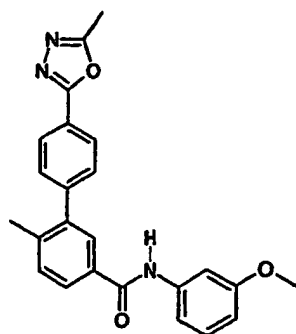


[0177] Beispiel 36 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und 4-Methyl-N-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,08 (1H, s), 8,07 (2H, d), 7,90 (2H, m), 7,66 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,17 (1H, t), 6,70 (1H, d), 3,73 (4H, t), 3,07 (4H, t), 2,60 (3H, s), 2,33 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,29 min MH⁺ 455.

Beispiel 37: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure(3-methoxy-phenyl)-amid

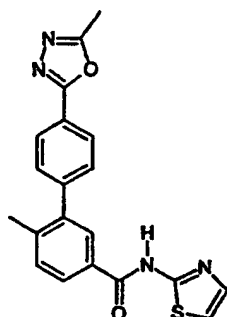


[0178] Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und N-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 6) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 10,19 (1H, s), 8,07 (2H, d), 7,90 (2H, m), 7,66 (2H, d), 7,50 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,67 (1H, d), 3,74 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,34 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,39 min MH⁺ 400.

Beispiel 38: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurethiazol-2-ylamid

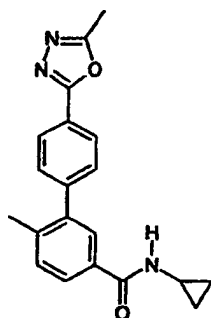


[0179] Beispiel 38 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 22) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 12,69 (1H, s), 8,07 (3H, m), 8,01 (1H, d), 7,69 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,28 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,36 (3H, s) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,16 min MH⁺ 377.

Beispiel 39: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylamid

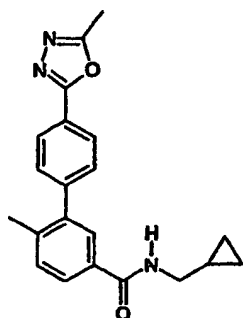


[0180] Beispiel 39 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 17) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,44 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,77 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,40 (1H, d), 2,83 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,29 (3H, s), 0,68–0,65 (2H, m), 0,57–0,53 (2H, m), ppm.

LCMS: Retentionszeit 2,86 min MH⁺ 334.

Beispiel 40: 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäurecyclopropylmethylamid

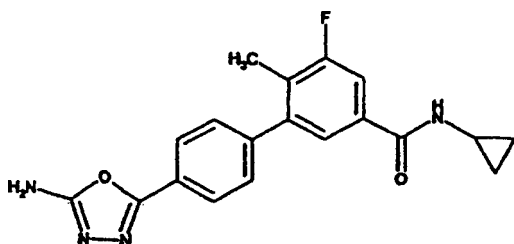


[0181] Beispiel 40 wurde unter Verwendung von 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (Zwischenprodukt 15) und N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 28) mit Propan-2-ol als das Lösungsmittel hergestellt.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,59 (1H, t), 8,07 (2H, d), 7,80 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,12 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,01 (1H, m), 0,43–0,39 (2H, m), 0,22–0,19 (2H, m) ppm.

LCMS: Retentionszeit 3,03 min MH⁺ 348.

Beispiel 41: 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

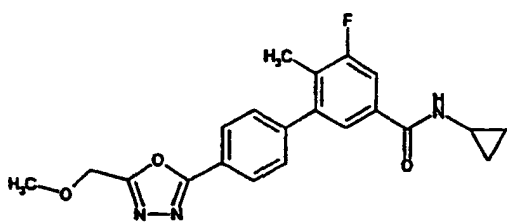


[0182] N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 29) (150 mg) und ein Gemisch aus Di(benzotriazolyl)methaniminen (121 mg, Synthesis 6, 2001, 897–903) wurden in THF (10 ml) aufgelöst und die Lösung bei Rückfluß für 6 Stunden erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf einer Kieselsäure-Biotage-Säule (40 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten (50–100 % Ethylacetat) eluiert. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und bis auf Trockenheit eingedampft, um 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,53 (1H, d), 7,90 (2H, d), 7,65–7,55 (4H, m), 7,31 (2H, b), 2,85 (1H, m), 2,20 (3H, d), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: Retentionszeit 2,80 Minuten.

Beispiel 42: N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

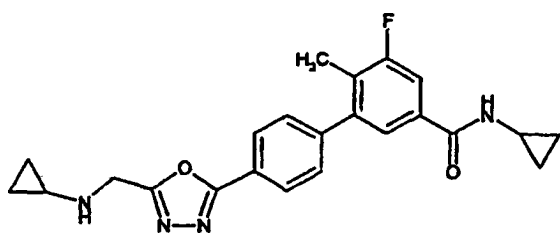


[0183] Frisch hergestelltes Natriummethoxid in Methanol (0,2 M, 0,8 ml) wurde zu einer Lösung aus (4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 34) (50 mg) in Methanol (1 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Weiteres Natriummethoxid in Methanol (0,2 M, 1,6 ml) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 72 Stunden fortgeführt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde bis auf Trockenheit reduziert, auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) geladen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Das Lösungsmittel wurde von Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,55 (1H, d), 8,12 (2H, d), 7,65 (4H, m), 4,76 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,86 (1H, m), 2,20 (3H, d), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 382, Retentionszeit 3,01 Minuten.

Beispiel 43: N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

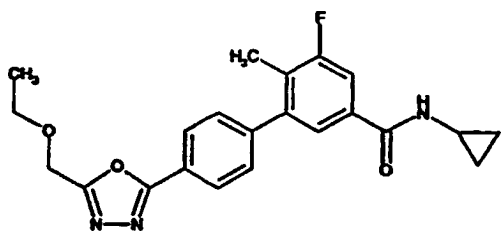


[0184] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 34) (50 mg) und Kaliumiodid (22 mg) wurden in Cyclopropylamin (2 ml) für 48 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch Chromatographie auf einer Biotage-Säule (Kieselsäure, 9 g), eluiert mit DCM/Methanol (99:1), aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,55 (1H, d), 8,11 (2H, d), 7,65 (4H, m), 4,04 (2H, d), 3,14 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,20 (3H, d), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m), 0,39 (2H, m), 0,26 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 407, Retentionszeit 2,56 Minuten.

Beispiel 44: N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



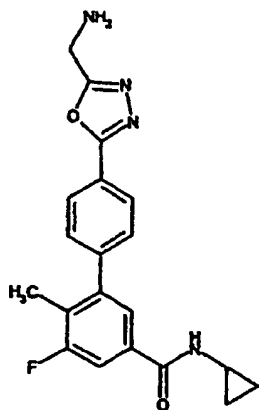
[0185] Frisch hergestelltes Natriummethoxid in Ethanol (0,2M, 0,8 ml) wurde zu einer Lösung aus (4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 34) (50 mg) in Ethanol (1 ml) gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser

aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde durch HPLC aufgereinigt, um N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,56 (1H, d), 8,12 (2H, d), 7,65 (4H, m), 4,79 (2H, s), 3,62 (2H, q), 2,86 (1H, m), 2,20 (3H, d), 1,17 (3H, t), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 396, Retentionszeit 3,17 Minuten.

Beispiel 45: 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

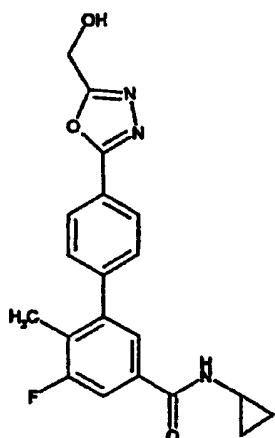


[0186] 4'-[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 35) (208 mg) und Palladium-auf-Aktivkohle (10 % G/G, 21 mg) in Ethanol (10 ml) wurden unter einer Atmosphäre an Wasserstoff 24 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert und das Filtrat unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten (50–100 % Ethylacetat) und dann mit Methanol in Ethylacetat (0–50 %) eluiert. Das Lösungsmittel wurden von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu erhalten.

NMR δ H – CDCl₃: 8,12 (2H, d), 7,49–7,42 (4H, m), 6,36 (1H, b), 4,18 (2H, s), 2,90 (1H, m), 2,22 (3H, d), 0,88 (2H, m), 0,63 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 367, Retentionszeit 2,22 Minuten.

Beispiel 46: N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



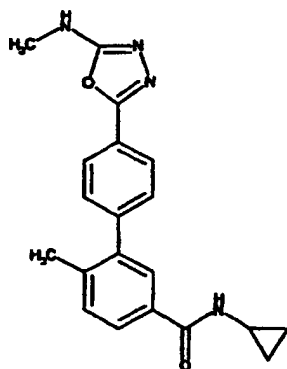
[0187] Eine Lösung aus 4'-[5-(aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 45) (96 mg) in Essigsäure/Wasser (1:1 V/V, 7 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Natriumnitrit (206 mg) wurde hinzugegeben und die Lösung für 30 Minuten bei 0°C und dann für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine konzentrierte Natriumhydroxid-Lösung (10 ml) wurde zu der Reaktion hinzugegeben und das Gemisch mit Ether (3 × 40 ml) und dann mit Chloroform (40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde in 5 % Kaliumhydroxid in Methanol aufgelöst und bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt. Das Methanol wur-

de unter Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Ethylacetat/Chloroform (1:1)/Wasser aufgetrennt und die organische Phase getrocknet und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Dieses Material wurde durch Chromatographie auf einer Bond-Elute (Kieselsäure, 2 g), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,55 (1H, d), 8,11 (2H, d), 7,65 (4H, m), 5,99 (1H, t), 4,75 (2H, d), 2,86 (1H, m), 2,20 (3H, d), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 367, Retentionszeit 2,77 Minuten.

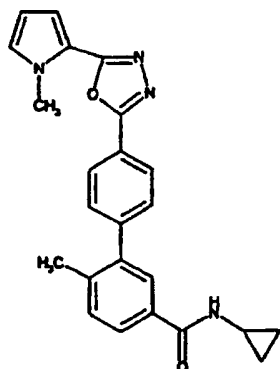
Beispiel 47: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



[0188] 2-(4-Iodphenyl)-5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol (Zwischenprodukt 36) (30 mg), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (33 mg), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (13 mg) und wäßriges Natriumcarbonat (1M, 0,11 ml) in DME (3 ml) wurden gemischt und bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde durch HPLC aufgereinigt, um N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH⁺ 349, Retentionszeit 2,76 Minuten.

Beispiel 48: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

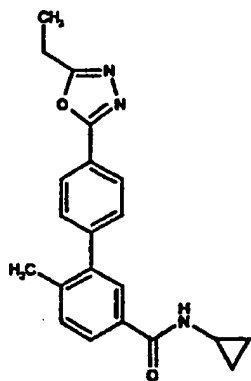


[0189] 2-(4-Iodphenyl)-5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol (Zwischenprodukt 38) 35 mg, N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (33 mg), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (13 mg) und wäßriges Natriumcarbonat (1M, 0,11 mmol) in DME (3 ml) wurden gemischt und bei 80°C für 18 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,16 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,21 (1H, m), 7,01 (1H, dd), 6,27 (1H, dd), 4,04 (3H, s), 2,86 (1H, m), 2,31 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 399, Retentionszeit 3,41 Minuten.

Beispiel 49: N-Cyclopropyl-4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

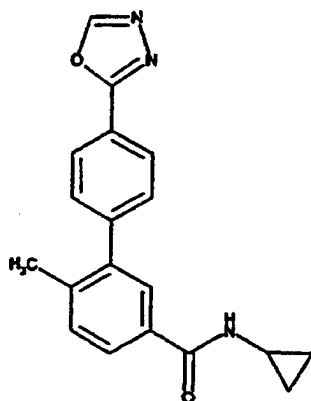


[0190] N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 40) (50 mg) in Triethylorthopropionat (5 ml) wurde bei 150°C für 18 Stunden erhitzt. Das überschüssige Triethylorthopropionat wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-Cyclopropyl-4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,44 (1H, d), 8,08 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (2H, d), 7,42 (1H, d), 2,97 (2H, q), 2,84 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,35 (3H, t), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 348, Retentionszeit 3,04 Minuten.

Beispiel 50: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

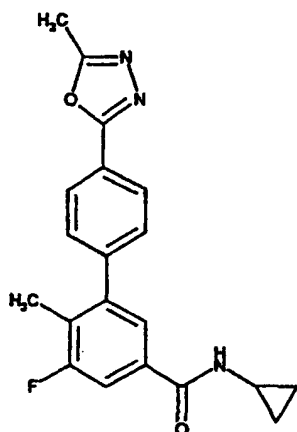


[0191] N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 40) (50 mg) in Triethylorthoformiat (5 ml) wurde bei 150°C für 5 Stunden erhitzt. Das überschüssige Triethylorthoformiat wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um N-Cyclopropyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 9,39 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,12 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m)

LCMS: MH⁺ 320, Retentionszeit 2,82 Minuten.

Beispiel 51: N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

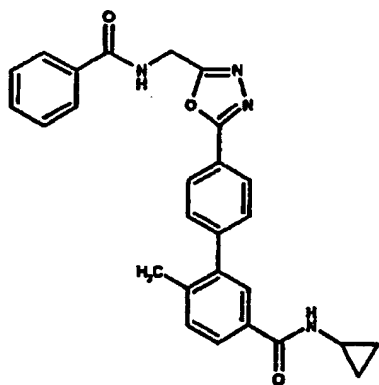


[0192] N-Cyclopropyl-5-fluor-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (32 mg), 2-(4-Iodphenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (29 mg), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2 mg) und wäßriges Natriumhydrogencarbonat (0,5 ml) in Propan-2-ol (2 ml) wurden bei 85°C für 18 Stunden erhitzt. Die gekühlte Reaktion wurde mit Ethylacetat (6 ml) verdünnt und auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und mit Ethylacetat eluiert. Das Eluat wurde unter Vakuum bis zur Trockenheit reduziert, der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure 1 g) aufgetragen und mit Ether und dann Ethylacetat eluiert. Das Lösungsmittel wurde von der Ethylacetatfraktion unter Vakuum entfernt, um N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,55 (1H, d), 8,08 (2H, d), 7,64 (4H, m), 2,86 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,20 (3H, s), 0,70 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 352, Retentionszeit 3,04 Minuten.

Beispiel 52: 4'-{5-[(Benzoylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

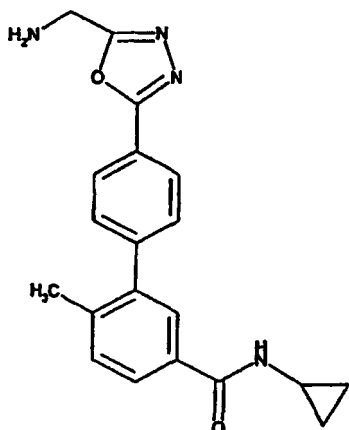


[0193] Eine Lösung aus Benzoylchlorid (6,3 μ l) in THF (1 ml) wurde zu 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (18,8 mg) und Triethylamin (7,5 μ l) in THF (4 ml) zugetropft. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Wasser (10 ml) aufgelöst und mit DCM (2 \times 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, der Rückstand in Methanol aufgelöst und die Lösung auf eine Bond-Elute (Aminopropyl, 1 g) aufgetragen, eluiert mit weiteren Methanol. Das Eluat wurde unter Vakuum bis auf ca. 10 ml reduziert und durch eine Bond-Elute (SCX, 2 g) passiert, eluiert mit Methanol. Das Lösungsmittel wurde vom Eluat unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 2 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 4'-{5-[(Benzoylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR δ H MeOD: 7,89 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,51 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,37–7,25 (5H, m), 7,17 (1H, d), 4,69 (2H, s), 2,61 (1H, m), 2,09 (3H, s), 0,57 (2H, m), 0,41 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 453, Retentionszeit 3,05 Minuten.

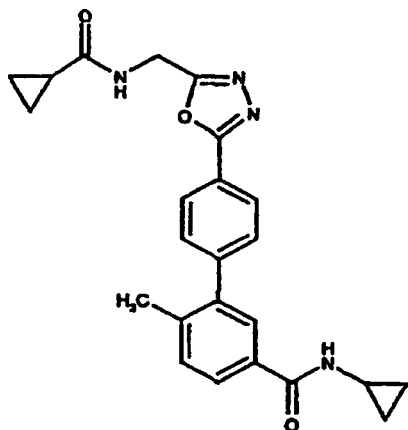
Beispiel 53: 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



[0194] 4'-[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 44) (27,8 mg) und Palladium-auf-Aktivkohle (10 % G/G, 5 mg) in Ethanol (5 ml) wurden unter 1 Atm. an Wasserstoff für 2 Stunden hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, das Filtrat unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 4 g) aufgetragen. Die Säule wurde mit Chloroform, Ether, Ethylacetat und Methanol eluiert. Die Methanol-Fraktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH^+ 349, Retentionszeit 2,16 Minuten.

Beispiel 54: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'--[[[(cyclopropylacetyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

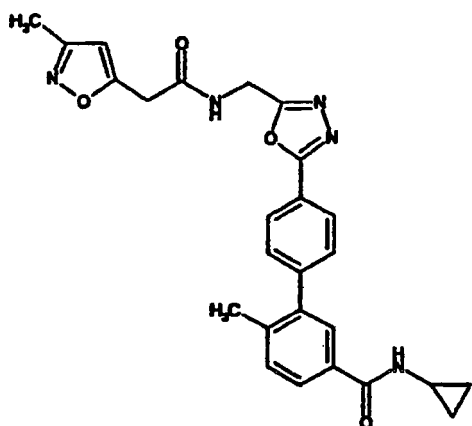


[0195] 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg), EDC (19,8 mg), HOBt (11,7 mg), Cyclopropylessigsäure (7,4 mg) und DIPEA (0,02 ml) wurden in DCM (5 ml) gemischt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt, die Reaktion mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, und das DCM wurde unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgelöst und durch eine Bond-Elute (SCX, 2 g) filtriert. Das Lösungsmittel wurde vom Filtrat verdampft und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'--[[[(cyclopropylacetyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR δ_H – $CDCl_3$: 8,09 (2H, d), 7,66 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,45 (2H, d), 7,34 (1H, d), 6,45 (1H, bt), 6,27 (1H, bs), 4,82 (2H, d), 2,91 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,50 (1H, m), 1,06 (2H, m), 0,86 (4H, m), 0,62 (2H, m).

LCMS: MH^+ 417, Retentionszeit 2,82 Minuten.

Beispiel 55: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-({[(3-methylisoxazol-5-yl)acetyl]amino}methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

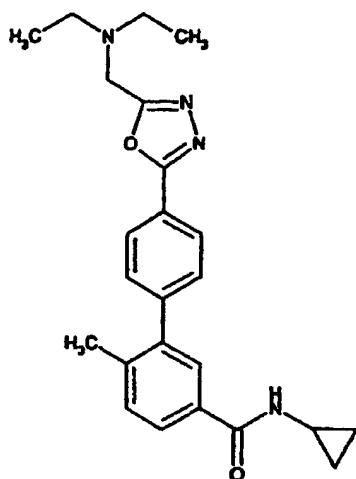


[0196] 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg), EDC (19,8 mg), HOBt (11,7 mg), 3-Methyl-5-isoxazolessigsäure (12,2 mg) und DIPEA (0,02 ml) wurden in DMF (5 ml) gemischt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt, das DMF unter Vakuum verdampft und der Rückstand in DCM aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, und das DCM wurde unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgelöst und durch eine Bond-Elute (SCX, 2 g) filtriert. Das Lösungsmittel wurde von dem Filtrat verdampft und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-({[(3-methylisoxazol-5-yl)acetyl]amino}methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 9,05 (1H, t), 8,46 (1H, d), 8,06 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 6,23 (1H, s), 4,66 (2H, d), 2,84 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,19 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 472, Retentionszeit 2,81 Minuten.

Beispiel 56: N-Cyclopropyl-4'-[5-[(diethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

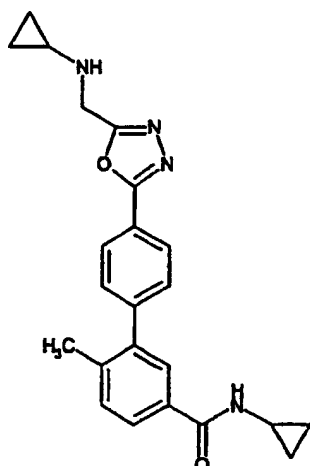


[0197] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Diethylamin (3 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies N-Cyclopropyl-4'-[5-[(diethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,08 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,00 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,57 (4H, q), 2,30 (3H, s), 1,05 (6H, t), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 405, Retentionszeit 2,37 Minuten.

Beispiel 57: N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

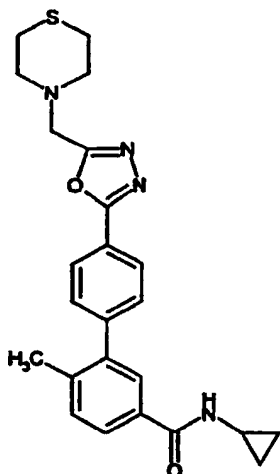


[0198] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Cyclopropylamin (3 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,04 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,20 (1H, m), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m), 0,39 (2H, m), 0,26 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 389, Retentionszeit 2,53 Minuten.

Beispiel 58: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

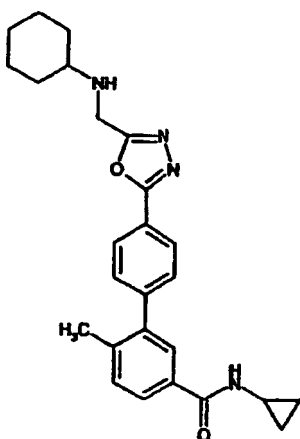


[0199] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Thiomorpholin (2 ml) und DMF (2 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 3,97 (2H, s), 2,84–2,80 (5H, m), 2,66 (4H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 435, Retentionszeit 2,96 Minuten.

Beispiel 59: 4'-{5-[(Cyclohexylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

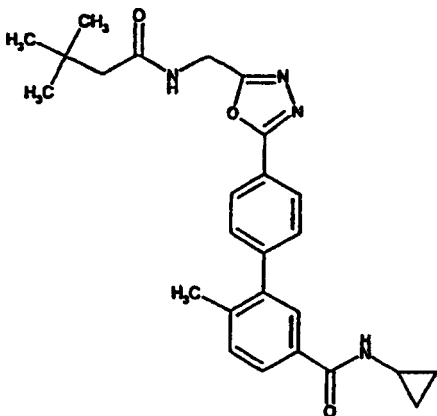


[0200] 4'-[5-Chlormethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Cyclohexylamin (2 ml) und DMF (2 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies 4'-{5-[(Cyclohexylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,09 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,17 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,26–1,05 (5H, m), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 432, Retentionszeit 2,43 Minuten.

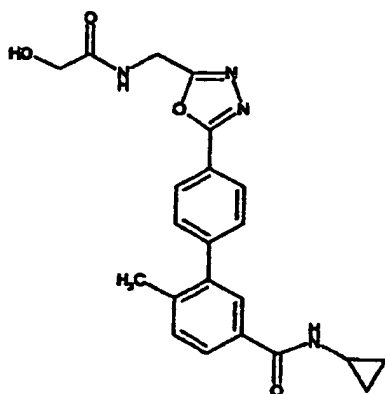
Beispiel 60: N-Cyclopropyl-4'-(5-[[3,3-dimethylbutanoyl]amino]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



[0201] t-Butylessigsäure (10 mg) und HATU (33 mg) in DMF (1 ml) wurden für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde HOBt (11,6 mg), DIPEA (0,45 ml) und 4'[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) in DMF (3 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 72 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand in DCM aufgelöst und mit Wasser (2 × 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure, 5 g), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, und dann durch präparative HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, N-Cyclopropyl-4'-(5-[[3,3-dimethylbutanoyl]amino]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

LCMS: MH⁺ 448, Retentionszeit 3,07 Minuten.

Beispiel 61: N-Cyclopropyl-4'-{5-[(glycoloylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

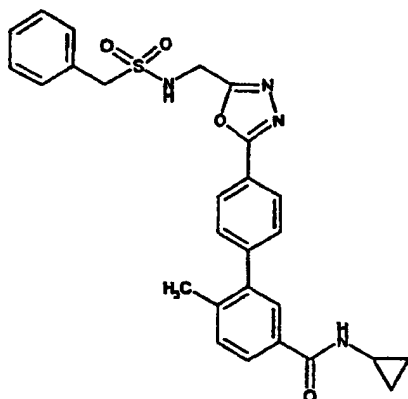


[0202] 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg), HOBt (11,7 mg), EDC (19,8 mg), DIPEA (0,018 ml) und Glycolsäure (6,6 mg) wurden in DCM (6 ml) und Methanol (1 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 96 Stunden gemischt. Die Reaktion wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand zwischen DCM und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand durch Bond-Elute (Kieselsäure, 5 g), eluiert mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten, und dann durch präparative HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, N-Cyclopropyl-4'-{5-[(glycoloylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,60 (1H, t), 8,46 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,43 (1H, d), 5,67 (1H, b), 4,64 (2H, d), 3,92 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 407, Retentionszeit 2,56 Minuten.

Beispiel 62: 4'-(5-[(Benzylsulfonyl)amino]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

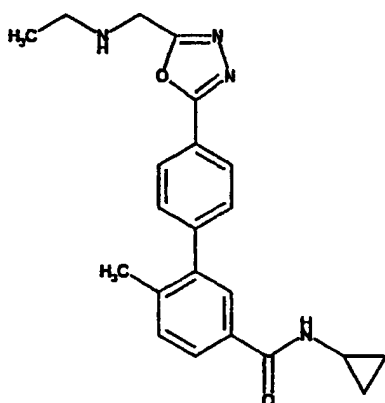


[0203] 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) wurde mit α -Toluolsulfonylchlorid (33 mg) in Pyridin (6 ml) bei 0°C gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt. Weiteres α -Toluolsulfonylchlorid (66 mg) in Pyridin (3 ml) wurde hinzugegeben und das Rühren für 18 Stunden fortgeführt. Die Reaktion wurden mit DCM verdünnt und mit Salzsäure (2N, 4 \times 5 ml) und dann Wasser (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, 4'-(5-[(Benzylsulfonyl)amino]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,08 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,43–7,37 (5H, m), 4,50 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 503, Retentionszeit 3,11 Minuten.

Beispiel 63: N-Cyclopropyl-4'-[5-[(ethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

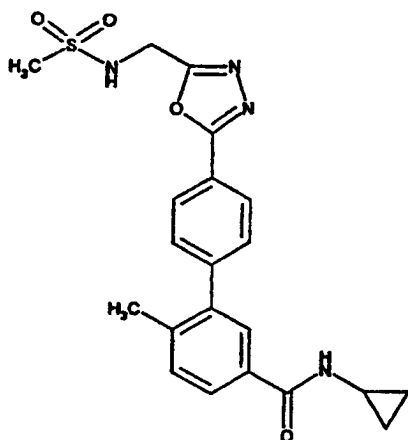


[0204] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Ethylacetat in THF (2M, 3 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch präparative HPLC aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies N-Cyclopropyl-4'-[5-[(ethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,09 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,01 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,62 (2H, q), 2,30 (3H, s), 1,04 (3H, t), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 377, Retentionszeit 2,25 Minuten.

Beispiel 64: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-[[[(methylsulfonyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

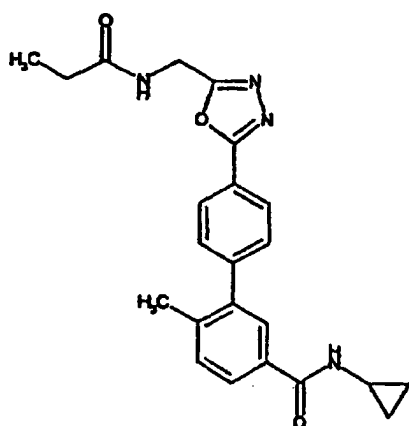


[0205] 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,02 ml) und Pyridin (0,034 ml) in DCM (3 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (4 × 4 ml) und dann Salzsäure (2N, 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-[[[(methylsulfonyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,09 (2H, d), 8,03 (1H, b), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,58 (2H, s), 3,05 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 427, Retentionszeit 2,78 Minuten.

Beispiel 65: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-{5-[(propionylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

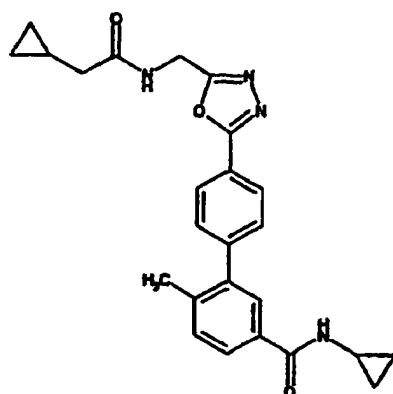


[0206] Propionsäure (6,4 mg) und HATU (33 mg) in DMF (1 ml) wurden für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde HOBt (11,6 mg), DIPEA (0,45 ml) und 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) in DMF (2 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand in DCM aufgelöst und mit Wasser (2 × 4 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand durch Bond-Elute (SCX, 5 g), eluiert mit Methanol, und dann durch präparative HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-{5-[(propionylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,62 (1H, t), 8,46 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,60 (2H, d), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,20 (2H, q), 1,04 (3H, t), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 405, Retentionszeit 2,74 Minuten.

Beispiel 66: N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

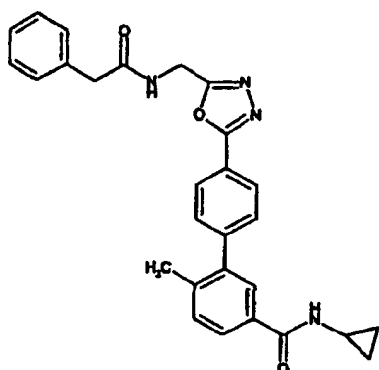


[0207] Cyclopropylessigsäure (8,6 mg) und HATU (33 mg) in DMF (1 ml) wurden für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde HOBt (11,6 mg), DIPEA (0,45 ml) und 4'[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) in DMF (2 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand in DCM aufgelöst und mit Wasser (2 × 4 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde bis auf Trockenheit reduziert und der Rückstand durch Bond-Elute (SCX, 5 g), eluiert mit Methanol und methanolischem Ammoniak, aufgereinigt. Die methanolische Ammoniak-Fraktion wurde ferner durch präparative HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel, N-Cyclopropyl-4'-{5-[(cyclopropylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,58 (1H, t), 8,45 (1H, d), 8,04 (2H, d), 7,77 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,40 (1H, d), 4,60 (2H, d), 2,84 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,09 (2H, d), 0,98 (1H, m), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m), 0,44 (2H, m), 0,15 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 431, Retentionszeit 2,88 Minuten.

Beispiel 67: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-[(phenylacetyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

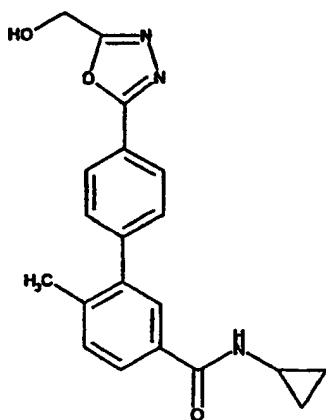


[0208] Phenylessigsäure (12 mg) und HATU (33 mg) in DMF (1 ml) wurde für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde HOBt (11,6 mg), DIPEA (0,45 ml) und 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) in DMF (2 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand in DMSO (0,25 ml) aufgelöst, Methanol (0,25 ml) wurde hinzugegeben und das erzeugte Präzipitat durch Filtration isoliert, um N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-[(phenylacetyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,93 (1H, t), 8,46 (1H, t), 7,98 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,32 (4H, m), 7,25 (1H, m), 4,63 (2H, d), 3,53 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: H⁺ 467, Retentionszeit 3,04 Minuten.

Beispiel 68: N-Cyclopropyl-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

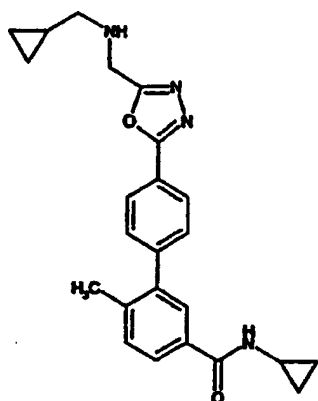


[0209] Eine Lösung aus 4'[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Beispiel 53) (30 mg) in Essigsäure/Wasser (1:1 V/V, 3 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Natriumnitrit (68 mg) wurde hinzugegeben und die Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Konzentrierte Natriumhydroxid-Lösung wurde zu der Reaktion hinzugegeben und das Gemisch mit Ether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kaliumhydroxid in Methanol (5 %, 3 ml) für 2 Stunden behandelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde in 5 % Kaliumhydroxid in Methanol aufgelöst und bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt. Das Methanol wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Ethylacetat/Chloroform (1:1)/Wasser aufgetrennt und die organische Phase getrocknet und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Dieses Material wurde durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 6,01 (1H, b), 4,75 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 350, Retentionszeit 2,70 Minuten.

Beispiel 69: N-Cyclopropyl-4'-(5-[[[(cyclopropylmethyl)aminomethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

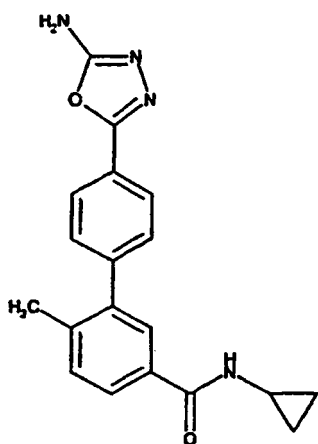


[0210] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (37 mg) und Kaliumiodid (5 mg) wurden in Cyclopropylmethylamin (3 ml) gemischt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch präparative HPLC aufgereinigt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergab dies N-Cyclopropyl-4'-(5-[[[(cyclopropylmethyl)amino]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,09 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,18 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,60 (2H, d), 0,93 (1H, m), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m), 0,46 (2H, m), 0,18 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 403, Retentionszeit 2,36 Minuten.

Beispiel 70: 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

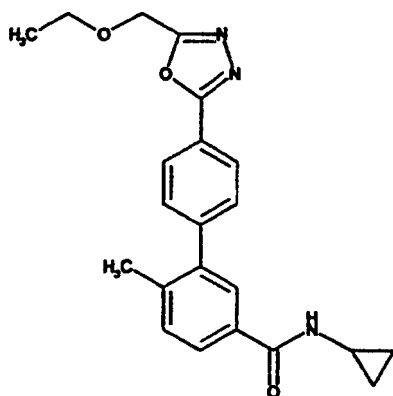


[0211] N-Cyclopropyl-4'-(hydrazinocarbonyl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 40) (35 mg) und ein Gemisch aus Di(Benzotriazolyl)methaniminen (30 mg, Synthesis 6, 2001, 897–903) wurden in THF (1,5 ml) aufgelöst und die Lösung bei Rückfluß für 3 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und bis auf Trockenheit eingedampft, um 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,44 (1H, d), 7,88 (2H, d), 7,77 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,40 (1H, d), 7,30 (2H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

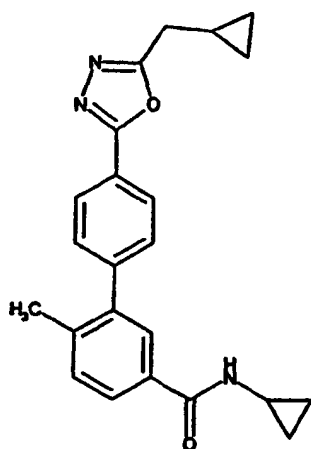
LCMS: MH⁺ 335, Retentionszeit 2,71 Minuten.

Beispiel 71: N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



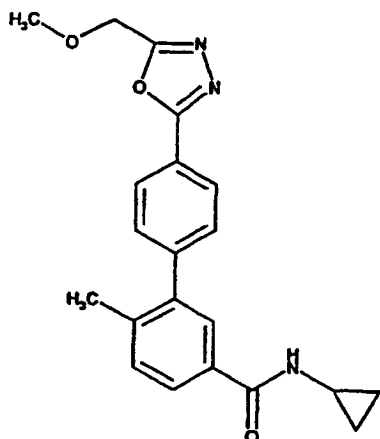
[0212] 4'-[5-Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (50 mg) wurde zu einer frisch hergestellten Natriummethoxid-Lösung (0,087M, 2 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben. NMR δ H – CDCl_3 : 8,13 (2H, d), 7,68 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,46 (2H, d), 7,34 (1H, d), 6,39 (1H, b), 4,78 (2H, s), 3,69 (2H, q), 2,91 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,29 (3H, t), 0,87 (2H, m), 0,63 (2H, m). LCMS: MH^+ 378, Retentionszeit 3,09 Minuten.

Beispiel 72: N-Cyclopropyl-4'-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



[0213] 4'-[5-(Azidomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 44) (40 mg), Triethylamin (0,051 ml) und Ethyl-2-cyclopropylethanimidathydrochlorid (23 mg) in Ethanol (3 ml) wurde bei 80°C für 16 Stunden erhitzt. Das Ethanol wurde unter Vakuum verdampft, der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Verdampfen des Lösungsmittels von den Produktfraktionen ergab N-Cyclopropyl-4'-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid. NMR δ H – CDCl_3 : 8,11 (2H, d), 7,67 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,46 (2H, d), 7,35 (1H, d), 6,30 (1H, b), 2,94–2,86 (3H, m), 2,31 (3H, s), 1,25 (1H, m), 0,88 (2H, m), 0,69–0,66 (4H, m), 0,38 (2H, m). LCMS: MH^+ 374, Retentionszeit 3,25 Minuten.

Beispiel 73: N-Cyclopropyl-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

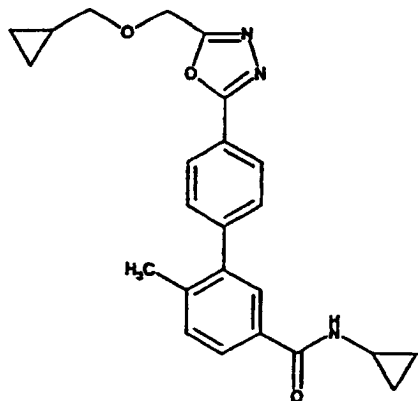


[0214] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (50 mg) wurde zu einer frisch hergestellten Natriummethoxid-Lösung (0,08 M, 12 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 96 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt, die organische Phase getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum bis zur Trockenheit reduziert. Der Rückstand wurde auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert und ferner durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, N-Cyclopropyl-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ^H [2H_6] – DMSO: 8,46 (1H, d), 8,10 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,42 (1H, d), 4,76 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m).

LCMS: MH^+ 364, Retentionszeit 2,95 Minuten.

Beispiel 74: N-Cyclopropyl-4'-[5-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

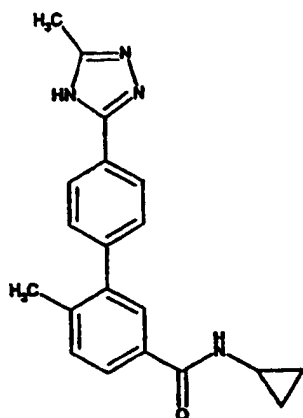


[0215] 4'-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 45) (50 mg) wurde zu einer frisch hergestellten Natriumcyclopropylmethoxid-Lösung (0,08 M, 6 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 26 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand auf eine Bond-Elute (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum bis auf Trockenheit reduziert, um N-Cyclopropyl-4'-[5-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ^H [2H_6] – DMSO: 8,45 (1H, d), 8,09 (2H, d), 7,77 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (2H, d), 7,41 (1H, d), 4,80 (2H, s), 3,41 (2H, d), 2,84 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,04 (1H, m), 0,68 (2H, m), 0,56 (2H, m), 0,48 (2H, m), 0,21 (2H, m).

LCMS: MH^+ 404, Retentionszeit 3,24 Minuten.

Beispiel 75: N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid

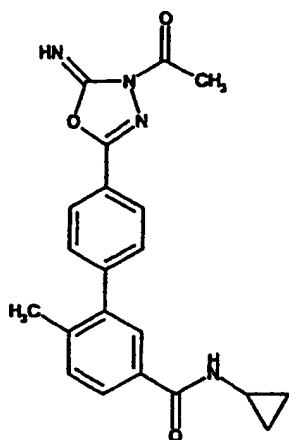


[0216] N-Cyclopropyl-4'-[(2-ethanimidoylhydrazino)carbonyl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (Zwischenprodukt 46) (80 mg) in Xylen (15 ml) wurde bei 190°C unter Dean-Stark-Bedingungen für 4 Stunden erhitzt. Das Xylen wurde von dem präzipitierten Feststoff abdekantiert und der Feststoff mit Cyclohexan gewaschen. Der Feststoff wurde auf eine Bond-Elute (Kieselsäure) aufgetragen und mit einem Ethylacetat/Cyclohexan-Gradienten eluiert, um, nach Verdampfen der Lösungsmittel unter Vakuum, N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 13,74 (1H, b), 8,43 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,76–7,72 (2H, m), 7,46 (2H, d), 7,39 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,30 (3H, s), 0,68 (2H, m), 0,56 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 333, Retentionszeit 2,74 Minuten.

Beispiel 76: 4'-(4-Acetyl-5-imino-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid



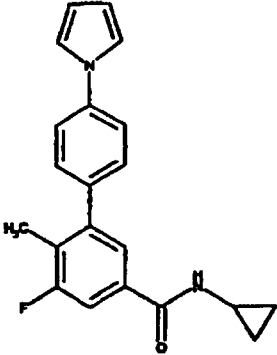
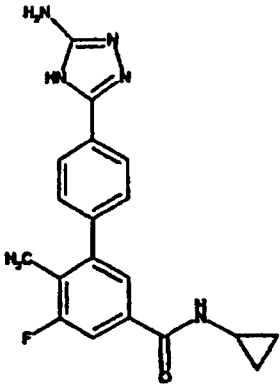
[0217] Acetylchlorid (5,1 µl) wurde zu einer Lösung aus 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid (20 mg) und Triethylamin (0,01 ml) in THF (2 ml) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde von der Reaktion verdampft und der Rückstand durch HPLC aufgereinigt, um, nach Verdampfen des Lösungsmittels, 4'-(4-Acetyl-5-imino-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid zu ergeben.

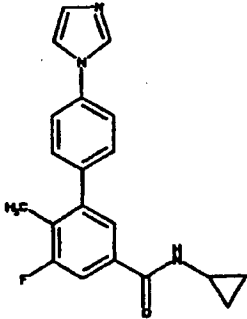
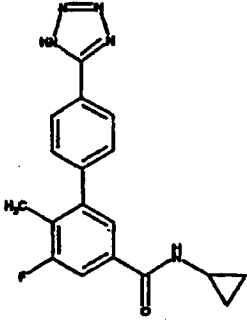
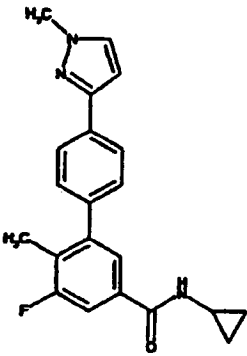
NMR: δ H [2 H₆] – DMSO: 8,45 (1H, d), 7,99 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,42 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,16 (3H, s), 0,69 (2H, m), 0,57 (2H, m).

LCMS: MH⁺ 377, Retentionszeit 2,65 Minuten.

Allgemeines Verfahren B

[0218] Arylhalogenid (20 mg), {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}boronsäure (Zwischenprodukt 47) (22 mg), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2 mg), Natriumhydrogencarbonat (0,25 ml) und Propan-2-ol (1 ml) wurden in einem versiegelten Gefäß gemischt und in einer Mikrowelle bei 150°C für 10 Minuten erhitzt. Methanol (5 ml) wurde hinzugegeben, das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Gemisch wurde durch massengerichtete Autoprep aufgereinigt und die Lösungsmittel verdampft, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Verbindung	Halogenid	Retentions- zeit (Minuten)	MH ⁺
Beispiel 77 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(pyrrol-1-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid 	1-(4-Iod-phenyl)-pyrrol	3,51	335
Beispiel 78 4'-(5-Amino-1,3,4-triazol-2-yl)-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid 	2-Amino-5-(4-brom-phenyl)-1,3,4-triazol	2,66	352

<p>Beispiel 79 N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-(imidazol-1-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid</p> 	1-(4-Bromophenyl)-imidazol	2,36	336
<p>Beispiel 80 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid</p> 	5-(4-Bromophenyl)-tetrazol	3,26	338
<p>Beispiel 81 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(1-methylpyrazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid</p> 	3-(4-Bromophenyl)-1-methylpyrazol	3,15	350

Abkürzungen

DCM	Dichlormethan
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxybenzotriazolhydrat
SPE	Festphasenextraktion unter Verwendung von Bond-Elute-Kartuschen, erhältlich von Varian
THF	Tetrahydrofuran

[0219] Die Aktivität der Verbindungen der Erfindung als p38-Inhibitoren können in den nachfolgenden Tests bestimmt werden:

p38-Kinase-Test

[0220] Das Peptid-Substrat, das in dem p38-Test verwendet wurde, war Biotin-IPTSPITTTYFFFRRR-Amid. Die p38- und MEK6-Proteine wurden bis zur Homogenität aus E. coli-Expressionssystem aufgereinigt. Die Fusionsproteine wurden am N-Terminus mit Glutathion-S-Transferase (GST) getagged. Die maximale Aktivierung wurde durch Inkubieren von 20 µl eines Reaktionsgemischs aus 30 nM MEK6-Protein und 120 nM p38-Protein in Gegenwart von 1,5 µM Peptid und 10 mM Mg(CH₃CO₂)₂ in 100 mM HEPES, pH 7,5, zugesetzt zu 15 µl eines Gemisches aus 1,5 µM ATP mit 0,08 µCi [γ-³³P]ATP, mit oder ohne 15 µl Inhibitor in 6 % DMSO, erreicht. Die Kontrollen waren Reaktionen in Gegenwart (Negativkontrolle) oder Abwesenheit (Positivkontrolle) von 50 mM EDTA. Die Reaktionen wurden für 60 min bei Raumtemperatur fortgeführt und mit der Zugabe von 50 µl an 250 mM EDTA abgeschreckt und mit 150 µl an Streptavidin SPA-Perlen (Amersham) auf 0,5 mg/Reaktion gemischt. Die Dynatech-Mikrofluor-Platten mit weißem U-Boden wurden versiegelt und den Perlen wurde ermöglicht sich über Nacht abzusetzen. Die Platten wurden in einem Packard TopCount 60 Sekunden gezählt. IC₅₀-Werte wurden durch Anpassen der Rohdaten an %I = 100·(1-(I - C2)/C1 - C2) erhalten, wobei I CPM (counts pro minute, Zählungen pro Minute) des Hintergrunds war, C1 die Positivkontrolle war und C2 die Negativkontrolle war.

p38-α-Fluoreszenz-Polarisierungsverfahren

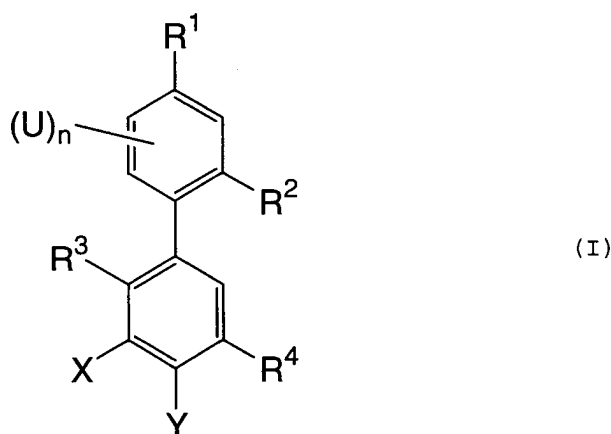
[0221] p38-α wurde "in house" hergestellt. SB4777790-R-Ligand wurde in HEPES, das MgCl₂, CHAPS, DTT und DMSO enthielt, verdünnt. Dies wurde zu leeren Löchern einer schwarzen 384-Loch-Platte von NUNC gegeben. p38-α wurde zu diesem Ligandengemisch hinzugegeben, dann zu den übergebliebenen der 384-Loch-Platte, die Kontrollen und Verbindungen enthielten, hinzugegeben. Die Platten wurden auf einem LJL-Analyst gelesen und Fluoreszenzanisotropie verwendet, um die Verbindungsinhibierung zu berechnen.

Resultate

[0222] Die Verbindungen, die in den Beispielen beschrieben wurden, wurden wie zuvor beschrieben getestet und hatten IC₅₀-Werte von <10 µM.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

R^1 ein 5- oder 5-gliedriger monocyclischer Heteroarylring ist, der bis zu 4 Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m$ - C_{3-7} -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Imino, Oxo, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mCOR^5$, $-(CH_2)_mS(O)_tR^5$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-(CH_2)_mCONR^5R^6$, $-(CH_2)_mNHCOR^5$, $-(CH_2)_mSO_2NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^5$ und einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist;

R^2 ausgewählt ist aus Wasserstoff, Methyl, Chlor und Fluor;

R^3 ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R^4 ausgewählt ist aus $-NH-CO-R^7$ und $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$;

R^5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, $-(CH_2)_m$ - C_{3-7} -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{16} substituiert ist, und $-(CH_2)_m$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{16} substituiert ist;

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^9 ;

R^7 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q$ - C_{3-7} -Cycloalkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_r$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{10} und/oder R^{11} substituiert ist, und $-(CH_2)_r$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{10} und/oder R^{11} substituiert ist;

R^8 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $CONHR^{12}$, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{10} und/oder R^{11} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{10} und/oder R^{11} substituiert ist;

R^9 ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R^{10} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-(CH_2)_q$ - C_{3-7} -Cycloalkyl, $-CONR^{12}R^{13}$ $-NHCOR^{13}$, Halogen, CN, $-(CH_2)_sNR^{14}R^{15}$, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit ein oder mehreren R^{11} -Gruppen substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit ein oder mehreren R^{11} -Gruppen substituiert ist;

R^{11} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und $-(CH_2)_sNR^{14}R^{15}$;

R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{12} und R^{13} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^9 , worin der Ring mit bis zu zwei C_{1-6} -Alkylgruppen substituiert sein kann;

R^{14} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und $-(CH_2)_q$ - C_{3-7} -Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist;

R^{15} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{14} und R^{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^9 ;

R^{16} ausgewählt ist aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy und Trifluormethyl;

U ausgewählt ist aus Methyl und Halogen;

X und Y jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Halogen;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

n ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1;

s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3; und

t ausgewählt ist aus 0, 1 und 2.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R¹ ein monocyclischer Heteroarylring mit 5 Gliedern ist, der 2, 3 oder 4 Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei der Ring gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, Imino, -(CH₂)_mOR⁵, -(CH₂)_mCOR⁵, -(CH₂)_mNR⁵R⁶, -(CH₂)_mNHCOR⁵, -(CH₂)_mNHSO₂R⁵ und einem Heteroarylring mit 5 Gliedern, der gegebenenfalls mit C₁₋₂-Alkyl substituiert ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R² Wasserstoff ist.

4. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin R³ Methyl ist.

5. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin X Fluor ist.

6. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin R⁷ -(CH₂)_rHeteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist.

7. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin R⁸ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R¹⁰ und/oder R¹¹ substituiert ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, die folgendes ist:

N-Cyclopropyl-2',6-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamid,
 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid,
 6,2'-Dimethyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäure-thiazol-2-ylamid,
 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäure-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid,
 Furan-3-carbonsäure-[6-methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-yl]amid,
 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäure-(3-morpholin-4-ylphenyl)amid,
 6-Methyl-4'-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)biphenyl-3-carbonsäure-cyclopropylamid,
 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-5-fluor-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 4'-[5-(Aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(methylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-({[(3-methylisoxazol-5-yl)acetyl]amino}methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-[(diethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-[(cyclopropylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 4'-(5-({[(Benzylsulfonyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-[(ethylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-({[(methylsulfonyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-(5-({[(cyclopropylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-6-methyl-4'-(5-({[(phenylacetyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(hydroxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-({[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 4'-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-cyclopropyl-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(ethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,

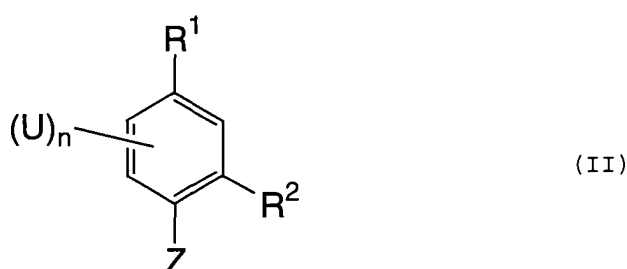
N-Cyclopropyl-4'-[5-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-(methoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid,
 N-Cyclopropyl-4'-[5-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-methyl-1,1'-biphenyl-3-carboxamid
 und
 N-Cyclopropyl-5-fluor-6-methyl-4'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-3-carboxamid.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in einem Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsstoffen oder Exzipienten umfaßt.

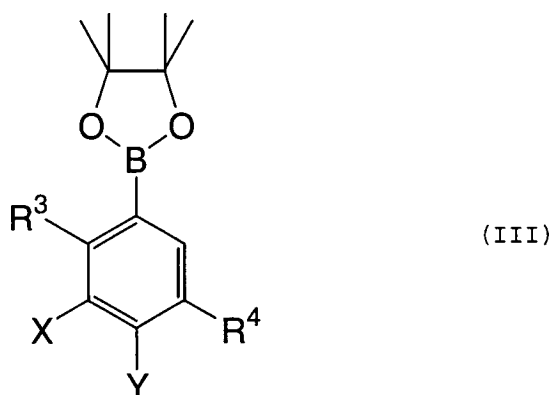
10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Therapie.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines Zustands oder einer Krankheit, der/die durch p38-Kinaseaktivität oder durch Cytokine, die durch die Aktivität von p38-Kinase hergestellt werden, vermittelt wird.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, das das Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):



worin R¹, R², U und n wie in Anspruch 1 definiert sind und Z Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel (III):



worin R³, R⁴, X und Y wie in Anspruch 1 definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen