



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2005 005 080 T2** 2009.02.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 802 307 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2005 005 080.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2005/011371**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 802 453.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2006/040192**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.2005**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.04.2006**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.07.2007**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.02.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 207/16** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0423005**      **15.10.2004**      **GB**

**0508441**      **26.04.2005**      **GB**

(73) Patentinhaber:

**Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BRUTON, Gordon, Harlow Essex CM19 5AW, GB;**  
**COOPER, Ian Ronald, Harlow Essex CM19 5AW,**  
**GB; ORLEK, Barry Sidney, Harlow Essex CM19**  
**5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRROLIDINDERIVATE ALS HISTAMINREZEPTOR-LIGANDEN**

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.

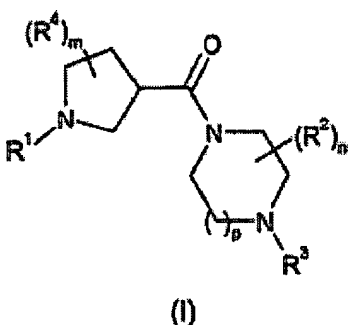
## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrrolidinderivate mit pharmakologischer Wirksamkeit, Verfahren zu deren Herstellung, Zusammensetzungen, die sie enthalten, und deren Verwendung bei der Behandlung neurologischer und psychiatrischer Störungen.

**[0002]** WO2004/101546 (Glaxo Group Ltd; veröffentlicht am 25. November 2004) beschreibt eine Reihe von Piperazinderivaten und deren Verwendung bei der Behandlung neurologischer Störungen. JP 10130241 (Wakunaga Seiyaku KK) beschreibt eine Reihe von Pyridincarbonsäurederivaten, für die beansprucht wird, dass sie als Hemmstoffe der Thrombozytenkoagulation zum Behandeln peripherer Kreislaufstörungen, als Metastasenhemmer von Malignomen oder als entzündungshemmende Mittel verwendbar sind. WO 97/06802 (Zeneca Ltd.) offenbart eine Reihe heterocyclischer Derivate als Oxidsqualencyclase-Hemmstoffe. WO2003062234 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) beschreibt Chinoxalinderivate, für die angegeben wird, dass sie Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-Hemmstoffe sind, und die Verwendung dieser Verbindungen bei der Behandlung von Arthritis. WO 02/072570 (Schering Corporation and Pharmacoepia, Inc.) offenbart eine Reihe von Verbindungen, die bei der Behandlung von Allergien und ZNS-Störungen verwendbar sind. WO 2004/000831 (Schering Corporation) beschreibt eine Reihe von Indolderivaten, für die angegeben wird, dass sie H3-Antagonisten sind. Die Verwendung dieser Verbindungen bei der Behandlung von ZNS-Störungen wird auch beschrieben.

**[0003]** Der Histamin-H3-Rezeptor wird überwiegend im Säuger-Zentralnervensystem (ZNS) exprimiert, mit minimaler Expression in peripheren Geweben ausgenommen an einigen sympathischen Nerven (Leurs et al. (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177–183). Die Aktivierung der H3-Rezeptoren durch selektive Agonisten oder Histamin führt zur Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung aus einer Vielfalt unterschiedlicher Nervenzellpopulationen, einschließlich histaminerg und cholinerg Neuronen (Schlicker et al. (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128–137). Zusätzlich haben in vitro- und in vivo-Untersuchungen gezeigt, dass H3-Antagonisten die Neurotransmitterfreisetzung in Gehirnbereichen wie der Großhirnrinde und dem Hippokampus, die für die Wahrnehmung wichtig sind, erleichtern können (Onodera et al., (1998), In: The Histamine H3 Receptor, Hrsg. Leurs und Timmerman, S. 255–267, Elsevier Science B. V.). Außerdem hat eine Zahl von Berichten in der Literatur die wahrnehmungsfördernden Eigenschaften von H3-Antagonisten (z. B. Thioperamid, Clobenpropit, Ciproxifan und GT-2331) bei Nagetiermodellen, die die Fünffach-Wahlaufgabe, Objekterkennung, 'Elevated Plus-Maze', Erfassen einer neuen Aufgabe und passives Vermeiden einschließen, gezeigt (Giovanni et al. (1999), Behav. Brain Res. 104, 147–155). Diese Daten legen nahe, dass neue H3-Antagonisten und/oder inverse Agonisten, wie die aktuelle Reihe, zur Behandlung von Wahrnehmungsbeeinträchtigungen bei neurologischen Erkrankungen, wie der Alzheimerschen Krankheit und ähnlichen neurodegenerativen Störungen, verwendbar sein könnten.

**[0004]** Die vorliegende Erfindung stellt unter einem ersten Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereit:



wobei:

R<sup>1</sup> Aryl, Heteroaryl, -Aryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Heteroaryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Aryl-X-aryl, -Aryl-X-heteroaryl, -Aryl-X-heterocyclyl, -Heteroaryl-X-heteroaryl, -Heteroaryl-X-aryl oder -Heteroaryl-X-heterocyclyl darstellt; wobei die Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein können, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Oxo, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CO-Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylcyano, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Aryl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Aryloxy, Arylsulfonamido, Arylcarboxamido, Aroyl oder einem Rest -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>,

-NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind;  
 X eine Bindung, O, CO, SO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>O darstellt;  
 R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig C<sub>1-4</sub>-Alkyl darstellen;  
 R<sup>3</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl darstellt; wobei die C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylreste von R<sup>3</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein können, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogenatomen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylresten ausgewählt sind;  
 m und n unabhängig 0, 1 oder 2 darstellen;  
 p 1 oder 2 darstellt;  
 oder ein Solvat davon.

**[0005]** Unter einem Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel (I) bereit, wobei:

R<sup>1</sup> Aryl, Heteroaryl, -Aryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Heteroaryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Aryl-X-aryl, -Aryl-X-heteroaryl, -Aryl-X-heterocyclyl, -Heteroaryl-X-heteroaryl, -Heteroaryl-X-aryl oder -Heteroaryl-X-heterocyclyl darstellt; wobei die Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein können, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Oxo, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylcyano, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Aryloxy, Arylsulfonamido, Arylcarboxamido, Aroyl oder einem Rest -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind;  
 X eine Bindung, O, CO, SO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>O darstellt;  
 R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig C<sub>1-4</sub>-Alkyl darstellen;  
 R<sup>3</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl darstellt; wobei die C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylreste von R<sup>3</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein können, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogenatomen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylresten ausgewählt sind;  
 m und n unabhängig 0, 1 oder 2 darstellen;  
 p 1 oder 2 darstellt;  
 oder ein Solvat davon.

**[0006]** Unter einem anderen Aspekt können die Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Oxo, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylcyano, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenoxy, Phenylsulfonamido, Phenylcarboxamido, Phenylcarbonyl oder einem Rest -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind.

**[0007]** Unter einem weiteren Aspekt, bei dem R<sup>1</sup> Pyridin-4-yl oder Pyrimidin-4-yl darstellt, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die aus Amino, Halogen, Cyano, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxyrest ausgewählt sind, ist R<sup>3</sup> von -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl verschieden.

**[0008]** Unter einem anderen Aspekt, bei dem R<sup>1</sup> Heteroaryl darstellt, ist der Heteroarylrest von einem 1,4-Dihydrochinolin-7-ylrest oder einem 1,4-Dihydro-1,8-naphthyridin-7-ylrest verschieden.

**[0009]** Unter einem noch weiteren Aspekt, bei dem R<sup>1</sup> Heteroaryl, Heteroaryl-X-aryl, Heteroaryl-X-heteroaryl, Heteroaryl-X-heterocyclyl oder Heteroaryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl darstellt und wobei R<sup>1</sup> weiter substituiert ist, ist der Heteroarylrest, der direkt an das Stickstoffatom des Pyrrolidinrings gebunden ist, von einem Chinoxalinylnrest verschieden, der mit einem Carboxamidrest in der 5-Stellung substituiert ist und gegebenenfalls weiter mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkylrest oder Halogenatom substituiert ist.

**[0010]** Ein spezieller Satz von Verbindungen der Formel (I), die erwähnt werden können, sind diejenigen, wobei R<sup>1</sup> Heteroaryl, -Heteroaryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Heteroaryl-X-heteroaryl, -Heteroaryl-X-aryl oder -Hetero-

ryl-X-heterocyclyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylcyano, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Aryl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Aryloxy, Arylsulfonamido, Arylcarboxamido, Aroyl oder einem Rest -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind.

**[0011]** Ein speziellerer Satz von Verbindungen der Formel (I), die erwähnt werden können, sind diejenigen, wobei R<sup>1</sup> Heteroaryl, -Heteroaryl-X-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, -Heteroaryl-X-heteroaryl, -Heteroaryl-X-aryl oder -Heteroaryl-X-heterocyclyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylcyano, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylamido-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenylloxy, Phenylsulfonamido, Phenylcarboxamido, Phenyl-carbonyl oder einem Rest -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind.

**[0012]** Der Begriff 'C<sub>1-6</sub>-Alkyl', wie er hier als Rest oder Teil des Restes verwendet wird, bezeichnet einen linearen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele solcher Reste schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl oder Hexyl und dergleichen ein.

**[0013]** Der Begriff 'C<sub>2-6</sub>-Alkenyl', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen linearen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest, der eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthält und 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispiele solcher Reste schließen Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl oder Hexenyl und dergleichen ein.

**[0014]** Der Begriff 'C<sub>1-6</sub>-Alkoxy', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen -O-C<sub>1-6</sub>-Alkylrest, wobei C<sub>1-6</sub>-Alkyl wie hier definiert ist. Beispiele solcher Reste schließen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy oder Hexoxy und dergleichen ein.

**[0015]** Der Begriff 'C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen gesättigten monocyclischen Kohlenwasserstoffring aus 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl und dergleichen ein.

**[0016]** Der Begriff 'Halogen', wie er hier verwendet wird, bezeichnet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.

**[0017]** Der Begriff 'Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen C<sub>1-6</sub>-Alkylrest, wie hier definiert, wobei mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt ist. Beispiele solcher Reste schließen Fluorethyl, Trifluormethyl oder Trifluorethyl und dergleichen ein.

**[0018]** Der Begriff 'Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkoxy', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen C<sub>1-6</sub>-Alkoxyrest, wie hier definiert, wobei mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Halogenatom ersetzt ist. Beispiele solcher Reste schließen Difluormethoxy oder Trifluormethoxy und dergleichen ein.

**[0019]** Der Begriff 'Aryl', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen monocyclischen oder bicyclischen C<sub>6-12</sub>-Kohlenwasserstoffring, wobei mindestens ein Ring aromatisch ist. Spezieller betrifft der Begriff 'Aryl' einen monocyclischen oder bicyclischen C<sub>6-10</sub>-Kohlenwasserstoffring, wobei mindestens ein Ring aromatisch ist. Beispiele solcher Reste schließen Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthalenyl und dergleichen ein.

**[0020]** Der Begriff 'Aryloxy', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen -O-Arylrest, wobei Aryl wie hier definiert ist. Beispiele solcher Reste schließen Phenoxy und dergleichen ein.

**[0021]** Der Begriff 'Heteroaryl', wie er hier verwendet wird, bezeichnet einen 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen oder einen kondensierten 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen aromatischen Ring, wobei der

monocyclische oder bicyclische aromatische Ring 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind. Beispiele solcher monocyclischen aromatischen Ringe schließen Thienyl, Furyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Pyranyl, Pyrazolyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyridyl, Triazinyl, Tetrazinyl und dergleichen ein. Beispiele solcher kondensierten aromatischen Ringe schließen Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinylnyl, Chinoxalinylnyl, Pteridinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Indolyl, Isoindolyl, Azaindolyl, Indolizinylnyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrrolopyridinyl, Furopyridinyl, Benzofuranlylnyl, Isobenzofuranlylnyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxadiazolyl, Benzothiadiazolyl und dergleichen ein. Unter einem Aspekt betrifft der Begriff 'Heteroaryl' einen 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Ring.

**[0022]** Der Begriff 'Heterocyclyl' bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Ring oder einen kondensierten oder verbrückten 8- bis 12-gliedrigen bicyclischen Ring, der gesättigt oder teilweise ungesättigt sein kann, wobei der monocyclische oder bicyclische Ring 1 bis 4 Heteroatome enthält, die aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ausgewählt sind. Beispiele solcher monocyclischen Ringe schließen Pyrrolidinyl, Azetidinylnyl, Pyrazolidinyl, Oxazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Hydantoinyl, Valerolactamyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Oxathiolanyl, Oxathianyl, Dithianyl, Dihydrofuranlylnyl, Tetrahydrofuranlylnyl, Dihydropyranlylnyl, Tetrahydropyranlylnyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranlylnyl, Diazepanyl, Azepanyl und dergleichen ein. Beispiele solcher bicyclischen Ringe schließen Indolinyl, Isoindolinyl, Benzopyranlylnyl, Chinuclidinyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin, Tetrahydroisochinolinyl und dergleichen ein.

**[0023]** In einer Ausführungsform stellt R<sup>1</sup>:

- Aryl;
- Aryl-X-heteroaryl;
- Aryl-X-heterocyclyl;
- Heteroaryl oder
- Heteroaryl-X-heteroaryl dar.

**[0024]** Unter einem Aspekt können die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, Oxo, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenyl oder einem Rest -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup> oder -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind.

**[0025]** Spezieller können die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -COC<sub>1-6</sub>-Alkylhalogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenyl oder einem Rest -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup> oder -C(R<sup>15</sup>)=NOR<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, ausgewählt sind.

**[0026]** Noch spezieller können die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, Oxo, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sind. Ganz besonders können die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, Halogen-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sind.

**[0027]** In einer Ausführungsform, bei der R<sup>1</sup> -Aryl-X-heteroaryl, -Aryl-X-heterocyclyl oder -Heteroaryl-X-heteroaryl darstellt und der Aryl- oder Heteroarylrest, der an das Stickstoffatom des Pyrrolidinrests gebunden ist, ein 6-gliedriger Ring ist, befindet sich die Bindung zu X in der para-Stellung bezüglich der Bindung an die Verbindung zum Stickstoffatom des Pyrrolidinrests.

**[0028]** In einer Ausführungsform, bei der R<sup>1</sup> -Aryl oder -Heteroaryl darstellt, wobei die Aryl- und Heteroarylreste sechsgliedrige Ringe sind, die mit einem Substituenten substituiert sind, befindet sich der Substituent in der para-Stellung bezüglich der Bindung zu X.

**[0029]** In einer spezielleren Ausführungsform stellt R<sup>1</sup>:

-Aryl (z. B. Phenyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl- (z. B. -COMe oder -COEt) oder Cyanoresten substituiert;  
 -Aryl-X-heteroaryl (z. B. -Phenyloxadiazolyl (insbesondere -Phenyl-1,2,4-oxadiazolyl oder -Phenyl-1,3,4-oxadiazolyl), -Phenyl-1,3-oxazolyl, -Phenylisoxazolyl, -Phenylpyrrolyl (insbesondere -Phenylpyrrol-1-yl) oder -Phenylimidazolyl (insbesondere -Phenylimidazol-1-yl)), gegebenenfalls am Arylrest mit einem Halogenatom (z. B. Fluor) substituiert und/oder gegebenenfalls am Heteroarylrest mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. Methyl oder Ethyl) substituiert;  
 -Aryl-X-heterocyclyl (z. B. -Phenylpyrrolidinyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren Oxoresten (z. B. -Phenylpyrrolidin-2-on) substituiert;  
 -Heteroaryl (z. B. Pyridinyl, Pyrimidinyl oder Chinolinyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) C<sub>1-6</sub>-Alkyl- (z. B. Methyl) oder Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkylresten (z. B. CF<sub>3</sub>) substituiert, oder  
 -Heteroaryl-X-heteroaryl (z. B. -Pyridinyloxadiazolyl (insbesondere -Pyridin-3-yl-1,2,4-oxadiazolyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) C<sub>1-6</sub>-Alkylresten (z. B. Methyl) substituiert, dar.

**[0030]** In einer noch spezielleren Ausführungsform stellt R<sup>1</sup>:

-Aryl (z. B. Phenyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) -COC<sub>1-6</sub>-Alkyl- (z. B. -COMe) oder Cyanoresten substituiert;  
 -Aryl-X-heteroaryl (z. B. -Phenyloxadiazolyl (insbesondere -Phenyl-1,2,4-oxadiazolyl), -Phenyloxazolyl (insbesondere -Phenyl-1,3-oxazolyl) oder -Phenylimidazolyl (insbesondere -Phenyl-1H-imidazolyl)), gegebenenfalls mit einem Halogenatom (z. B. Fluor) oder einem C<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. Methyl oder Ethyl) substituiert, oder  
 -Heteroaryl (z. B. 3-Pyridinyl), gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkylresten (z. B. CF<sub>3</sub>) substituiert, dar.

**[0031]** Ganz besonders stellt R<sup>1</sup>

-Phenyl, gegebenenfalls mit einem -COC<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. -COMe) substituiert;  
 -Phenyl-1,3-oxazol-4-yl, gegebenenfalls am Oxazolylrest mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. Methyl) substituiert; oder  
 -Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, gegebenenfalls am Oxadiazolylrest mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. Methyl) substituiert; oder  
 -Phenyl-1H-imidazol-1-yl, gegebenenfalls am Imidazolylrest mit einem C<sub>1-6</sub>-Alkylrest (z. B. Methyl) substituiert, dar.

**[0032]** In einer weiteren Ausführungsform stellt X CO oder eine Bindung dar. In einer spezielleren Ausführungsform stellt X eine Bindung dar.

**[0033]** In noch einer anderen Ausführungsform stellt m 0 dar.

**[0034]** In einer Ausführungsform stellt n 0, 1 oder 2 dar. In einer spezielleren Ausführungsform stellt n 0 oder 1, insbesondere 0 dar.

**[0035]** In Ausführungsformen, bei denen R<sup>2</sup> vorhanden ist, kann R<sup>2</sup> Methyl darstellen.

**[0036]** In einer Ausführungsform stellt p 1 oder 2 dar. In einer spezielleren Ausführungsform stellt p 1 dar.

**[0037]** In einer anderen Ausführungsform stellt R<sup>3</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkyl (z. B. Isopropyl oder Isopentyl), C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl (z. B. Cyclobutyl) oder -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl (z. B. -CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl) dar.

**[0038]** In einer spezielleren Ausführungsform stellt R<sup>3</sup> Isopropyl, Cyclobutyl oder -CH<sub>2</sub>-Cyclopropyl dar. Ganz besonders stellt R<sup>3</sup> Isopropyl oder Cyclobutyl dar.

**[0039]** Verbindungen der Formel (I) können als Stereoisomere vorhanden sein. Die 3-Position des Pyrrolidinrings ist ein Chiralitätszentrum und kann in R- und S-Formen vorhanden sein. Außerdem sind die substituierten Kohlenstoffatome, wo die Pyrrolidin- und Piperazinringe mit R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> substituiert sind (d. h. wenn m und n nicht 0 darstellen), auch Chiralitätszentren.

**[0040]** In einer Ausführungsform weist die Stereochemie des Kohlenstoffatoms im Pyrrolidinrest, das an die Carbonylgruppe gebunden ist, die S-Konfiguration auf.

**[0041]** In Ausführungsformen, bei denen R<sup>2</sup> Methyl darstellt, kann der Rest R<sup>2</sup> an das dem Rest N-R<sup>3</sup> benachbarte Kohlenstoffatom gebunden sein. Wenn R<sup>2</sup> Methyl darstellt, kann die Stereochemie von R<sup>2</sup> die S-Konfiguration

ration aufweisen. In einer Ausführungsform, wo R<sup>2</sup> Methyl darstellt und an das dem Rest N-R<sup>3</sup> benachbarte Kohlenstoffatom gebunden ist, weist die Stereochemie von R<sup>2</sup> die S-Konfiguration auf.

**[0042]** Unter einem Aspekt der Erfindung stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) bereit, wobei:  
 R<sup>1</sup> Aryl, Aryl-X-heteroaryl, Heteroaryl oder Heteroaryl-X-heteroaryl darstellt;  
 X eine Bindung darstellt;  
 m 0 darstellt;  
 n 0 oder 1 darstellt;  
 p 1 oder 2 darstellt;  
 R<sup>2</sup> Methyl darstellt und an das dem Rest N-R<sup>3</sup> benachbarte Kohlenstoffatom gebunden ist;  
 R<sup>3</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder -C<sub>1</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl darstellt;  
 wobei die Aryl oder Heteroarylreste von R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein können, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl- oder -COC<sub>1-6</sub>-Alkylresten ausgewählt sind;  
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon.

**[0043]** Unter einem spezielleren Aspekt kann R<sup>1</sup> gegebenenfalls mit einem oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) Substituenten substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können und die aus Halogen, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1-6</sub>-alkyl- oder -COC<sub>1-6</sub>-Alkylresten ausgewählt sind.

**[0044]** Unter einem weiteren Aspekt, bei dem R<sup>1</sup> Pyridin-4-yl oder Pyrimidin-4-yl darstellt, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, die aus Halogen, Cyano oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ausgewählt sind, substituiert ist, stellt R<sup>3</sup> nicht -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>5-6</sub>-cycloalkyl dar.

**[0045]** Verbindungen gemäß der Erfindung schließen die Beispiele E1–E60, wie nachstehend gezeigt, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ein.

**[0046]** Unter einem spezielleren Aspekt schließen Verbindungen gemäß der Erfindung ein:  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E3);  
 1-[4-(((3S)-3-(((3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl)carbonyl)-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E5);  
 (2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E6);  
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E13);  
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E17B);  
 1-(((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin (E24);  
 1-[4-(((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E27);  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E30);  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E32);  
 4-(((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzonnitrihydrochlorid (E46);  
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[3-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E52) oder  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazindihydrochlorid (E55).

**[0047]** Unter einem ganz besonderen Aspekt schließen Verbindungen gemäß der Erfindung ein:  
 1-[4-(((3S)-3-(((3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl)carbonyl)-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E5);  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E32);  
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[3-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E52) oder  
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazindihydrochlorid (E55).

**[0048]** Aufgrund ihrer möglichen Verwendung in der Medizin sind die Salze der Verbindungen der Formel (I) vorzugsweise pharmazeutisch verträglich.

**[0049]** Ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure (wie Bromwasserstoff-, Chlorwasser-

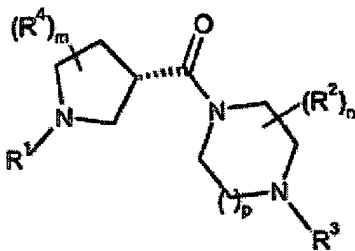
stoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Bernstein-, Malein-, Ameisen-, Essig-, Propion-, Fumar-, Citronen-, Wein-, Milch-, Benzoe-, Salicyl-, Glutamin-, Asparagin-, p-Toluolsulfon-, Benzolsulfon-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Naphthalinsulfon-, wie 2-Naphthalinsulfon-, oder Hexansäure), gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem organischen Lösungsmittel, gebildet werden, wobei das Salz erhalten wird, das üblicherweise zum Beispiel durch Kristallisation und Filtration isoliert wird. Ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (I) kann zum Beispiel ein Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Nitrat-, Phosphat-, Succinat-, Maleat-, Formiat-, Acetat-, Propionat-, Fumarat-, Citrat-, Tartrat-, Lactat-, Benzoat-, Salicylat-, Glutamat-, Aspartat-, p-Toluolsulfonat-, Benzolsulfonat-, Methansulfonat-, Ethansulfonat-, Naphthalinsulfonat- (z. B. 2-Naphthalinsulfonat-) oder Hexanoatsalz umfassen oder sein.

**[0050]** Freie Basenverbindungen können durch Behandlung in Methanol mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether, gefolgt von Abdampfen der Lösungsmittel in die entsprechenden Hydrochloridsalze umgewandelt werden.

**[0051]** Die Erfindung schließt innerhalb ihres Umfangs alle möglichen stöchiometrischen und nichtstöchiometrischen Formen der Salze der Verbindungen der Formel (I) einschließlich der Hydrate und Solvate ein.

**[0052]** Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorhanden sein. Es ist selbstverständlich, dass die Erfindung alle geometrischen und optischen Isomere dieser Verbindungen und die Gemische davon einschließlich der Racemate umfasst. Die verschiedenen stereoisomeren Formen können durch im Fachgebiet bekannte Verfahren (z. B. Trennung durch chirale HPLC) voneinander getrennt werden oder ein beliebiges gegebenes Isomer kann durch stereospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf beliebige tautomere Formen und Gemische davon.

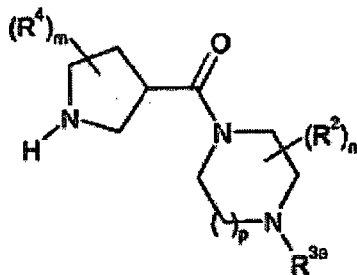
**[0053]** Unter einem Aspekt ist die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings der Verbindung der Formel (I) in der S-Konfiguration. Verbindungen mit dieser Stereochemie werden als Verbindungen der Formel (Ia) bezeichnet.



(Ia)

**[0054]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon bereit, wobei das Verfahren umfasst:

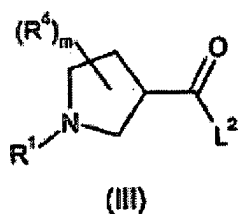
(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



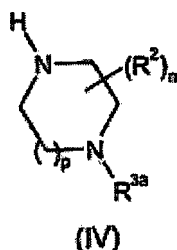
(II)

oder eines gegebenenfalls aktivierten oder geschützten Derivats davon, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, m, n und p wie vorstehend definiert sind und R<sup>3a</sup> wie vorstehend für R<sup>3</sup> definiert oder ein Rest ist, der in R<sup>3</sup> umwandelbar ist, mit einer Verbindung der Formel R<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist und L<sup>1</sup> eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom (z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod) oder eine Triflatgruppe, darstellt, gefolgt von einer Schutzgruppenabspaltungsreaktion, wenn nötig; oder

(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III)



wobei  $R^1$ ,  $R^4$  und  $m$  wie vorstehend definiert sind und  $L^2$  OH oder eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom (z. B. Chlor), darstellt, mit einer Verbindung der Formel (IV)



wobei  $R^2$ ,  $n$  und  $p$  wie vorstehend definiert sind und  $R^{3a}$  wie vorstehend für  $R^3$  definiert oder ein Rest ist, der in  $R^3$  umwandelbar ist; oder

(c) Schutzgruppenabspaltung aus einer Verbindung der Formel (I) oder Umwandeln von Resten, die geschützt sind, oder

(d) ineinander Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere.

**[0055]** Verfahren (a) umfasst typischerweise die Verwendung einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid, bei erhöhter Temperatur. In einer anderen Ausführungsform kann Verfahren (a) mit einem geeigneten Katalysator in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natrium-*t*-butoxid oder Kaliumphosphat, in einem Lösungsmittel, wie *o*-Xylol, Dioxan, Toluol oder Dimethoxyethan, unter einer inerten Atmosphäre, gegebenenfalls bei einer erhöhten Temperatur ausgeführt werden. Geeignete Katalysatoren schließen Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, Bis(dibenzylidenaceton)palladium und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, Acetato-(2'-di-*t*-butylphosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)palladium-(II) oder Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl ein.

**[0056]** Ein zu  $R^3$  umwandelbarer Rest  $R^{3a}$  kann zum Beispiel eine Schutzgruppe sein, wie die *tert*-Butoxycarbonylgruppe, die unter sauren Bedingungen, z. B. Trifluoressigsäure oder HCl, entfernt werden kann, oder eine Benzyloxycarbonyl- oder Benzylgruppe, die durch Hydrogenolyse entfernt werden kann, wobei eine Verbindung erhalten wird, wo  $R^{3a}$  Wasserstoff darstellt. Anschließende Umwandlung in eine Verbindung, wo  $R^{3a}$   $R^3$  darstellt, kann durch reduktive Aminierung mit einer Verbindung der Formel  $R^3=O$  (wo  $R^3$  in einen Rest  $R^3$  umwandelbar sein kann) in Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid oder Alkylierung mit einer Verbindung der Formel  $R^3-L^3$ , wo  $L^3$  eine Abgangsgruppe, wie Brom oder Iod, ist, ausgeführt werden.

**[0057]** Verfahren (b) umfasst typischerweise die Aktivierung der Verbindung der Formel (III), wobei  $L^2$  OH darstellt, mit einem Kupplungsreagens, wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC), in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Dimethylformamid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base, gefolgt von einer Umsetzung mit der Verbindung der Formel (IV) oder einem Salz dieser Verbindung.

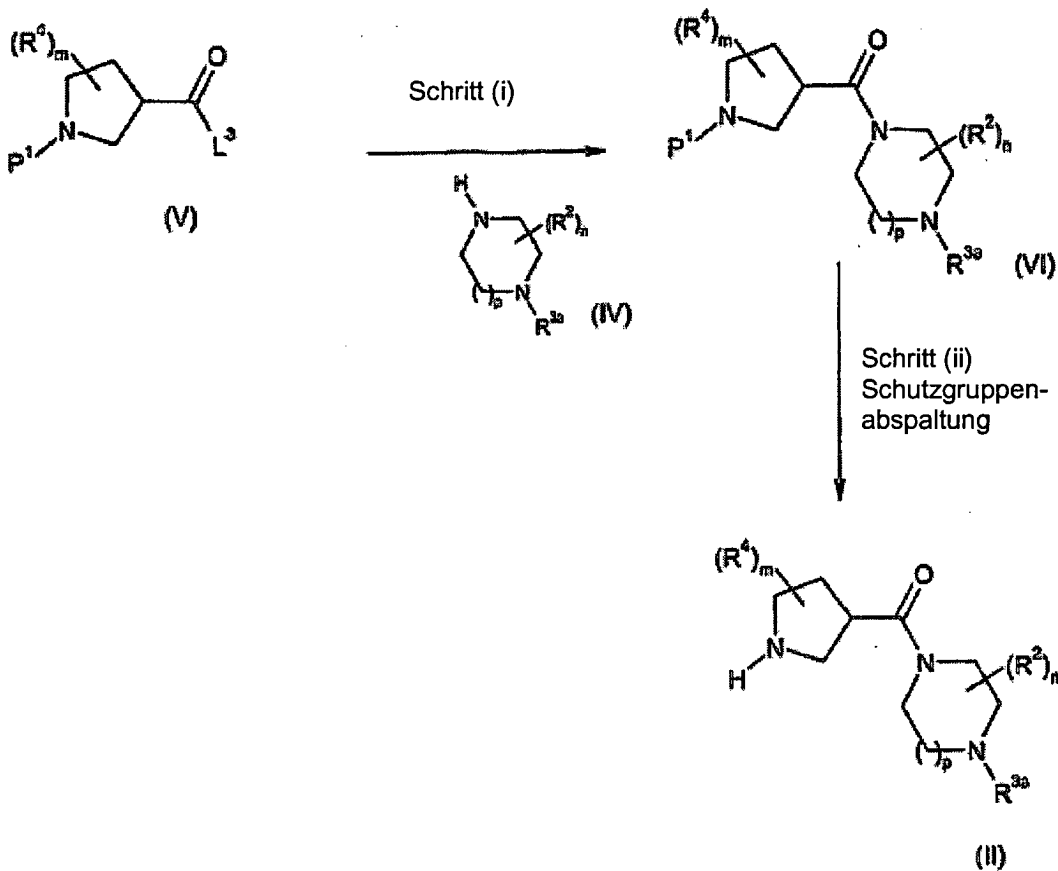
**[0058]** Wenn  $L^2$  ein Halogenatom (z. B. Chlor) darstellt, läuft Verfahren (b) in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, oder einer Base auf einem festen Träger, wie Diethylaminomethylpolystyrol, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, ab. Verbindungen der Formel (III), bei denen  $L^2$  ein Halogenatom darstellt, können aus Verbindungen der Formel (III), wobei  $L^2$  OH darstellt, durch Behandlung mit einem geeigneten Halogenierungsmittel (z. B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid) hergestellt werden.

**[0059]** Bei Verfahren (c) können Beispiele der Schutzgruppen und die Mittel zu deren Entfernung in T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991) gefunden werden. Geeignete Aminschutzgruppen schließen Sulfonyl (z. B. Tosyl), Acyl (z. B. Acetyl, 2',2',2'-Trichlorethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder *tert*-Butoxycarbonyl) und Arylalkyl (z. B. Benzyl) ein, die durch Hydrolyse (z. B. unter Verwendung einer Säure, wie Salzsäure) oder reduktiv (z. B. Hydrogenolyse einer Benzylgruppe oder reduktive

Entfernung einer 2',2',2'-Trichlorethoxycarbonylgruppe unter Verwendung von Zink in Essigsäure), wie jeweils anwendbar, entfernt werden kann. Andere geeignete Aminschutzgruppen schließen die Trifluoracetylgruppe (-COCF<sub>3</sub>), die durch basenkatalysierte Hydrolyse entfernt werden kann, oder eine an ein Festphasenharz gebundene Benzylgruppe, wie eine an Merrifield-Harz gebundene 2,6-Dimethoxybenzylgruppe (Ellman-Linker), die durch säurekatalysierte Hydrolyse, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure, entfernt werden kann, ein.

**[0060]** Verfahren (d) kann unter Verwendung herkömmlicher Verfahren zur gegenseitigen Umwandlung, wie Epimerisierung, Oxidation, Reduktion, Alkylierung, nucleophile oder elektrophile aromatische Substitution, Esterhydrolyse oder Amidbindungsbildung, ausgeführt werden. Beispiele Übergangsmetallnegativmittelter Kupplungsreaktionen, die als Verfahren zur gegenseitigen Umwandlung verwendbar sind, schließen die Folgenden ein: Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen zwischen organischen Elektrophilen, wie Arylhalogeniden, und Organometallreagentien, zum Beispiel Boronsäuren (Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen); Palladium-katalysierte Aminierungs- und Amidierungsreaktionen zwischen organischen Elektrophilen, wie Arylhalogeniden, und Nucleophilen, wie Aminen und Amiden; Kupfer-katalysierte Amidierungsreaktionen zwischen organischen Elektrophilen (wie Arylhalogeniden) und Nucleophilen, wie Amiden; und Kupfernegativmittelte Kupplungsreaktionen zwischen Phenolen und Boronsäuren.

**[0061]** Verbindungen der Formel (II) können gemäß dem folgenden Verfahren hergestellt werden:



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, m, n und p wie vorstehend definiert sind, R<sup>3a</sup> wie vorstehend für R<sup>3</sup> definiert oder ein Rest ist, der in R<sup>3</sup> umwandelbar ist, L<sup>3</sup> OH oder eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom (z. B. Chlor), darstellt und P<sup>1</sup> eine geeignete Schutzgruppe, wie t-Butoxycarbonyl, darstellt.

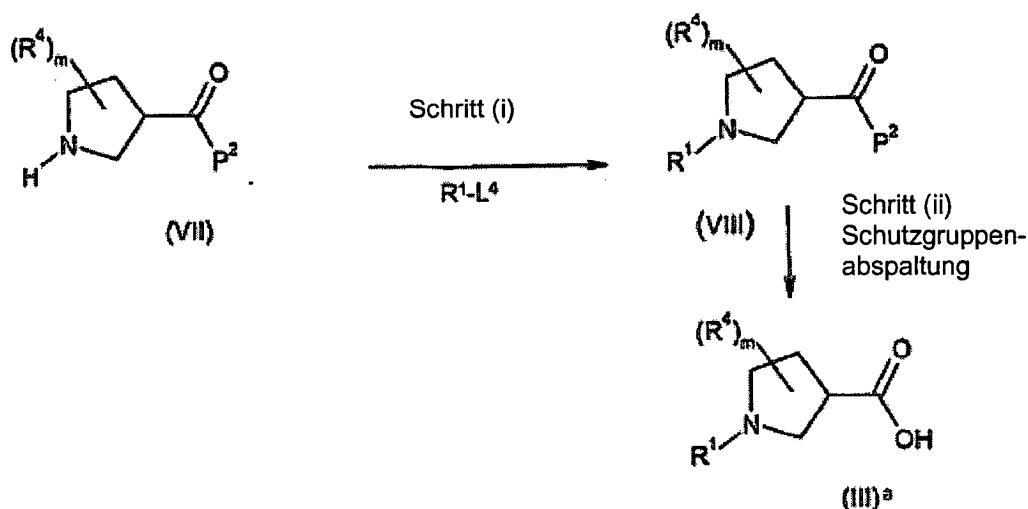
**[0062]** Wenn L<sup>3</sup> OH darstellt, umfasst Schritt (i) typischerweise die Verwendung geeigneter Kupplungsbedingungen, z. B. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT), gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Dimethylformamid.

**[0063]** Wenn L<sup>3</sup> eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom (z. B. Chlor), darstellt, umfasst Schritt (i) typischerweise die Verwendung einer geeigneten Base, wie Triethylamin, oder einer Base auf einem festen Träger, wie Diethylaminomethylpolystyrol, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan.

**[0064]** Schritt (ii) umfasst typischerweise eine geeignete Schutzgruppenabspaltungsreaktion unter Verwen-

ung von Standardbedingungen, wie denjenigen, die vorstehend für Verfahren (c) beschrieben sind. Wo  $P^1$  eine tert-Butoxycarbonylgruppe ist, kann dies eine geeignete Säure, wie HCl oder Trifluoressigsäure, einschließen.

**[0065]** Verbindungen der Formel (III), wobei  $L^2$  OH darstellt, können gemäß dem folgenden Verfahren hergestellt werden:



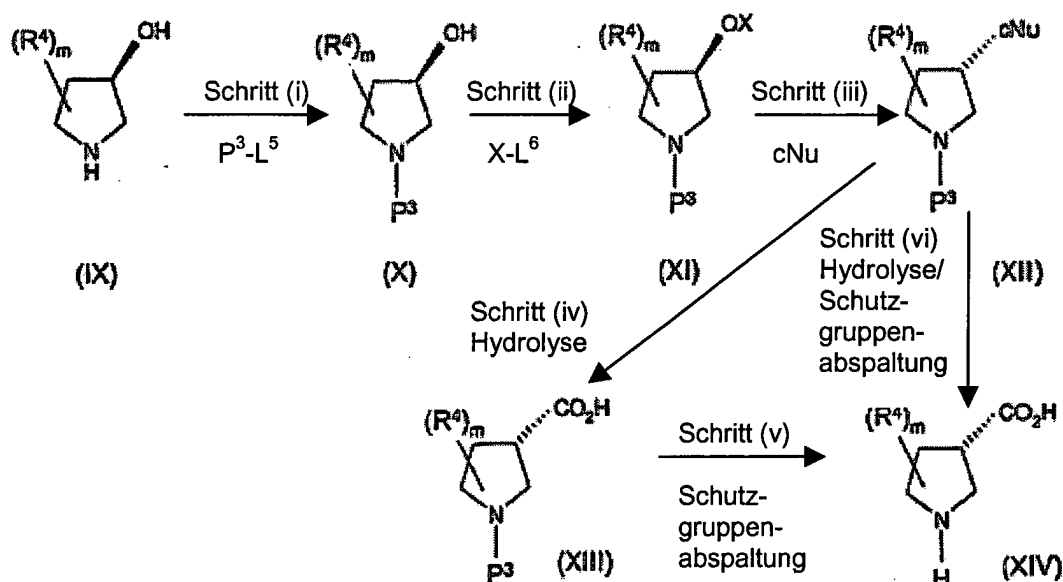
wobei  $R^1$ ,  $R^4$  und  $m$  wie vorstehend definiert sind,  $L^4$  eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom oder eine Triflatgruppe darstellt, und  $P^2$  eine geeignete Schutzgruppe, wie Methoxy, Ethoxy, t-Butoxy oder Benzoyloxy, darstellt.

**[0066]** Schritt (i) wird typischerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, bei erhöhter Temperatur ausgeführt. In einer anderen Ausführungsform kann Schritt (i) mit einem geeigneten Katalysator in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natrium-t-butoxid oder Kaliumphosphat, in einem Lösungsmittel, wie o-Xylol, Dioxan, Toluol oder Dimethoxyethan, unter einer inerten Atmosphäre gegebenenfalls bei einer erhöhten Temperatur ausgeführt werden. Geeignete Katalysatoren schließen Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, Bis(dibenzylidenaceton)palladium und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, Acetato-(2'-di-t-butylphosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) oder Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl ein.

**[0067]** Schritt (ii) umfasst typischerweise eine geeignete Schutzgruppenabspaltungsreaktion unter Verwendung von Standardbedingungen, wie denjenigen, die vorstehend für Verfahren (c) beschrieben sind. Wo  $P^2$  ein Alkoxyrest, wie Ethoxy, ist, kann dies eine geeignete Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse, z. B. unter Verwendung von wässriger Salzsäure oder einer Base wie Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid einschließen.

**[0068]** Verbindungen der Formel (III), wobei  $L^2$  eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom (z. B. Chlor) darstellt, können durch Behandeln einer Verbindung der Formel (III)<sup>a</sup> mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid hergestellt werden.

**[0069]** Stereoisomere der gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-3-carbonsäure, bei der die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings entweder in der R- oder S-Konfiguration vorliegt, können gemäß dem nachstehend dargelegten Verfahren hergestellt werden, wobei  $R^4$  und  $m$  wie vorstehend beschrieben sind,  $P^3$  eine Schutzgruppe, wie Benzoyloxycarbonyl oder tert-Butoxycarbonyl, ist, OX eine Abgangsgruppe, wie eine Mesylat-, Tosylat- oder Triflatgruppe, darstellt, cNu ein Kohlenstoffnucleophil, das in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, darstellt und  $L^5$  und  $L^6$  geeignete Abgangsgruppen, wie ein Halogenatom (z. B. ein Chloratom) darstellen. Dieses Schema zeigt die Herstellung des S-Enantiomeren, jedoch ist selbstverständlich, dass das R-Enantiomer durch ein analoges Verfahren hergestellt werden kann.



**[0070]** Schritt (i) wird typischerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, bei einer geeigneten Temperatur, wie 0°C bis Raumtemperatur, ausgeführt.

**[0071]** Schritt (ii) wird typischerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, bei einer geeigneten Temperatur, wie 0°C bis Raumtemperatur, ausgeführt.

**[0072]** Schritt (iii) wird typischerweise durch Umsetzung mit einem Kohlenstoffnucleophil, das in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, wie einem Cyanidsalz (z. B. KCN), in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMSO, bei einer geeigneten Temperatur, wie 90°C, ausgeführt.

**[0073]** Schritt (iv) bezeichnet die Situation, wo P<sup>3</sup> nicht unter sauren Bedingungen hydrolysiert wird. Dieser Schritt umfasst typischerweise die Verwendung einer Säure, wie konzentrierter Salzsäure, bei einer geeigneten Temperatur, wie Rückfluss.

**[0074]** Schritt (v) umfasst typischerweise eine geeignete Schutzgruppenabspaltungsreaktion unter Verwendung von Standardbedingungen, wie denjenigen, die vorstehend für Verfahren (c) beschrieben sind.

**[0075]** Schritt (vi) bezeichnet die Situation, wo P<sup>3</sup> hydrolysiert werden kann, wo zum Beispiel P<sup>3</sup> eine säurelabile Urethanschutzgruppe, wie Benzyloxycarbonyl oder tert-Butoxycarbonyl, ist. Dieser Schritt umfasst typischerweise die Verwendung einer Säure, wie konzentrierter Salzsäure, bei einer geeigneten Temperatur, wie Rückfluss. Die Säure hydrolysiert sowohl die Urethanschutzgruppe als auch die Cyano/Nitrilgruppe.

**[0076]** Verbindungen der Formel (IX), wobei m 0 darstellt, sind im Handel erhältlich (z. B. von Lancaster). Verbindungen der Formel (IX), wobei m 1 oder 2 darstellt, können durch Befolgen von in der Literatur beschriebener Verfahren oder dazu analogen Verfahren, hergestellt werden. Zum Beispiel könnte (3R,5R)-5-Methyl-3-pyrrolidinol in Anlehnung an Verfahren, die in WO2005/060665 (Schema 10,10-5) beschrieben sind, hergestellt werden.

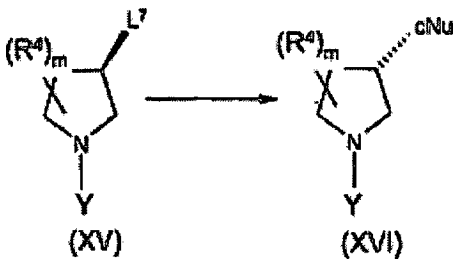
**[0077]** Verbindungen der Formel (XIV) können verwendet werden, um Stereoisomere der Verbindungen der Formel (V) und Verbindungen der Formel (VII) herzustellen, wobei die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings in der S- oder R-Konfiguration ist. Dies ermöglicht, Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I) herzustellen, wobei die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings entweder in der R- oder S-Konfiguration vorliegt.

**[0078]** Stereoisomere der Verbindungen der Formel (XIV), bei denen die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings in den S- oder R-Konfigurationen vorliegt, können verwendet werden, um Stereoisomere der Verbindung der Formel (V), bei der die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings entweder in der R-

oder S-Konfiguration ist, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel  $P^1-L^7$  herzustellen, wobei  $P^1$  wie vorstehend beschrieben ist und  $L^7$  eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom, ist. Diese Umsetzung läuft typischerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, bei einer geeigneten Temperatur, wie  $0^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur, ab. Wo  $P^1$  tert-Butoxycarbonyl ist, wird die Umsetzung typischerweise unter Verwendung von Di-tert-butyldicarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie wässrigem Aceton, bei einer geeigneten Temperatur, wie  $0^\circ\text{C}$ , ausgeführt.

**[0079]** Stereoisomere der Verbindungen der Formel (XIV), bei denen die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings in den S- oder R-Konfigurationen vorliegt, können verwendet werden, um Stereoisomere der Verbindung der Formel (VII), bei der die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings entweder in der R- oder S-Konfiguration vorliegt, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel  $P^2-H$ , wobei  $P^2$  wie vorstehend beschrieben ist, herzustellen. Diese Umsetzung läuft typischerweise unter sauren Bedingungen bei einer geeigneten Temperatur, wie Raumtemperatur, ab.

**[0080]** Das vorstehend beschriebene Verfahren ist eines von einer Anzahl möglicher Verfahren zum Herstellen von Stereoisomeren der Verbindungen der Formel (I), bei denen die Stereochemie an der 3-Position des Pyrrolidinrings entweder in der R- oder S-Konfiguration vorliegt. Die ins Auge gefassten Verfahren teilen alle einen Schritt des Umsetzens eines Pyrrolidinderivats mit einem Kohlenstoffnucleophil, das in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, wie es nachstehend dargelegt ist:



wobei  $R^4$  und  $m$  wie vorstehend definiert sind, wobei  $L^7$  eine Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom, oder eine Abgangsgruppe, die vorstehend durch OX definiert ist, darstellt, wobei Y eine Schutzgruppe oder  $R^1$ , wie vorstehend definiert, darstellt und wobei cNu ein Kohlenstoffnucleophil, das in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, darstellt.

**[0081]** Der vorstehend angezeigte Schritt wird typischerweise durch Umsetzung mit einem Kohlenstoffnucleophil, das in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, wie einem Cyanidsalz (z. B. KCN), in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMSO, bei einer geeigneten Temperatur, wie  $90^\circ\text{C}$ , ausgeführt.

**[0082]** Dieses Schema zeigt die Herstellung des S-Enantiomeren, jedoch ist selbstverständlich, dass das R-Enantiomer durch ein analoges Verfahren hergestellt werden kann.

**[0083]** Verbindungen der Formel (IV), (V), (VII), (IX) und  $R^1-L^4$  sind entweder in der Literatur bekannt oder können durch analoge Verfahren hergestellt werden.

**[0084]** Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze weisen Affinität zum Histamin-H3-Rezeptor auf und sind Antagonisten und/oder inverse Agonisten davon, und man glaubt, dass sie bei der Behandlung neurologischer Erkrankungen einschließlich Alzheimerscher Krankheit, Demenz (einschließlich Lewy-Körperdemenz und vaskulärer Demenz), altersbedingter Gedächtnisstörung, leichter Wahrnehmungsbeeinträchtigung, Wahrnehmungsverlusts, Epilepsie, Schmerz neuropathischen Ursprungs einschließlich Neuralgien, Neuritis und Rückenschmerz und entzündlichen Schmerz einschließlich Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, akuten entzündlichen Schmerz und Rückenschmerz, Migräne, Parkinsonscher Krankheit, Multipler Sklerose, Schlaganfalls und Schlafstörungen (einschließlich Narkolepsie und Schlafmangel, die mit der Parkinsonschen Krankheit verbunden sind), psychiatrischer Störungen einschließlich Schizophrenie (insbesondere Wahrnehmungsverlust der Schizophrenie), Aufmerksamkeits-Defizit-Syndroms mit Hyperaktivität, Depression, Angst und Abhängigkeit und anderer Erkrankungen einschließlich Fettleibigkeit und Magen-Darm-Störungen von möglichem Nutzen sind.

**[0085]** Es ist auch selbstverständlich, dass von Verbindungen der Formel (I) erwartet wird, dass sie für den Histamin-H3-Rezeptor im Vergleich zu anderen Histamin-Rezeptoruntertypen, wie den Histamin-H1-Rezeptor, selektiv sind. Im Allgemeinen können Verbindungen der Erfindung mindestens 10-mal selektiver für H3 im Vergleich zu H1, wie mindestens 100-mal selektiver, sein.

**[0086]** Somit stellt die Erfindung auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als therapeutischen Stoff bei der Behandlung oder Prophylaxe der vorstehenden Störungen, insbesondere Wahrnehmungsbeeinträchtigungen bei Erkrankungen wie der Alzheimerschen Krankheit und ähnlichen neurodegenerativen Störungen, bereit.

**[0087]** Unter einem anderen Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung der vorstehenden Störungen bereit.

**[0088]** Wenn sie in der Therapie verwendet werden, werden die Verbindungen der Formel (I) üblicherweise in einem Standard-Arzneimittel formuliert. Solche Mittel können unter Verwendung gängiger Verfahren hergestellt werden.

**[0089]** Somit stellt die vorliegende Erfindung weiter ein Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung der vorstehenden Störungen bereit, das die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

**[0090]** Die vorliegende Erfindung stellt weiter ein Arzneimittel bereit, das die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

**[0091]** Verbindungen der Formel (I) können zusammen mit anderen therapeutischen Mitteln, zum Beispiel Medikamenten, für die beansprucht wird, dass sie entweder als die Krankheit modifizierende oder für symptomatische Behandlungen der Alzheimerschen Krankheit verwendbar sind, verwendet werden. Geeignete Beispiele solcher anderen therapeutischen Mittel können Mittel, die dafür bekannt sind, die cholinerge Übertragung zu modifizieren, wie 5-HT<sub>6</sub>-Antagonisten, M1-muscarinische Agonisten, M2-muscarinische Antagonisten oder Acetylcholinesterase-Hemmstoffe, sein. Wenn die Verbindungen zusammen mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, können die Verbindungen entweder der Reihe nach oder gleichzeitig auf einem beliebigen zweckmäßigen Weg verabreicht werden.

**[0092]** Die Erfindung stellt somit unter einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zusammen mit einem weiteren therapeutischen Mittel oder Mitteln umfasst.

**[0093]** Die vorstehend genannten Kombinationen können zweckmäßigerweise zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung vorgelegt werden und somit umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine wie vorstehend definierte Kombination zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die einzelnen Komponenten solcher Kombinationen können entweder der Reihe nach oder gleichzeitig in getrennten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

**[0094]** Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zusammen mit einem zweiten therapeutischen Mittel, das gegen denselben Erkrankungszustand wirksam ist, verwendet wird, kann sich die Dosis der jeweiligen Verbindung von der, wenn die Verbindung allein verwendet wird, unterscheiden. Angemessene Dosen werden von Fachleuten leicht abgeschätzt werden.

**[0095]** Ein Arzneimittel der Erfindung, das durch Beimischung, geeigneterweise bei Umgebungstemperatur und Atmosphärendruck, hergestellt werden kann, wird üblicherweise zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung angepasst und kann als solches in Form von Tabletten, Kapseln, oralen flüssigen Zubereitungen, Pulvern, Granulat, Lutschtabletten, wiederherstellbaren Pulvern, injizierbaren oder infundierbaren Lösungen oder Suspensionen oder Zäpfchen vorliegen. Oral verabreichbare Zusammensetzungen sind im Allgemeinen bevorzugt.

**[0096]** Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Einheitsdosisform vorliegen und können herkömmliche Exzipientien, wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettierungsleitmittel, Sprengmittel und verträgliche Netzmittel enthalten. Die Tabletten können gemäß Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannt sind, beschichtet sein.

**[0097]** Orale flüssige Zubereitungen können in Form von zum Beispiel wässrigen oder öligen Suspension, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixieren vorliegen oder können in Form eines Trockenprodukts zur Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor Verwendung vorliegen. Solche flüssigen

Zubereitungen können herkömmliche Zusätze, wie Suspendiermittel, Emulgiermittel, nicht-wässrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), Konservierungsmittel und, falls gewünscht, herkömmliche Aromastoffe oder Farbstoffe enthalten.

**[0098]** Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige Einheitsdosierungsformen unter Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines sterilen Vehikels hergestellt. Die Verbindung kann in Abhängigkeit von dem Vehikel und der verwendeten Konzentration entweder in dem Vehikel suspendiert oder gelöst werden. Beim Herstellen von Lösungen kann die Verbindung zur Injektion gelöst und vor Einfüllen in ein geeignetes Fläschchen oder eine Ampulle und Versiegeln filtersterilisiert werden. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe, wie ein Lokalanästhetikum, Konservierungsmittel und Pufferungsmittel, in dem Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zusammensetzung nach Einfüllen in das Fläschchen eingefroren und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt, mit der Ausnahme, dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert statt gelöst wird und die Sterilisation nicht durch Filtration ausgeführt werden kann. Die Verbindung kann durch Einwirkung von Ethylenoxid vor Suspension in einem sterilen Vehikel sterilisiert werden. Vorteilhafterweise ist ein grenzflächenaktives Mittel oder Netzmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen, um eine gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

**[0099]** Die Zusammensetzung kann in Abhängigkeit vom Verabreichungsverfahren 0,1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%, wirksames Material enthalten. Die Dosis der Verbindung, die bei der Behandlung der vorstehend erwähnten Störungen verwendet wird, wird in der üblichen Weise mit der Ernsthaftigkeit der Störungen, dem Gewicht des Leidenden und anderen ähnlichen Faktoren variieren. Jedoch können als allgemeine Orientierungshilfe geeignete Einheitsdosen 0,05 bis 1000 mg, geeigneter 0,1 bis 200 mg und noch geeigneter 1,0 bis 200 mg, betragen und solche Einheitsdosen können mehr als einmal am Tag, zum Beispiel zwei- oder dreimal am Tag, verabreicht werden. Eine solche Therapie kann sich über eine Zahl von Wochen oder Monaten erstrecken.

**[0100]** Die folgenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung von Verbindungen der Erfindung. Ein Emrys™ Optimizer-Mikrowellenreaktor wurde für Umsetzungen eingesetzt, die unter Erhitzen im Mikrowellenofen ausgeführt wurden. Wo es angezeigt war, wurden Varian Mega BE SCX-Säulen (10 g) oder Isolute Flash SCX-2-Säulen (20 g) für die Aufarbeitung der Umsetzungen verwendet. Rohe Gemische wurden auf die Säule aufgebracht, nicht-polare Materialien wurden mit Methanol gewaschen und die gewünschten Amine wurden mit Ammoniak in Methanol eluiert. Außerdem wurde, wo es angezeigt war, 'Mass Directed Auto-Purification' (massegezielte automatische Reinigung) oder MDAP unter Verwendung eines von Waters gelieferten Reinigungssystems ausgeführt. Es wurden Waters Atlantis-Säulen (19 mm × 100 mm oder 30 mm × 100 mm) verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme umfassten Lösungsmittel A (Wasser + 0,1% Ameisensäure) und Lösungsmittel B (Acetonitril + 0,1% Ameisensäure) mit Gradienten innerhalb des Bereichs von 5–99% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A.

#### Beschreibung 1

(3R)-3-Hydroxy-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (D1)

#### Verfahren A

**[0101]** Chlorameisensäurebenzylester (27,4 ml) wurde unter Rühren einer Lösung aus (R)-3-Pyrrolidinol (erhältlich von Lancaster 19499; 16 g) und Triethylamin (26,7 ml) in trockenem DCM (250 ml) bei 0°C über 10 min unter einer inerten Atmosphäre zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit EtOAc (250 ml) und wässriger 0,5 M HCl (80 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D1) als blass orangefarbenes Öl (39 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 244 (MNa<sup>+</sup>)

#### Verfahren B

**[0102]** Chlorameisensäurebenzylester (90 ml 95%iger Reinheit) wurde in DCM (100 ml) gelöst und tropfenweise unter Rühren und Eisbadkühlung einer Lösung aus (R)-3-Pyrrolidinol (im Handel erhältlich von Lancaster; 50 g) und Triethylamin (84 ml) in DCM (700 ml) über 40 min unter Argon zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 3 h gerührt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter

überführt und mit 0,5 M wässriger HCl (100 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D1) als blass orangefarbenes Öl (126,1 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 244 ( $\text{MNa}^+$ )

## Beschreibung 2

(3R)-3-[(Methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (D2)

## Verfahren A

**[0103]** Methansulfonylchlorid (15 ml) wurde unter Rühren einer Lösung aus (3R)-3-Hydroxy-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 1, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (39 g) und Triethylamin (30 ml) in DCM (400 ml) bei 0°C über 10 min unter einer inerten Atmosphäre zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 0,5 h gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (80 ml) und Kochsalzlösung (2 × 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D2) als blass orangefarbenes Öl (50,7 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 322 ( $\text{MNa}^+$ )

## Verfahren B

(3R)-3-[(Methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester

**[0104]** Jeweils zwei 63 g Chargen (3R)-3-Hydroxy-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 1, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) wurden getrennt in DCM (500 ml) und Triethylamin (47,5 ml) gelöst. Die resultierenden Lösungen wurden gerührt und in einem Eisbad unter Argon gekühlt. Methansulfonylchlorid (24,5 ml) wurde der jeweiligen Lösung über 20 min tropfenweise zugesetzt. Jedes Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 1,5 h gerührt. Beide Umsetzungsgemische wurden dann in einem Scheidetrichter vereint und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (250 ml) und Kochsalzlösung (2 × 200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft, wobei die Titelverbindung (D2) als dickes orangefarbenes Öl (169 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 322 ( $\text{MNa}^+$ )

## Beschreibung 3

(3S)-3-Cyano-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (D3)

## Verfahren A

**[0105]** Kaliumcyanid (21,8 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus (3R)-3-[(Methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 2, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (50 g) in DMSO (300 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 4 h bei 90°C gerührt. Das DMSO wurde auf ein Minimum eingedampft und der Rückstand in EtOAc (500 ml) gelöst, mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, EtOAc:Hexan 1:1] gereinigt und die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D3) als blassgelbes Öl (17,5 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 253 ( $\text{MNa}^+$ )

## Verfahren B

**[0106]** Jeweils zwei 84,5 g Chargen von (3R)-3-[(Methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 2, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) wurden getrennt in DMSO (650 ml) gelöst und fein gemahlenes Kaliumcyanid (46 g) wurde der jeweiligen Lösung zugesetzt. Beide Umsetzungsgemische wurden 9 h bei 90°C gerührt. Die rohen Umsetzungsgemische wurden dann vereint und das DMSO im Vakuum eingedampft. Kochsalzlösung (600 ml) wurde dem Rückstand zugesetzt und das Gemisch mit EtOAc (5 × 400 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Siliciumdioxid (Flash 75-System) unter Eluieren mit einem Gradienten (0–50% EtOAc in Hexan) gereinigt und die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D3) als blassgelbes Öl (89,4 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 253 ( $\text{MNa}^+$ )

## Beschreibung 4

(3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (D4)

## Verfahren A

**[0107]** (3S)-3-Cyano-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 3, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (17,5 g) wurde in einem Gemisch aus konz. Salzsäure (200 ml) und Eisessig (40 ml) 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und erneut aus Toluol (2 × 100 ml) eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) und Aceton (30 ml) gelöst, dann wurden Natriumcarbonat (8,5 g) und Di-tert.-butyldicarbonat (19,9 g) der Reihe nach zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Aceton im Vakuum abgedampft wurde. Die verbliebene wässrige Lösung wurde mit Diethylether (2 × 20 ml) gewaschen, in einem Eisbad gekühlt, mit 2 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 3–4 angesäuert und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D4) als farbloser Feststoff (10,1 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (negativ) 214 (M-H). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39 (9H, s), 1,91-2,05 (2H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,22-3,41 (4H, m), 12,48 (1H, bs)

## Verfahren B

**[0108]** (3S)-3-Cyano-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (kann wie in Beschreibung 3, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (88,5 g) wurde in einem Gemisch aus konz. Salzsäure (450 ml) und Eisessig (100 ml) 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Wasser (200 ml) und Aceton (120 ml) gelöst. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt, Natriumcarbonat (42,8 g) wurde dann portionsweise über 10 min zugesetzt, worauf Di-tert.-butyldicarbonat (101 g) folgte, und das resultierende Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Aceton wurde aus dem Gemisch im Vakuum abgedampft und die verbliebene wässrige Lösung wurde mit Diethylether (2 × 50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann in einem Eisbad gekühlt, der pH-Wert wurde mit 2 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 3–4 eingestellt (wobei die Innentemperatur unter 10°C gehalten wurde) und es wurde mit EtOAc (4 × 400 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde in einem minimalen Volumen von heißem EtOAc gelöst und über Nacht kristallisieren gelassen. Der Rückstand wurde filtriert und getrocknet, wobei die Titelverbindung (D4) als cremefarbener kristalliner Feststoff (54,6 g) bereitgestellt wurde. Weitere 4,8 g wurden durch Eindampfen der Mutterlaugen und Umkristallisieren des Rückstands aus heißem EtOAc erhalten. LCMS Elektrospray (negativ) 214 (M-H). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39 (9H, s), 1,91-2,08 (2H, m), 2,99-3,07 (1H, m), 3,18-3,44 (4H, m), 12,48 (1H, bs)

## Beschreibung 5

(3S)-3-{[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl}-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (D5)

## Verfahren A

**[0109]** EDC (3,21 g), HOBT (1,13 g) und 1-(1-Methylethyl)piperazin (erhältlich von Chess 1214; 1,07 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (1,8 g) in DMF (20 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde durch Abdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (120:20 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthält)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D5) als blassgelbes Öl (2,37 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 348 (MNa<sup>+</sup>)

## Verfahren B

**[0110]** EDCI (35,6 g) und HOBT (12,6 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (20 g) in DMF (200 ml) zugesetzt. 1-(1-Methylethyl)piperazin (im Handel erhältlich von Chess; 13,3 ml) wurde dann zugesetzt und das Umsetzungsgemisch 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde auf ein Minimum eingedampft und der Rückstand mit EtOAc/Wasser (500:150 ml) aus-

geschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 400 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D5) als blass orangefarbenes Öl (27,1 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 348 ( $\text{MNa}^+$ )

## Verfahren C

**[0111]** EDCI (17,8 g), HOBT (6,28 g) und 1-(1-Methylethyl)piperazin (im Handel erhältlich von Chess; 5,96 g, 6,65 ml) wurden einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (10 g) in DMF (100 ml) zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde abgedampft, worauf ein gemeinsames Eindampfen aus Essigester folgte. Der Rückstand wurde mit Essigester (300 ml) und Wasser (60 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde erneut mit Essigester (240 ml) extrahiert und mit der ursprünglichen Essigesterphase vereint. Die organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und zur Trockne eingedampft, wobei die Titelverbindung (D5) als braunes Öl (10,8 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 326 ( $\text{MH}^+$ )

## Beschreibung 6

## 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D6)

## Verfahren A

**[0112]** 4 M HCl in Dioxan (15 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 5, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (2,37 g) in MeOH (15 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 3 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (10 ml) basisch gemacht und mit DCM (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D6) als blassgelbes dickes Öl (1,46 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 226 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,92-2,03 (3H, m), 2,47-2,52 (4H, m), 2,67-2,93 (3H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,61-3,64 (2H, m).

## Verfahren B

**[0113]** 4 M HCl in Dioxan (60 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 5, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (27 g) in MeOH (60 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 4 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonatlösung (100 ml) gelöst und mit DCM (4 × 400 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D6) als blass orangefarbenes Öl (12,92 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 226 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,91-2,04 (3H, m), 2,47-2,53 (4H, m), 2,67-2,93 (3H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,61-3,64 (2H, m).

## Verfahren C

**[0114]** 4 M HCl in Dioxan (50 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 5, Verfahren C beschrieben hergestellt werden) (10,8 g) in MeOH (50 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 16 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst und auf eine SCX-Kartusche geladen, wobei mit Methanol, gefolgt von 2 M Ammoniak/Methanol eluiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereint und zur Trockne eingedampft, wobei die Titelverbindung (D6) als orange/braunes Öl (4,66 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 226 ( $\text{MH}^+$ )

## Beschreibung 7

## 1-tert-Butoxycarbonyl-4-cyclobutylpiperazin (D7)

**[0115]** 1-tert-Butoxycarbonylpiperazin (5,6 g) und Cyclobutanon (2,10 g) wurden in DCM (100 ml) gelöst und

das Umsetzungsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Natriumtriacetoxyborhydrid (6,37 g) wurde portionsweise über 10 min zugesetzt. Das Gemisch wurde dann über Nacht gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit 1 N NaOH (70 ml) gewaschen und die DCM-Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung als Öl (6,5 g) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR } \delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,39 (9H, s), 1,68-1,87 (4H, m), 1,9-2,01 (2H, m), 2,15-2,2 (3H, m), 2,5 (1H, m), 2,6-2,78 (1H, m), 3,18-3,3 (4H, m).

#### Beschreibung 8

##### 1-Cyclobutylpiperazindihydrochlorid (D8)

**[0116]** 1-tert-Butoxycarbonyl-4-cyclobutylpiperazin (kann wie in Beschreibung 7 beschrieben hergestellt werden) (6,1 g) wurde in trockenem MeOH (70 ml) gelöst, worauf die Zugabe von 4 N HCl in Dioxan (20 ml) folgte. Das Umsetzungsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Niederschlag wurde abfiltriert und in einem Vakuumofen getrocknet, wobei die Titelverbindung (D8) als weißer Feststoff (4,05 g) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 1,63-1,80 (2H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 2,34-2,39 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,43-3,56 (6H, m), 3,71 (1H, m), 9,70 (2H, bs) und 12,40 (1H, bs).

#### Beschreibung 9

##### (3S)-3-[(4-Cyclobutyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (D9)

**[0117]** EDC (2,79 g) und HOBT (0,956 g) wurden einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (1,522 g) in DMF (50 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 10 Minuten gerührt. Triethylamin (2,88 ml) wurde dann in das Umsetzungsgemisch eingespritzt und diesem folgte Zugabe von 1-Cyclobutylpiperazindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 8 beschrieben hergestellt werden) (1,5 g), gelöst in DMF (25 ml). Das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. 50 ml Wasser wurden dem Umsetzungsgemisch zugesetzt und es wurde dann mit 3 Portionen EtOAc (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde zweimal mit Kochsalzlösung (30 ml) und siebenmal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (30 ml) gewaschen. Im Anschluss daran wurde die organische Komponente über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde vom Filtrat abgedampft, wobei die Titelverbindung (D9) als hellbrauner Feststoff (2,81 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 360 ( $\text{MNa}^+$ )

#### Beschreibung 10

##### 1-Cyclobutyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D10)

**[0118]** 4 M HCl in Dioxan (5 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[(4-Cyclobutyl-1-piperazinyl)-carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 9 beschrieben hergestellt werden) (2,81 g) in MeOH (75 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde dann abgedampft, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und auf eine SCX-Säule geladen. Die Säule wurde mit MeOH gewaschen und mit 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei die Titelverbindung (D10) als braunes Öl (0,8 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 238 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,61-2,10 (9H, m), 2,27-2,32 (4H, m), 2,68-3,20 (6H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,62-3,65 (2H, m).

#### Beschreibung 11

##### (3S)-3-[[4-(1-Ethylpropyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (D11)

**[0119]** EDC (3,21 g), HOBT (1,13 g) und 1-(1-Ethylpropyl)piperazin (1,31 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (1,8 g) in DMF (20 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde durch Abdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (120:20 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D11) als blassgelbes Öl (2,80 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 376 ( $\text{MNa}^+$ )

## Beschreibung 12

## 1-(1-Ethylpropyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D12)

**[0120]** 4 M HCl in Dioxan (15 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Ethylpropyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert.-butylester (kann wie in Beschreibung 11 beschrieben hergestellt werden) (2,80 g) in MeOH (15 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 3 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (10 ml) basisch gemacht und mit DCM (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D12) als blassgelbes dickes Öl (2,0 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 254 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,36 (2H, m), 1,37-1,51 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,46-2,52 (4H, m), 2,78-3,22 (6H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,56-3,59 (2H, m).

## Beschreibung 13

## 4-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (D13)

**[0121]** (Brommethyl)cyclopropan (3,9 ml) wurde unter Rühren einem Gemisch aus Kaliumcarbonat (6,9 g) und Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert.-butylester (Aldrich 51,138-2; 5,0 g) in Acetonitril (70 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit EtOAc (100 ml) und Wasser (30 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D13) als blassgelber Feststoff (3,25 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 255 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 14

## 1-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (D14)

**[0122]** 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde einer Lösung des 4-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylesters (kann wie in Beschreibung 13 beschrieben hergestellt werden) (3,25 g) in MeOH (10 ml) zugesetzt und die Lösung wurde 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei die Titelverbindung (D14) als beigefarbener Feststoff (2,8 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 155 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 15

## (3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (D15)

**[0123]** EDC (2,67 g), HOBt (0,94 g) und 1-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 14 beschrieben hergestellt werden) (1,6 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (1,5 g) in DMF (20 ml) zugesetzt. Diisopropylethylamin (2,67 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde durch Abdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100:10 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D15) als blassgelbes Öl (1,96 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 352 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 16

## 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-pyrrolidin-3-ylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (D16)

**[0124]** 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)-hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 15 beschrieben hergestellt werden) (1,96 g) in MeOH (10 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde über Nacht unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand in MeOH gelöst, auf SCX (20 g) geladen und die Kartusche mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D16) als

blass orangefarbenes Öl (0,795 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 252 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,0-0,1 (2H, m), 0,39-0,48 (2H, m), 0,70-0,81 (1H, m), 1,74-1,96 (5H, m), 2,29 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,57-2,76 (5H, m), 2,85 (1H, dd, J = 11,2; 8,4 Hz), 2,97-3,13 (3H, m), 3,47-3,59 (4H, m).

## Beschreibung 17

## (3S)-1-Benzoyloxycarbonyl-3-methylpiperazin (D17)

**[0125]** (S)-2-Methylpiperazin (10 g) wurde in trockenem DCM (200 ml) gelöst. Triethylamin (14,5 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt. Chlorameisensäurebenzylester (18,66 g) in trockenem DCM (30 ml) wurde dem Umsetzungsgemisch tropfenweise zugesetzt, das dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die DCM-Phase wurde dann mit gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und abgezogen, wobei ein Öl erhalten wurde. Das Öl wurde auf Siliciumdioxid absorbiert und dann durch Chromatographie an einer Siliciumdioxid-Säule (Flash, Säule Größe E) unter Eluieren mit einem Gradienten von MeOH/NH<sub>4</sub>OH in DCM (wobei die MeOH/NH<sub>4</sub>OH-Komponente aus Methanol bestand, das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthält) gereinigt. Das Produkt wurde mit 6% der NH<sub>4</sub>OH/MeOH-Komponente eluiert, wobei die Titelverbindung (D17) als Öl (10,18 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 235 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 18

## (2S)-1-(1-Methylethyl)-4-(benzyloxycarbonyl)-2-methylpiperazin (D18)

**[0126]** Kaliumcarbonat (8,8 g) wurde einer Lösung aus (3S)-1-Benzoyloxycarbonyl-3-methylpiperazin (kann wie in Beschreibung 17 beschrieben hergestellt werden) (7,5 g) in CH<sub>3</sub>CN (100 ml) zugesetzt, worauf Isopropyljodid (10,0 ml) folgte, und das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und das Kaliumcarbonat wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde abgezogen, wobei ein Öl erhalten wurde, das mit EtOAc und Wasser ausgeschüttelt wurde. Die EtOAc-Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und abgezogen, wobei die Titelverbindung (D18) als Öl (8,39 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 277 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 19

## (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methylpiperazindihydrochlorid (D19)

**[0127]** (2S)-1-(1-Methylethyl)-4-(benzyloxycarbonyl)-2-methylpiperazin (kann wie in Beschreibung 18 beschrieben hergestellt werden) (8,39 g) wurde in EtOH (150 ml) gelöst und mit 10%Pd/C-Paste (4 gehäufte Spatel) behandelt und unter den Bedingungen einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt. 1 N Etherische HCl (100 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde abgezogen, filtriert und in einem Exsikkator getrocknet, wobei die Titelverbindung (D18) (4,5 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 143 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 20

## (3S)-3-[[[(3S)-4-(1-Methylethyl)-3-methyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (D20)

**[0128]** EDC (1,73 g), HOBt (0,609 g) und (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methylpiperazindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 19 beschrieben hergestellt werden) (0,978 g) und Diisopropylethylamin (1,73 ml) wurden der Reihe nach einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (0,97 g) in DMF (10 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das meiste DMF wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (150:20 ml) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser (5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an einer Siliciumdioxid-Säule (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–10% 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH in DCM gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D20) als blassgelbes Öl (0,86 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 362 (MNa<sup>+</sup>)

## Beschreibung 21

## (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D21)

**[0129]** 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[3-(3S)-4-(1-Methylethyl)-3-methyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert.-butylester (kann wie in Beschreibung 20 beschrieben hergestellt werden) (0,86 g) in MeOH (5 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde über Nacht unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in MeOH (20 ml) gelöst, auf eine 20 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und getrocknet, wobei die Titelverbindung (D21) als blassgelbes Öl (0,58 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 240 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,06 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,09 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,90-2,04 (4H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,50-3,29 (9H, m), 3,62-3,83 (1H, m), 4,17-4,29 (1H, m).

## Beschreibung 22

## 4-Brom-N-[(1-(dimethylamino)ethyliden]benzamid (D22)

**[0130]** 4-Brombenzamid (51,48 g) wurde in N,N-Dimethylacetamid/dimethylacetal (165 ml) 2 h bei 120°C erhitzt. Die Lösung wurde über Nacht abkühlen gelassen und das Produkt kristallisierte als blassgelbe Nadeln, die durch Filtration gesammelt, auf dem Filter mit Diethylether gewaschen und über Nacht bei 40°C im Vakuum getrocknet wurden, wobei die Titelverbindung (D22) (57,84 g) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,26 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,14 (3H, s), 7,61 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,94 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz).

## Beschreibung 23

## 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D23)

**[0131]** 4-Brom-N-[(1-(dimethylamino)ethyliden]benzamid (kann wie in Beschreibung 22 beschrieben hergestellt werden) (57,8 g) wurde mit einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (19,6 g) in 1 M NaOH-Lösung (350 ml) behandelt. Dioxan (350 ml) und Eisessig (450 ml) wurden zugesetzt und die resultierende Lösung wurde 30 min bei 25°C und dann 3 h bei 90°C gerührt.

**[0132]** Nach Abkühlen über Nacht wurde das kristalline Produkt (farblose Nadeln) durch Filtration gesammelt, mit verdünnter wässriger Essigsäure und Wasser gewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet, wobei die Titelverbindung (D23) erhalten wurde. Einengen des Filtrats lieferte eine zweite, mit der ersten spektroskopisch identischen Ausbeute, die wie zuvor gesammelt und getrocknet wurde (46,1 g insgesamt).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,48 (3H, s), 7,67 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,98 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz); ( $\text{MH}^+$ ) = 239,241.

## Beschreibung 24

## 4-(Cyclobutyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (D24)

**[0133]** Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (Aldrich 51,138-2; 10,0 g) wurde in DCM (300 ml) gelöst. Cyclobutanon (7,5 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 5 min rühren gelassen. Natriumtriacetoxyborhydrid (21,1 g) wurde dann zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (2 x 200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D24) als klares Öl (11,3 g) erhalten wurde.

## Beschreibung 25

## 1-(Cyclobutyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (D25)

**[0134]** 4-(Cyclobutyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 24 beschrieben hergestellt werden) (11,3 g) wurde in Methanol (200 ml) gelöst und 4 N HCl in Dioxan (100 ml) wurde zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zusammen mit Toluol (3 x 50 ml) eingedampft, wobei die Titelverbindung (D25) als weißer Feststoff (9,8 g) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 11,95 (1H, s), 9,55 (1H, s), 9,64 (1H, s), 3,78-3,08 (9H, m), 2,51-2,07 (6H, m), 1,80-1,51 (2H, m).

## Beschreibung 26

## 1-(Cyclopropylmethyl)piperazindihydrochlorid (D26)

**[0135]** (Brommethyl)cyclopropan (2,86 ml) wurde unter Rühren einem Gemisch aus Kaliumcarbonat (7,4 g) und 1-Piperazincarbonsäure-tert-butylester (5,0 g) in Acetonitril (70 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in MeOH (20 ml) gelöst, zu 4 M HCl in Dioxan (20 ml) zugesetzt und die Lösung 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wobei die Titelverbindung (D26) als weißer Feststoff (4,4 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 141 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 27

## (3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (D27)

**[0136]** EDC (2,67 g), HOBT (0,94 g) und 1-(Cyclopropylmethyl)piperazindihydrochlorid (1,5 g) (kann wie in Beschreibung 26 beschrieben hergestellt werden) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (1,5 g) in DMF (20 ml) zugesetzt. Diisopropylethylamin (2,67 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100:10 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D27) als blassgelbes Öl (1,83 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 338 (MH<sup>+</sup>)

## Beschreibung 28

## 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D28)

**[0137]** 4 M HCl in Dioxan (20 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 27 beschrieben hergestellt werden) (1,83 g) in MeOH (10 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 16 h unter einer Argonatmosphäre gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH (50 ml) gelöst, auf eine 20 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D28) als blassgelbes dickes Öl (1,16 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 238 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,0-0,1 (2H, m), 0,39-0,48 (2H, m), 0,70-0,81 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,10-2,20 (3H, m), 2,36-2,42 (4H, m), 2,69-3,11 (5H, m), 3,43-3,57 (4H, m).

## Beschreibung 29

## (R,S)-3-[[4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1-tert.-butylester (D29)

**[0138]** 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (6,6 g) in trockenem DMF (150 ml) wurde mit EDC (12,17 g) und HOBT (4,17 g) behandelt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann 20 min bei Raumtemperatur gerührt. 1-(Cyclobutyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 25 beschrieben hergestellt werden) (6,66 g) wurde der Lösung unter Rühren zugesetzt, worauf Triethylamin (12,8 ml) folgte, und das Umsetzungsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann in Wasser (500 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeengt, wobei ein braunes Öl (8,8 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 352 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 30

## (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (D30)

## Verfahren A

**[0139]** (R,S)-3-[[4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 29 beschrieben hergestellt werden) (1,7 g) in trockenem MeOH (30 ml) wurde mit 4 N Dioxan-HCl (10 ml) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch

wurde zur Trockne eingeeengt, wobei ein braunes Öl (1,7 g) erhalten wurde, das in Wasser (5 ml) gelöst und mit überschüssigem festem  $K_2CO_3$  behandelt wurde, wobei die freie Base freigesetzt wurde, die in EtOAc extrahiert wurde. Die organischen Extrakte wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingeeengt, wobei die Titelverbindung (D30) als öliges Rückstand (1,08 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 252 ( $MH^+$ ).

#### Verfahren B

**[0140]** Eine Lösung aus (R,S)-3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidincarbon-säure-1-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 29 beschrieben hergestellt werden) (8,8 g) in MeOH (200 ml) wurde mit 4 N Dioxan-HCl (40 ml) behandelt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei ein brauner Gummi erhalten wurde, der in MeOH (60 ml) gelöst wurde und in 3 Teilmengen geteilt wurde. Jede Teilmenge (20 ml) wurde auf eine 50 g SCX-Säule gegossen, die mit MeOH (50 ml) gewaschen und dann mit 2 N MeOH-Ammoniaklösung (40 ml) eluiert wurde. Die Ammoniaklösungen wurden vereint und zur Trockne eingedampft, wobei die Titelverbindung (D30) (5,5 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 252 ( $MH^+$ ).

#### Beschreibung 31

##### 5-(4-Brom-3-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D31)

**[0141]** 4-Brom-3-fluorbenzoesäure (10,09 g) wurde in Thionylchlorid (100 ml) 4 h unter Rückfluss erhitzt und dann abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand erneut mit DCM (2×) eingedampft, wobei das Säurechlorid als hellbraunes Öl erhalten wurde. Dieses wurde tropfenweise unter kräftigem Rühren zu eisgekühltem konzentriertem wässrigem Ammoniak (100 ml) zugesetzt und das ausgefallene Produkt wurde durch Filtration gesammelt, auf dem Filter mit Wasser gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet, wobei 4-Brom-3-fluorbenzamid als weißer Feststoff (9,13 g) erhalten wurde. Dieses Material und N,N-Dimethylacetamidmethylacetal (27 ml) wurden zusammen 2 h bei 120°C erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und die Flüssigkeit im Vakuum eingedampft, wobei ein brauner Gummi erhalten wurde, der mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und EtOAc ausgeschüttelt wurde. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei das Acylamidinzwischenprodukt als Gummi erhalten wurde, der sich über Nacht im Vakuum verfestigte (12,3 g). Dieses Zwischenprodukt wurde mit einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (4,16 g) in 1 M wässriger NaOH (74,2 ml), Dioxan (75 ml) und Eisessig (95 ml) behandelt. Das Umsetzungsgemisch wurde erst 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 3 h bei 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine erste Ausbeute an Kristallen abfiltriert und im Vakuum bei 50°C getrocknet, wobei die Titelverbindung (D31) (5,5 g) erhalten wurde. Das Filtrat lieferte eine zweite Ausbeute an Kristallen (2,1 g). LCMS Elektrospray (positiv) 257 und 259 ( $MH^+$ ).

#### Beschreibung 32

##### 5-(4-Brom-2-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D32)

**[0142]** 4-Brom-2-fluorbenzoesäure (5,27 g) wurde in Thionylchlorid (50 ml) 4 h unter Rückfluss erhitzt und dann abkühlen gelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand erneut mit DCM (2×) eingedampft, wobei das Säurechlorid als hellbraunes Öl erhalten wurde. Dieses wurde tropfenweise unter kräftigem Rühren zu eisgekühltem konzentriertem wässrigem Ammoniak (50 ml) zugesetzt und, wenn die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch 5 min gerührt und dann mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingedampft, wobei 4-Brom-2-fluorbenzamid als weißer Feststoff (4,72 g) erhalten wurde. Dieses Material und N,N-Dimethylacetamidmethylacetal (17 ml) wurden zusammen 2 h bei 120°C erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und die Flüssigkeit im Vakuum eingedampft, wobei ein brauner Gummi erhalten wurde, der mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und EtOAc ausgeschüttelt wurde. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und zu einem Gummi eingedampft. Dieser wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel Hexan/EtOAc) gereinigt, wobei das Acylamidinzwischenprodukt als Gummi erhalten wurde, der sich im Vakuum verfestigte (4,15 g). Hydroxylaminhydrochlorid (1,32 g) in 1 N NaOH-Lösung (23,5 ml) wurde zugesetzt, worauf Dioxan (23,5 ml) und dann AcOH (30 ml) folgten. Das Umsetzungsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 3 h bei 90°C erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in Wasser gegossen. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von festem  $NaHCO_3$  auf ~ 9 eingestellt und das ausgefallene Produkt wurde durch Filtration gesammelt, auf dem Filter mit Wasser gewaschen

und bei 40°C im Vakuum getrocknet, wobei die Titelverbindung (D32) als grülich-brauner Feststoff (2,82 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 257 und 259 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 33

4-(1-Methylethyl)-hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-1-tert-butylester (D33)

## Verfahren A

**[0143]** Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (erhältlich von Aldrich 51,138-2; 10,0 g) wurde in DCM (200 ml) gelöst. Aceton (7,33 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 5 min rühren gelassen. Natriumtriacetoxyborhydrid (21,0 g) wurde dann zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (2 × 200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D33) als klares Öl (11,0 g) erhalten wurde.

## Verfahren B

**[0144]** Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (erhältlich von Aldrich 51,138-2; 25,06 g) wurde in Acetonitril (250 ml) gelöst. Wasserfreies Kaliumcarbonat (34,5 g) und 2-Iodpropan (63 g, 37 ml) wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde filtriert und die Feststoffe wurden mit Acetonitril gewaschen. Die vereinten Filtrate wurden eingedampft und das verbleibende Öl wurde in Diethylether gelöst, mit Wasser, Natriumthiosulfatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D33) als hellbraunes Öl (29,8 g) erhalten wurde.

## Beschreibung 34

1-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (D34)

**[0145]** 4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-carbonsäure-1-tert.-butylester (kann wie in Beschreibung 33 beschrieben hergestellt werden) (11,0 g) wurde in Methanol (200 ml) gelöst und 4 N HCl in Dioxan (100 ml) wurde zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft, wobei die Titelverbindung (D34) als weißer Feststoff (9,6 g) erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 11,35 (1H, s), 10,22 (1H, s), 9,72 (1H, s), 4,15-3,52 (9H, m), 2,83-2,40 (2H, m), 1,47 (6H, d, J = 6,24 Hz).

## Beschreibung 35

(R,S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert.-butylester (D35)

**[0146]** EDC (3,57 g), HOAT (0,1 g) und 1-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 34 beschrieben hergestellt werden) (2,0 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus 1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (2,0 g) in DMF (80 ml) zugesetzt. Diisopropylethylamin (4,06 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch 3 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D35) als weißer Feststoff (1,55 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 362 (MNa<sup>+</sup>)

## Beschreibung 36

(R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (D36)

**[0147]** 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde einer Lösung aus (R,S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester (kann wie in Beschreibung 35 beschrieben hergestellt werden) (1,52 g) in MeOH (10 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 2 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (10 ml) basisch gemacht und mit DCM (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen

Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D36) als farbloses Öl (0,78 g) bereitgestellt wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,77-2,05 (4H, m), 2,52-3,12 (11H, m), 3,52-3,62 (4H, m).

## Beschreibung 37

## (3R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (D37)

**[0148]** Die Titelverbindung (D37) wurde unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in den Beschreibungen 1 bis 4 beschriebenen Verfahren analog ist, aus (S)-3-Pyrrolidinol (Lancaster 19498) hergestellt. LCMS Elektrospray (negativ) 214 (M-H).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,91-2,05 (2H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,22-3,41 (4H, m), 12,48 (1H, bs).

## Beschreibung 38

## 1-Cyclobutyl-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin

**[0149]** Die Titelverbindung (D38) wurde unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in den Beschreibungen 5 und 6 beschriebenen Verfahren analog ist, aus (3R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 37 beschrieben hergestellt werden) und 1-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 25 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 252 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beschreibung 39

## (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (D39)

## Verfahren A

**[0150]** EDC (4,5 g), HOBT (1,6 g) und 1-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 34 beschrieben hergestellt werden) (2,5 g) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (2,5 g) in DMF (25 ml) zugesetzt. Diisopropylethylamin (4,45 ml) wurde zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das DMF wurde durch Abdampfen entfernt und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100:50 ml) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D39) als blassgelbes Öl (2,2 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 362 ( $\text{MNa}^+$ ).

## Verfahren B

**[0151]** 1-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 34 beschrieben hergestellt werden) (15 g) und Diisopropylethylamin (26,8 ml) wurden der Reihe nach einem Gemisch aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) (15 g), EDC (26,7 g) und HOBT (9,4 g) in DMF (150 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 16 h gerührt. Das DMF wurde abgedampft und der Rückstand mit EtOAc/gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (500:150 ml) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 × 350 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D39) als orangefarbenes Öl (21,5 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 362 ( $\text{MNa}^+$ ).

## Beschreibung 40

## 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (D40)

## Verfahren A

**[0152]** 4 M HCl in Dioxan (10 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (kann wie in Beschreibung 39 beschrieben hergestellt werden) (2,2 g) in MeOH (10 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 2 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in MeOH (30 ml) gelöst und in 3 Teilmengen geteilt. Jede Teilmenge wurde auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen, die mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert wurde. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D40) als blass orangefarbenes Öl (1,33 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 240 (MH<sup>+</sup>).

## Verfahren B

**[0153]** 4 M HCl in Dioxan (60 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (kann wie in Beschreibung 39 beschrieben hergestellt werden) (21,5 g) in MeOH (60 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 1 h unter einer Argonatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit DCM/gesättigter Kaliumcarbonatlösung (400:100 ml) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D40) als orangefarbenes Öl (9,97 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 240 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 41

## 1-(1-Methylethyl)-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D41)

**[0154]** Die Titelverbindung wurde aus (3R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 37 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)piperazin (erhältlich von Chess 1214) unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in den Beschreibungen 5 und 6 beschriebenen Verfahren analog ist, hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 226 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,92-2,03 (3H, m), 2,47-2,52 (4H, m), 2,67-2,93 (3H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,61-3,64 (2H, m).

## Beschreibung 42

## 1-Cyclobutyl-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D42)

**[0155]** Die Titelverbindung wurde aus (3R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 37 beschrieben hergestellt werden) und 1-Cyclobutylpiperazindihydrochlorid (kann wie in Beschreibung 8 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines Verfahrens, das dem in den Beschreibungen 9 und 10 beschriebenen Verfahren analog ist, hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 238 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,61-2,10 (9H, m), 2,27-2,32 (4H, m), 2,68-3,20 (6H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,62-3,65 (2H, m).

## Beschreibung 43

## 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (D43)

## Verfahren A

**[0156]** 4-Bromphenacylbromid (21,3 g) und Acetamid (11,31 g) wurden zusammen in einem Ölbad bei 130°C unter Argon erhitzt. Nach 2,5 h wurde das Umsetzungsgemisch abkühlen gelassen und mit Wasser und Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH (0,5 M), wässriger HCl (0,5 M) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei ein brauner Feststoff erhalten wurde, der aus Hexan umkristallisiert und in einem Vakuumofen über Nacht bei 60°C getrocknet wurde, wobei die Titelverbindung (D43) als orangefarbener Feststoff (4,1 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 238 und 240 (MH<sup>+</sup>).

## Verfahren B

**[0157]** Eine Lösung aus 4-Bromphenacylbromid (12,7 g) und Acetonitril (6,8 g) in NMP (40 ml) wurde 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 300 ml Ether verdünnt, mit 1 M NaOH (50 ml), 2 M HCl (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Hexan umkristallisiert, wobei ein orangefarbener Feststoff bereitgestellt wurde, der durch Chromatographie an Siliciumdioxid (FM(II)-System, 100 g) unter Eluieren mit einem Gradienten von 0–35% Essigester in Pentan weiter gereinigt wurde. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D43) als blassgelber Feststoff (4,1 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 238 und 240 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beschreibung 44

## 4-Brom-N-hydroxybenzolcarboximidamid (D44)

**[0158]** 4-Bromphenylcarbonitril (10,2 g), Hydroxylaminhydrochlorid (7,8 g) und Triethylamin (11,3 g) wurden in EtOH (250 ml) gelöst und das Umsetzungsgemisch wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, wonach es eingedampft wurde, wobei ein weißer Niederschlag des gewünschten Amidoxims gebildet wurde, der filtriert und mit Wasser (25 ml) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde in EtOAc ( $2 \times 25$  ml) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei ein zweiter Anschluss der Titelverbindung (D44) (Gesamtausbeute = 11,1 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 215 und 217 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beschreibung 45

## 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (D45)

**[0159]** 4-Brom-N-hydroxybenzolcarboximidamid (D44) wurde in Essigsäureanhydrid suspendiert und 4 h auf  $100^\circ\text{C}$  und dann 3 h auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Umsetzungsgemisch eingedampft, wobei ein brauner Feststoff erhalten wurde. Dieser wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft, wobei ein gelber Feststoff erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 10–100% Gradient von EtOAc in Hexan) gereinigt, wobei die Titelverbindung (D45) als weißer Feststoff (6,2 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 239 und 241 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beschreibung 46

## 5-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (D46)

**[0160]** Trifluormethansulfonsäure (6,6 ml) wurde einem Kolben, der Iodbenzoldiacetat (12,2 g) und MeCN (200 ml) enthielt, bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 25 min wurde eine Lösung aus 4'-Bromacetophenon (5 g) in MeCN (50 ml) zugesetzt und das resultierende Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, bevor das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) und EtOAc (150 ml) ausgeschüttelt wurde. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft, wobei ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 50% EtOAc in Hexan) gereinigt, wobei die Titelverbindung (D46) als blassgelber Feststoff (3,5 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 238 und 240 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beschreibung 47

## 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyrimidin (D47)

**[0161]** Ein Gemisch aus Kaliumfluorid (1,77 g) und Kupferiodid (5,79 g) wurde gerührt und unter Verwendung einer Heißluftpistole unter Vakuum ( $\sim 1$  mm) 20 min zusammen erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden Dimethylformamid (20 ml) und N-Methylpyrrolidinon (20 ml) zugesetzt, worauf (Trifluormethyl)trimethylsilan (4,1 ml) und 5-Brom-2-iodpyrimidin (6,5 g) folgten. Das Gemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde die braune Lösung in 6 N Ammoniaklösung gegossen. Das Produkt wurde in Essigester extrahiert und die Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Elution mit 20–50% Dichlormethan in Pentan) ergab die Titelverbindung (D47) als weißen Feststoff (2,4 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,97 (2H, s).

## Beschreibung 48

## 5-(3-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D48)

**[0162]** N-Hydroxyethanimidamid (2,58 g) wurde einer Suspension aus NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 1,44 g) in THF (100 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur, gefolgt von 50 min bei 50°C gerührt. 3-Brombenzoesäuremethylester (5 g) in THF (100 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde abkühlen gelassen, in Wasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser (2 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung (D48) als weiße Nadeln (3,08 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 239, 241 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, m), 8,05 (1H, m) und 8,28 (1H, t, J = 1,6 Hz).

## Beschreibung 49

## 5-(4-Bromphenyl)-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol (D49)

**[0163]** Propionitril (7,7 g) und Hydroxylamin (50% wässr., 4,3 ml) wurden in EtOH (10 ml) 18,5 h zum Rückfluss erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde vor Extrahieren in DCM (25 ml) auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) und Wasser (25 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Die Analyse des rohen Gemisches zeigte etwa 30% Umwandlung. Mehr Hydroxylamin (10 ml) und EtOH (5 ml) wurden zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde weitere 7 h bei 90°C erhitzt. Nach Abkühlen und Extraktion in DCM (25 ml) wie zuvor wurde die organische Phase wieder mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) und Wasser (25 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei das rohe Amidoxim als Öl erhalten wurde. Dieses wurde mit 4-Brombenzoesäure (2,2 g), EDC (2,2 g) und HOBT (1,47 g) in DMF (25 ml) vereint und Hünig-Base (7 ml) wurde zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde 4 h gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde dann in zwei Teilmengen geteilt, die jeweils 20 min im Mikrowellenreaktor bei 180°C erhitzt wurden. Die zwei rohen Gemische wurden vereint und das DMF abgedampft. Das rohe Oxadiazol wurde durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–20% EtOAc/Pentan] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (D49) als gelber Feststoff (1,5 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 253/255 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, q, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz) und 7,97 (2H, d, J = 8,0 Hz).

## Beschreibung 50

## 5-Brom-2-pyridincarbonsäure (D50)

**[0164]** 5-Brom-2-pyridincarbonitril (15 g) wurde in konzentrierter Salzsäure (200 ml) 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad kristallisierte das Produkt als weiße Nadeln aus, die filtriert und mit eisgekühltem Wasser gewaschen und in einem Ofen unter Vakuum getrocknet wurden, wobei die Titelverbindung (D50) (11 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 202 und 204 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 51

## 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (D51)

**[0165]** 5-Brom-2-pyridincarbonsäure (kann wie in Beschreibung 50 beschrieben hergestellt werden; 4,5 g) und Carbonyldiimidazol (3,97 g) in THF (40 ml) wurden bei Rückflusstemperatur 90 Minuten erhitzt, worauf die Zugabe von Acetamidoxim (4,95 g) folgte. Man ließ das Umsetzungsgemisch über Nacht weiterhin unter Rückfluss kochen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Umsetzungsgemisch mit EtOAc verdünnt und mit Wasser (2×), 2 M NaOH (2×), Wasser (2×), gefolgt von Kochsalzlösung (2×) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt, wobei ein blassgelber Feststoff erhalten wurde, der aus einem Gemisch aus heißem Ethanol und Methanol umkristallisiert wurde, wobei die Titelverbindung (D51) als farblose Kristalle (4,4 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 240 und 242 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 52

## N-[1-(Dimethylamino)ethyliden]-2,4-difluorbenzamid (D52)

**[0166]** 2,4-Difluorbenzamid (19,98 g) in N,N-Dimethylacetamid/dimethylacetal (82 ml) wurde 2 Stunden bei 120°C erhitzt und über Nacht abkühlen gelassen. Das rohe Umsetzungsgemisch wurde mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die EtOAc-Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und eingedampft (abgezogen), wobei ein Öl erhalten wurde. Der Rückstand wurde auf Siliciumdioxid (100 g) absorbiert und durch Chromatographie an Siliciumdioxid (auf einer Säule Größe E) unter Eluieren mit einem Gradienten von 10–100% EtOAc in Hexan gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden vereint und abgezogen, wobei die Titelverbindung (D52) (24 g) erhalten wurde. LCMS (positiv) Elektrospray 227 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 53

## 5-(2,4-Difluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D53)

**[0167]** Unter Rühren wurden einem Gemisch aus Hydroxylaminhydrochlorid (9,9 g) und 1 N NaOH (140 ml) der Reihe nach N-[1-(Dimethylamino)ethyliden]-2,4-difluorbenzamid (kann wie in Beschreibung 52 beschrieben hergestellt werden; 23 g), Essigsäure (170 ml) und Dioxan (140 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das rohe Umsetzungsgemisch in Wasser gegossen (1 Liter) und mit NaHCO<sub>3</sub> auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Das Gemisch wurde filtriert und der Rückstand wurde mit EtOAc (1 Liter) verdünnt. Die EtOAc-Phase wurde filtriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft, wobei die Titelverbindung als hellbrauner Feststoff (11,2 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 197 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 54

## 4-(4-Methylimidazol-1-yl)iodbenzol und 4-(4-Methylimidazol-1-yl)brombenzol (D54)

**[0168]** Ein Gemisch aus 4-Methylimidazol (1,642 g), 4-Bromiodbenzol (5,658 g), Cäsiumcarbonat (13,70 g), Kupferiodid (0,192 g) und trans-N,N-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin (0,579 g) in DMF (10 ml) wurde einem Büchi-Miniclave (25 ml) gemäß dem Verfahren von Buchwald et al. (Journal of Organic Chemistry, 2004, 69, 5578) zugesetzt. Die Reaktionspartner wurden unter einem schwachen Argonstrom zugesetzt. Das Rohr wurde dann abgedichtet und das Gemisch wurde 18 bis 20 h bei 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Umsetzungsgemisch in Wasser gegossen und mit Essigester (3×) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser (2×) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei ein hellbrauner, halbfester Stoff erhalten wurde. Dieser wurde durch SiO<sub>2</sub> filtriert, wobei mit 0–80–100% EtOAc in Hexan eluiert wurde. Der resultierende hellbraune Feststoff wurde aus Hexan/Toluol umkristallisiert. Das Produkt, das als hellgelbe Nadeln (2,086 g) erhalten wurde, bestand aus einem Gemisch aus 4-(4-Methylimidazol-1-yl)iodbenzol und 4-(4-Methylimidazol-1-yl)brombenzol (D54), wie durch die spektroskopischen Daten nachgewiesen wurde. <sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 2,30 (3H, s), 6,97 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz, Iodverbindung), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz, Bromverbindung), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz, Bromverbindung), 7,73 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz, Iodverbindung); LCMS Elektrospray (positiv) (MH<sup>+</sup>) 237/239 (R<sub>t</sub> = 1,47 min, 34%, Bromverbindung), 285 (R<sub>t</sub> = 1,57 min, 66%, Iodverbindung)

## Beschreibung 55

## 5-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (D55)

**[0169]** Unter Rühren wurde einer eisgekühlten Lösung aus Acetamidoxim (28,0 g; zunächst nur teilweise löslich) und Triethylamin (42,1 g) in THF (950 ml) unter einer Argonatmosphäre eine Lösung aus 4-Fluorbenzoylchlorid (60,0 g) in THF (350 ml) tropfenweise über 56 min zugesetzt. Das Kühlbad wurde dann entfernt und die resultierende Aufschlammung wurde 57 min gerührt. DBU (115,1 g) wurde ziemlich rasch aus einem Zugabetrichter zugesetzt, der dann mit THF (50 ml) durchgewaschen wurde. Das Gemisch wurde unter Rühren 16 h bei 63°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert, auf dem Filter mit THF gewaschen und verworfen. Das vereinte Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und das resultierende Material wurde mit 2 M HCl (1,0 l) und Et<sub>2</sub>O (0,5 l) ausgeschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige saure Phase wurde erneut zweimal mit Diethylether (0,5 l) extrahiert. Die vereinten etherischen Extrakte wurden der Reihe nach mit Wasser (0,5 l), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser (0,5 l) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei ein weißer Feststoff (51,7 g) erhalten wurde.

Dieser wurde mit einer anderen Charge, die ebenso aus identischen Mengen der Ausgangsmaterialien hergestellt wurde, (Rohgewicht 56 g) vereint und die vereinten Chargen wurden aus einem 50:50-Gemisch aus Wasser/Eisessig (700 ml) umkristallisiert, wobei das Titelprodukt (D55) als weiße Nadeln bereitgestellt wurde, die durch Filtration gesammelt, auf dem Filter mit 50:50 Wasser/Eisessig (220 ml) gewaschen und bei 39°C im Vakuum über KOH-Plätzchen 48 h getrocknet wurden, wobei das trockene Produkt (D55) (81,65 g) erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,47 (3H, s), 7,22 (2H, m), 8,13 (2H, m); LCMS Elektrospray (positiv) 179 (MH<sup>+</sup>).

## Beschreibung 56

## (3S)-3-[(4-Ethyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (D56)

**[0170]** EDC (0,696 g), HOBT (0,23 g), 1-Ethylpiperazin (0,2 g) und Triethylamin (0,25 ml) wurden der Reihe nach unter Rühren einer Lösung aus (3S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure (0,38 g) (kann wie in Beschreibung 4 beschrieben hergestellt werden) in DMF (20 ml) zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten EtOAc-Phasen wurden mit Wasser (8 × 30 ml) gewaschen und dann getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wobei die Titelverbindung (D56) als Öl (0,11 g) erhalten wurde.

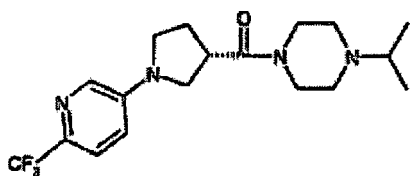
## Beschreibung 57

## 1-Ethyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (D57)

**[0171]** 4 N HCl in Dioxan (3 ml) wurde einer Lösung aus (3S)-3-[(4-Ethyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-1,1-dimethylethylester (kann wie in D56 beschrieben hergestellt werden) (0,11 g) in MeOH (3 ml) zugesetzt. Das Umsetzungsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde entfernt, wobei ein Öl erhalten wurde, das in Wasser (3 ml) und festem Kaliumcarbonat basisch gemacht wurde. Das erhaltene Öl wurde dann in DCM (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt, wobei die Titelverbindung (D57) als Öl (52 mg) erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,33-1,55 (3H, t), 2,0-2,49 (2H, m), 2,97-3,27 (4H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,54-3,78 (5H, m), 4,25-4,37 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m).

## Beispiel 1

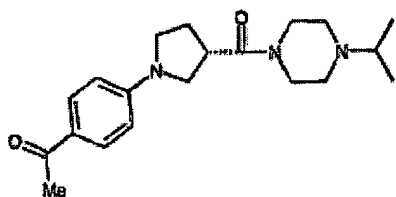
## 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl]carbonyl]piperazin (E1)



**[0172]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) (0,242 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,377 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in DME) wurden der Reihe nach zugesetzt, wobei das Gesamtvolumen an DME auf 5 ml gebracht wurde, und das Gemisch wurde 4 h unter Argon auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthält)/DCM gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden aus EtOAc kristallisiert, wobei die Titelverbindung (E1) als blassgelbe Kristalle (0,109 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 371 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,23-2,37 (2H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 3,38-3,68 (9H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz).

## Beispiel 2

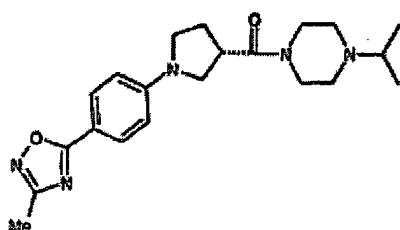
1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E2)



**[0173]** 4-Bromacetophenon (0,213 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,377 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in DME) wurden der Reihe nach zugesetzt, wobei das Gesamtvolumen an DME auf 5 ml gebracht wurde, und das Gemisch wurde 4 h unter Argon auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM gereinigt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und aus Essigester kristallisiert, wobei die Titelverbindung (E2) als blassgelbe Kristalle (0,109 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 344 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,38 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,50-2,57 (4H, m), 2,70 – 2,76 (1H, m), 3,37 – 3,68 (9H, m), 6,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 3

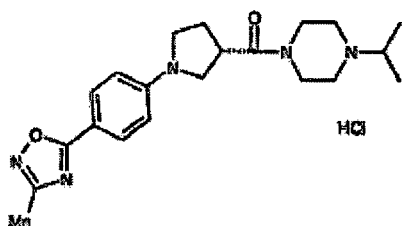
1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E3)



**[0174]** 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) (0,255 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME (4 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,377 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch 4 h auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrieben, wobei die Titelverbindung (E3) als weißer Feststoff (0,085 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,39 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,50-2,56 (4H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,38-3,68 (9H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 3A

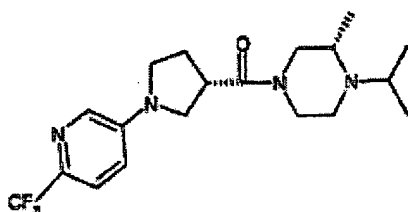
1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E3A)



**[0175]** 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) (1,55 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,124 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,16 g) in DME (10 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (2,3 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (1,22 g in 10 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch auf 75°C erhitzt. Weitere Portionen von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,124 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,16 g) wurden dem Umsetzungsgemisch sowohl nach 1,5- als auch 4,5-stündigem Erhitzen zugesetzt. Nach 16 h wurde das Gemisch abkühlen gelassen, durch einen Celite-Pfropfen filtriert und das Polster mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, Gradientenelution: DCM/0–5% 2 M Ammoniak in MeOH] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrieben. Die freie Base wurde dann in einem minimalen Volumen von EtOAc gelöst und 1 M HCl/Diethylether (4 ml) wurde zugesetzt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde erneut aus Aceton (3×) eingedampft. Der Rückstand wurde dann in einem minimalen Volumen von heißem Ethanol gelöst und die heiße Lösung rasch filtriert. Das Produkt wurde aus der Lösung kristallisieren gelassen, abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Das Produkt wurde dann dem gleichen Verfahren folgend aus heißem Ethanol umkristallisiert, wobei die Titelverbindung (E3A) als farbloser kristalliner Feststoff bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,10-2,25 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,93 (1H, m), 3,05-3,16 (2H, m), 3,33-3,67 (9H, m), 4,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 10,75 (1H, bs). Enantiomerenüberschuss = 99,8% (Chiralcel OJ (250 × 4,6 mm, 10 Mikron Teilchengröße); Heptan:Ethanol 50:50 Vol./Vol.; 25 min bei 1 ml/min isokratisch). Retentionszeit vom Hauptbestandteil = 19,4 min, Nebenbestandteil = 12,0 min.

## Beispiel 4

(2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl) carbonyl)piperazin (E4)

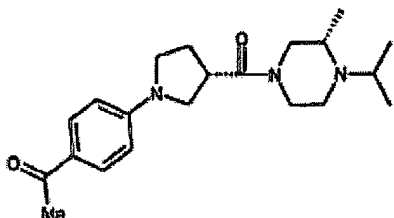


**[0176]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) (0,171 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,267 g) und (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,15 g in DME) wurden der Reihe nach zugesetzt, wobei das Gesamtvolumen an DME auf 4 ml gebracht wurde, und das Gemisch wurde 4 h unter Argon auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben und getrocknet, wobei die Titelverbindung (E4) als weißer Feststoff (0,035 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 385 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,08 (3H, dd, J = 14,4; 6,4 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,22 – 2,36 (3H, m), 2,54-3,08 (3H, m), 3,20-3,81 (8H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8; 2,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz).

### Beispiel 5

1-[4-((3S)-3-[[[(3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidiny]phenyl]ethanon (E5)



### Verfahren A

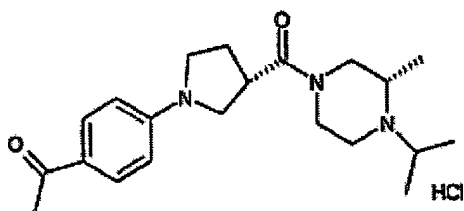
**[0177]** 4-Bromacetophenon (0,151 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,267 g) und (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,15 g in DME) wurden der Reihe nach zugesetzt, wobei das Gesamtvolumen an DME auf 4 ml gebracht wurde, und das Gemisch wurde 4 h unter Argon auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthält)/DCM gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden mit Ether verrieben und getrocknet, wobei die Titelverbindung (E5) als blassgelber Feststoff (0,055 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 358 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (3H, dd, J = 6,4; 3,2 Hz), 1,08 (3H, dd, J = 14,0; 6,0 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,38 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,52-3,08 (3H, m), 3,21-3,81 (8H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 6,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz).

### Verfahren B

**[0178]** 4-Bromacetophenon (0,167 g) wurde in DME (2 ml) gelöst. Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,072 g) wurden zugesetzt und das Gemisch wurde vor Zugabe von (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g) in DME (2 ml) kurz gerührt. Kaliumphosphat (0,365 g) wurde dann zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 6 h unter Argon auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Umsetzungsgemisch filtriert und mit MeOH (20 ml) verdünnt. Die Lösung wurde auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und abgezogen. Der Rückstand wurde in zwei Portionen geteilt und an zwei 12M-Siliciumdioxidsäulen gereinigt. Die Säulen wurden an einem Biotage SP1 unter Eluieren mit einem Gradienten von 0–50% MeOH in Essigester über 20 Säulenvolumina betrieben. Die reinen Fraktionen wurden vereint und eingedampft. Der resultierende Feststoff wurde in MeOH (4 ml) gelöst und mit etherischer HCl (2 ml) behandelt. Das Lösungsmittel wurde abgeblasen, wobei das Titelprodukt (E5) (0,018 g) als hellbrauner Feststoff erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 358 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (3H, dd, J = 6,4; 3,2 Hz), 1,08 (3H, dd, J = 14,0; 6,0 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,38 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,52-3,08 (3H, m), 3,21-3,81 (8H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 6,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz).

## Beispiel 5A

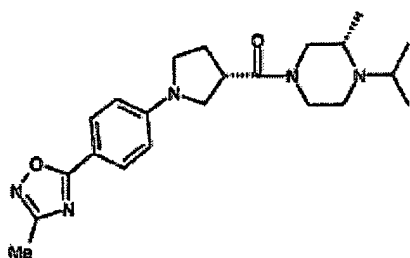
1-[4-((3S)-3-[[[(3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl]phenyl]ethanonhydrochlorid (E5A)



**[0179]** Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,072 g) wurden unter Rühren einer Lösung aus 4-Bromacetophenon (0,167 g) in DME (2 ml) unter Argon zugesetzt, worauf der Reihe nach Zugabe von (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g) in DME (2 ml) und Kaliumphosphat (0,365 g) folgte. Das Umsetzungsgemisch wurde 6 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wobei ein Rohprodukt (0,295 g) erhalten wurde, das durch Chromatographie (Kieselgel; 0–50% MeOH/EtOAc) gereinigt wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wobei die freie Base erhalten wurde, die in trockenem MeOH (4 ml) gelöst und mit 1 N etherischer HCl (2 ml) behandelt wurde. Abdampfen der Lösungsmittel ergab die Titelverbindung (E5A) als hellbraunen Feststoff (18 mg). LCMS Elektrospray (positiv) 358 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,25 (3H, m), 1,37-1,59 (6H, m), 2,25-2,5 (4H, m), 2,88-3,20 (3H, m), 3,45-3,71 (8H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,33-4,43 (1H, m), 4,61-4,8 (1H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,0 Hz).

## Beispiel 6

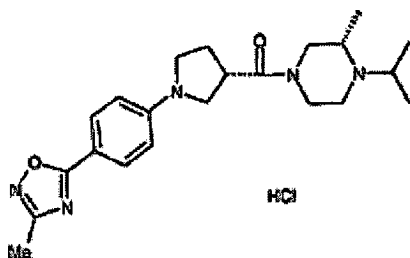
(2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl]piperazin (E6)



**[0180]** Die Titelverbindung (E6) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) und (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 398 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (3H, dd, J = 6,4; 3,6 Hz), 1,08 (3H, dd, J = 15,2; 6,4 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,23-2,38 (3H, m), 2,43 (3H, s), 2,52-3,08 (3H, m), 3,21-3,81 (8H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz).

## Beispiel 6A

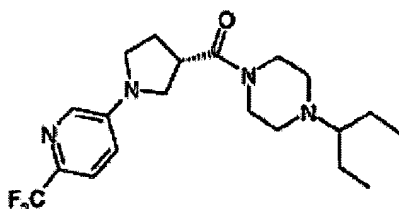
(2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E6A)



**[0181]** 5-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 55 beschrieben hergestellt werden) (0,158 g) und Kaliumcarbonat (0,204 g) wurden einem Gemisch aus (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,177 g) in DMSO (4 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde unter Argon 2 h auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde abkühlen gelassen, mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand durch 'Mass Directed Auto-Purification' (massegezielte automatische Reinigung) gereinigt. Das gereinigte Produkt wurde in einem minimalen Volumen von MeOH gelöst und durch Zugabe von 1 M HCl/Et<sub>2</sub>O in das Hydrochloridsalz umgewandelt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft und der Rückstand wurde aus einem minimalen Volumen von heißem Ethanol kristallisiert, wobei die Titelverbindung (6A) als weißer kristalliner Feststoff (0,04 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 398 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,35 (6H, bs), 2,06-2,32 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,85-3,15 (2H, m), 3,21-3,71 (7H, m), 3,85 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,50 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,05 (1H, bs).

## Beispiel 7

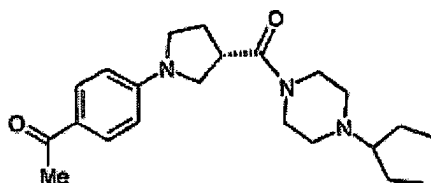
1-(1-Ethylpropyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl) carbonyl)piperazin (E7)



**[0182]** Die Titelverbindung (E7) wurde aus 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) und 1-(1-Ethylpropyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 12 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 399 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,25-1,39 (2H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 2,17-2,37 (3H, m), 2,50-2,56 (4H, m), 3,37-3,68 (9H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz).

## Beispiel 8

1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Ethylpropyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E8)

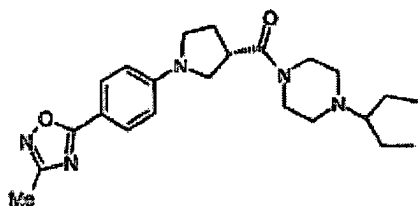


**[0183]** 4-Bromacetophon (0,213 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME unter Argon bei

Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,335 g) und 1-(1-Ethylpropyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 12 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in DME) wurden der Reihe nach zugesetzt, wobei das Gesamtvolumen an DME auf 5 ml gebracht wurde, und das Gemisch wurde 4 h unter Argon auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM gereinigt. Der Rückstand wurde aus Essigester ausgefällt, wobei die Titelverbindung (E8) (0,08 g) als blassgelbes Pulver bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 372 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,28-1,35 (2H, m), 1,44-1,51 (2H, m), 2,19-2,37 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,51-2,57 (4H, m), 3,37-3,66 (9H, m), 6,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 9,2 Hz).

## Beispiel 9

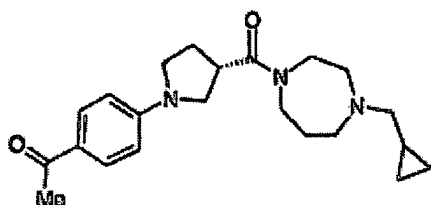
1-(1-Ethylpropyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E9)



**[0184]** Die Titelverbindung (E9) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Ethylpropyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 12 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 412 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,30-1,36 (2H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 2,17-2,39 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,50-2,58 (4H, m), 3,38-3,66 (9H, m), 6,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 10

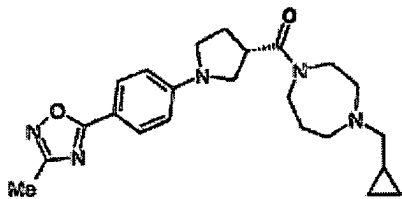
1-[4-(((3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E10)



**[0185]** Die Titelverbindung (E10) wurde aus 4-Bromacetophenon und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-pyrrolidin-3-ylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 16 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 370 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05-0,12 (2H, m), 0,46-0,52 (2H, m), 0,80-0,91 (1H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,21-2,42 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,69-2,85 (4H, m), 3,37-3,46 (2H, m), 3,55-3,71 (7H, m), 6,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 11

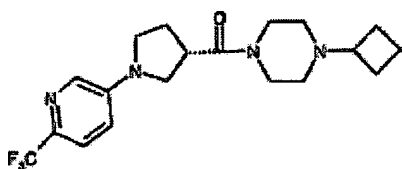
1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (E11)



**[0186]** Die Titelverbindung (E11) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-pyrrolidin-3-ylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 16 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 410 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07-0,12 (2H, m), 0,49-0,54 (2H, m), 0,82-0,91 (1H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,22-2,42 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,70-2,86 (4H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,56-3,72 (7H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 12

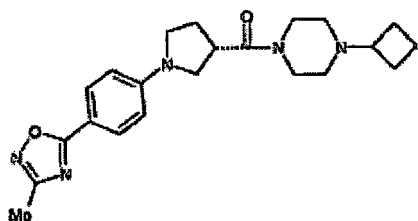
1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E12)



**[0187]** Die Titelverbindung (E12) wurde aus 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei F. Cottet und M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) und 1-Cyclobutyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 10 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68-1,78 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,22-2,39 (6H, m), 2,73 (1H, m), 3,38-3,68 (9H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz).

## Beispiel 13

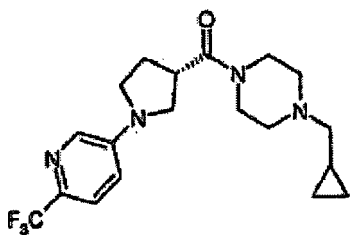
1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E13)



**[0188]** Die Titelverbindung (E13) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) und 1-Cyclobutyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 10 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 396 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69-1,78 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,21-2,42 (6H, m), 2,61 (3H, s), 2,73 (1H, m), 3,38-3,67 (9H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 14

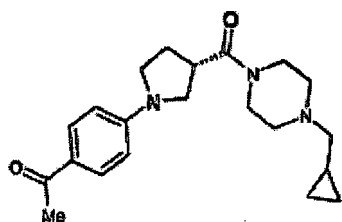
1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E14)



**[0189]** Die Titelverbindung (E14) wurde aus 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 28 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05-0,12 (2H, m), 0,51-0,57 (2H, m), 0,80-0,91 (1H, m), 2,23-2,39 (4H, m), 2,51-2,59 (4H, m), 3,39-3,75 (9H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8; 2,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz).

## Beispiel 15

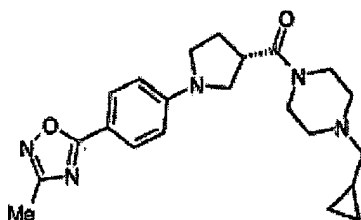
1-[4-(((3S)-3-[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl)-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon (E15)



**[0190]** Die Titelverbindung (E15) wurde aus 4-Bromacetophenon und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 28 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 356 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05-0,12 (2H, m), 0,51-0,57 (2H, m), 0,80-0,91 (1H, m), 2,23-2,39 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,51-2,59 (4H, m), 3,36-3,71 (9H, m), 6,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 16

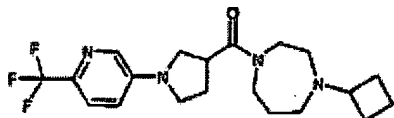
1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E16)



**[0191]** Die Titelverbindung (E16) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 28 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 396 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05-0,12 (2H, m), 0,51-0,57 (2H, m), 0,80-0,91 (1H, m), 2,22-2,38 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,52-2,59 (4H, m), 3,37-3,71 (9H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 17

(R,S)-1-Cyclobutyl-4-({1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (E17)



**[0192]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) (0,95 g) in trockenem und entgastem Dioxan (40 ml) wurde mit Bis(dibenzylidenacetone)palladium (0,64 g) und 2-Dicyclohexylphosphin-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,71 g) behandelt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt, worauf die Zugabe von (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) (1,08 g) in Dioxan (10 ml) und Natrium-*t*-butoxid (0,81 g) folgte. Das Umsetzungsgemisch wurde 2 h bei 95°C erhitzt, dann abkühlen gelassen und mit MeOH (40 ml) verdünnt. Diese Lösung wurde auf eine SCX-Säule gegossen, die mit MeOH (40 ml) gewaschen und dann mit Ammoniak in MeOH (2 N, 30 ml) eluiert wurde. Einengen der Ammoniakfraktionen lieferte ein Rohprodukt, das weiter durch Chromatographie [Kieselgel, unter Eluieren mit 0–10% MeOH (das 10% 0,880 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt wurde. Die reinen Fraktionen wurden vereint und eingengt, wobei die Titelverbindung (E17) als braunes Öl (0,350 g) erhalten wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 397 (MH<sup>+</sup>). Zwei Enantiomere: Retentionszeiten = 5,3 min; 6,6 min [Chiralcel OJ-Säule (250 mm × 4,6 mm, 10 Mikron Teilchengröße); Hexan:Ethanol 60:40 Vol./Vol.; 10 min bei 1 ml/min isokratisch].

## Beispiel 17A und Beispiel 17B

1-Cyclobutyl-4-({(3R)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E17A) und 1-Cyclobutyl-4-({(3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E17B)

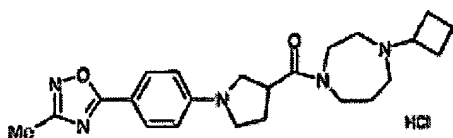
**[0193]** (R,S)-1-Cyclobutyl-4-({1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beispiel 17 beschrieben hergestellt werden) (0,35 g) wurde durch chirale HPLC getrennt [stationäre Phase: Chiralcel OJ-Säule (250 mm × 50 mm Innendurchmesser; 20 Mikron Teilchengröße); mobile Phase: Hexanfraktion:absolutes Ethanol 90:10 Vol./Vol.; isokratisch bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 50 ml/min; Nachweis durch UV-Extinktion bei 215 nm; Probe eingespritzt als Lösung in absolutem Ethanol]. Fraktionen, die das schneller laufende Enantiomer (Retentionszeit = 31,1 min) enthielten, wurden vereint und eingengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die in trockenem DCM (5 ml) gelöst und mit 1 N etherischer HCl (1 ml) behandelt wurde. Abdampfen der Lösungsmittel lieferte die Titelverbindung (E17A) als cremefarbenen Feststoff (0,077 g). <sup>1</sup>H-NMR δ (Methanol-d<sub>4</sub>): 1,7-1,95 (2H, m), 2,2-2,45 (8H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,47-3,68 (8H, m), 3,75-3,9 (3H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,8 Hz). LCMS Elektrospray 397 (MH<sup>+</sup>). Das langsamer laufende Enantiomer (Retentionszeit = 41,6 min) wurde isoliert und wie vorstehend beschrieben in das HCl-Salz umgewandelt, wobei die Titelverbindung (E17B) als cremefarbener Feststoff (0,1 g) erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR δ (Methanol-d<sub>4</sub>): 1,7-1,95 (2H, m), 2,2-2,45 (8H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,47-3,68 (8H, m), 3,75-3,9 (3H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,70 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,8 Hz). LCMS Elektrospray 397 (MH<sup>+</sup>).

## Alternatives Verfahren

**[0194]** Die Titelverbindung (E17A) wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 aus 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei F. Cottet und M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) und 1-Cyclobutyl-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]-hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 38 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 397 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-2,07 (8H, m), 2,25-2,52 (6H, m), 2,81-2,99 (1H, m), 3,35-3,69 (9H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,7 und 2,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,8 Hz). Enantiomerenüberschuss = 90% (Chiralcel OJ (250 × 4,6 mm, 10 Mikron Teilchengröße); Hexan:Ethanol 60:40 Vol./Vol.; 10 min bei 1 ml/min isokratisch). Retentionszeit vom Hauptbestandteil = 5,3 min, Nebenbestandteil = 6,6 min.

## Beispiel 18

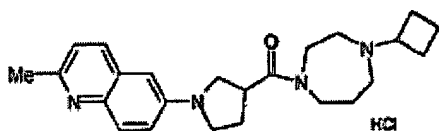
1-Cyclobutyl-4-((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid und 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid



**[0195]** (R,S)-1-Cyclobutyl-4-((1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)-carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 17 beschriebenen analogen Verfahrens aus (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)-hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) und 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. Das racemische Produkt (300 mg) wurde durch chirale HPLC getrennt [stationäre Phase: Chiralcel OJ-Säule (250 mm × 50 mm Innendurchmesser, 20 Mikron Teilchengröße); mobile Phase: 100% Ethanol, bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 50,0 ml/min isokratisch; Nachweis durch UV-Extinktion bei 215 nm; Probe eingespritzt als Lösung in Ethanol]. Fraktionen, die das schneller laufende Enantiomer (E18A) (Retentionszeit = 8,03 min) enthielten, wurden vereint und eingeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit etherischer HCl behandelt wurde, wobei das Hydrochloridsalz als cremefarbener Feststoff (104 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,77-1,95 (2H, m), 2,2-2,35 (7H, m), 2,4 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,47-3,90 (12H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 6,7 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,9 (2H, d, J = 8,8 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 410 ( $\text{MH}^+$ ). Fraktionen, die das langsamer laufende Enantiomer (E18B) (Retentionszeit = 13,0 min) enthielten, wurden vereint und eingeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit etherischer HCl behandelt wurde, wobei das Hydrochloridsalz als cremefarbener Feststoff (81 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,77-1,95 (2H, m), 2,2-2,35 (7H, m), 2,4 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,47-3,90 (12H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 6,7 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,9 (2H, d, J = 8,8 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 410 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiel 19

6-((3R)-3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-methylchinolinhydrochlorid und 6-((3S)-3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-methylchinolinhydrochlorid

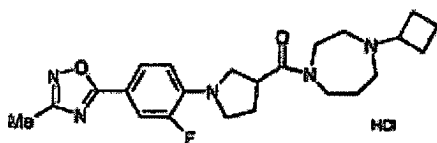


**[0196]** (R,S)-6-((3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-methylchinolin wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 17 beschriebenen analogen Verfahrens aus (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) und 6-Brom-2-methylchinolin hergestellt. Das racemische Produkt (0,5 g) wurde durch chirale HPLC getrennt [stationäre Phase: Chiralcel OJ-Säule (250 mm × 20 mm Innendurchmesser, 10 Mikron Teilchengröße); mobile Phase: 100% Ethanol; bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 17 ml/min isokratisch; Nachweis durch UV-Extinktion bei 215 nm; Probe eingespritzt als Lösung in Ethanol]. Fraktionen, die das schneller laufende Enantiomer (E19A) (Retentionszeit = 8,03 min) enthielten, wurden vereint und eingeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit etherischer HCl behandelt wurde, wobei das Hydrochloridsalz als gelber Feststoff (186 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,35-2,5 (7H, m), 2,87 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,6 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,8 Hz). LCMS  $\text{AP}^+$  (positiv) 393 ( $\text{MH}^+$ ). Fraktionen, die das langsamer laufende Enantiomer (E19B) (Retentionszeit = 13,0 min) enthielten, wurden vereint und eingeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit etherischer HCl behandelt wurde, wobei das Hydrochloridsalz als gelber Feststoff (197 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,25-2,5 (7H, m), 2,87 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,6 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,8 Hz). LCMS  $\text{AP}^+$  (positiv) 393 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiel 20

1-Cyclobutyl-4-((3R)-1-[2-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid und

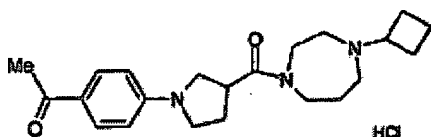
1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[2-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid



**[0197]** (R,S)-1-Cyclobutyl-4-((1-[2-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 17 beschriebenen analogen Verfahrens aus (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) und 5-(4-Brom-3-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 31 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. Das racemische Produkt (0,09 g) wurde durch chirale HPLC getrennt [stationäre Phase: Chiral OJ-Säule (250 mm × 50 mm Innendurchmesser, 20 Mikron Teilchengröße); mobile Phase: 100% Ethanol bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 50 ml/min; Nachweis durch UV-Extinktion bei 215 nm; Probe eingespritzt als Lösung in Ethanol]. Fraktionen, die das schneller laufende Enantiomer (E20A) (Retentionszeit = 6,6 min) enthielten, wurden vereint und eingeeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit 1 M etherischer HCl behandelt wurde, wobei ein cremefarbener Feststoff (17,8 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,25-2,5 (7H, m), 2,87 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 6,8 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 428 (MH $^+$ ). Fraktionen, die das langsamer laufende Enantiomer (E20B) (Retentionszeit = 9,4 min) enthielten, wurden vereint und eingeeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit 1 M etherischer HCl behandelt wurde, wobei ein cremefarbener Feststoff (17 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,25-2,5 (7H, m), 2,87 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 6,8 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 428 (MH $^+$ ).

## Beispiel 21

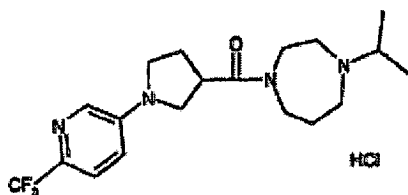
1-(4-((3R)-3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidiny]phenyl)ethanonhydrochlorid und 1-(4-((3S)-3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidiny]phenyl)ethanonhydrochlorid



**[0198]** (R,S)-1-(4-((3-[(4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)carbonyl]-1-pyrrolidiny]phenyl)ethanon wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 17 beschriebenen analogen Verfahrens aus (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) und 4-Fluoracetophenon hergestellt. Das racemische Produkt (0,39 g) wurde durch chirale HPLC getrennt [stationäre Phase: Chiralcel OJ-Säule (250 mm × 50 mm Innendurchmesser, 20 Mikron Teilchengröße); mobile Phase: 100% Ethanol bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 50 ml/min; Nachweis durch UV-Extinktion bei 215 nm; Probe eingespritzt als Lösung in Ethanol]. Fraktionen, die das schneller laufende Enantiomer (E21A) (Retentionszeit = 6,7 min) enthielten, wurden vereint und eingeeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit 1 M etherischer HCl behandelt wurde, wobei ein cremefarbener Feststoff (25 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,15-2,45 (7H, m), 2,5 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 6,6 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9,2 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 370 (MH $^+$ ). Fraktionen, die das langsamer laufende Enantiomer (E21B) (Retentionszeit = 8,7 min) enthielten, wurden vereint und eingeeengt, wobei die freie Base erhalten wurde, die mit 1 M etherischer HCl behandelt wurde, wobei ein cremefarbener Feststoff (20 mg) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (Methanol- $d_4$ ): 1,78-1,95 (2H, m), 2,15-2,45 (7H, m), 2,5 (3H, s), 2,9-3,15 (2H, m), 3,45-3,90 (12H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 6,6 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9,2 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 370 (MH $^+$ ).

## Beispiel 22

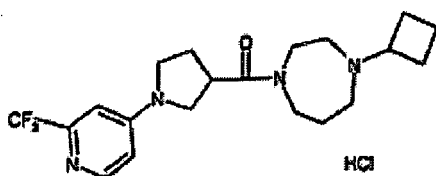
(R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-({1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E22)



**[0199]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei F. Cottet und M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) (0,156 g) wurde einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,03 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,06 g) in trockenem, entgasstem 1,4-Dioxan (2,5 ml) zugesetzt und das Gemisch wurde 40 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. (R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 36 beschrieben hergestellt werden) (0,15 g in 2,5 ml DME) und Natrium-tert-butoxid (0,12 g) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 2 h auf 90°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und die freie Base wurde mit 1 M HCl in Diethylether in das Titelhydrochloridsalz (E22) umgewandelt. LCMS Elektrospray (positiv) 385 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,99-2,42 (5H, m), 2,98-3,28 (2H, m), 3,35-3,76 (10H, m), 3,95-4,22 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,6 und 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,20-10,40 (1H, bs).

## Beispiel 23

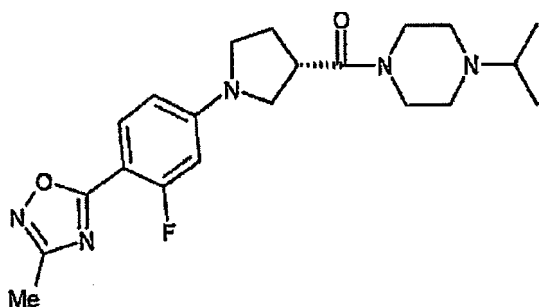
(R,S)-1-Cyclobutyl-4-({1-[2-(trifluormethyl)-4-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E23)



**[0200]** Die Titelverbindung (E23) wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 22 beschriebenen analogen Verfahrens aus 4-Iod-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei F. Cottet et al., Eur. J. Org. Chem., 2003, 1559 beschrieben ist) und (R,S)-1-Cyclobutyl-4-(3-pyrrolidinylcarbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 30 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 397 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,72-1,99 (2H, m), 2,15-2,53 (8H, m), 2,84-3,20 (2H, m), 3,51-3,90 (10H, m), 3,99-4,24 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 7,1 und 2,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,1 Hz).

## Beispiel 24

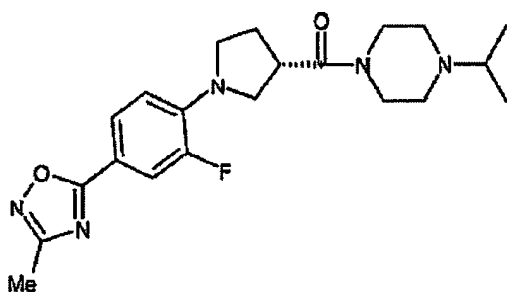
1-(((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin (E24)



**[0201]** 5-(4-Brom-2-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 32 beschrieben hergestellt werden) (0,275 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME (4 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,377 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4 h auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrieben, wobei die Titelverbindung (E24) als weißer Feststoff (0,055 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 402 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,39 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,50-2,57 (4H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,38-3,67 (9H, m), 6,31 (1H, dd, J = 14,0 und 2,4 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 8,8 und 2,4 Hz), 7,89 (1H, t, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 25

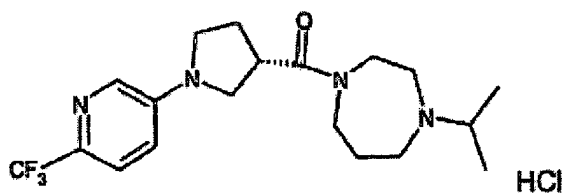
1-(((3S)-1-[2-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin (E25)



**[0202]** 5-(4-Brom-3-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 31 beschrieben hergestellt werden) (0,275 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME (4 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,377 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4 h auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diethylether (2×) verrieben, wobei die Titelverbindung (E25) als weißer Feststoff (0,050 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 402 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,17-2,32 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,49-2,56 (4H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,32-3,67 (9H, m), 6,67 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 14,4 und 2,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,4 und 2,0 Hz).

## Beispiel 26

1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E26)

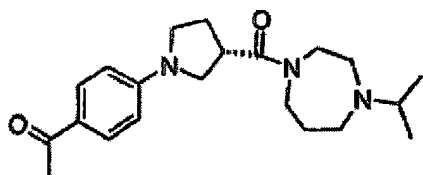


**[0203]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyridin (kann hergestellt werden, wie es bei Cottet und Schlosser, Eur. J. Org. Chem., 2002, 327 beschrieben ist) (0,226 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in DME (4 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,354 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) (0,2

g) in DME (1 ml) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4 h auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint, eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–10% MeOH (das 10% 0,88 Ammoniaklösung enthielt)/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand in einem Minimum von EtOAc gelöst. 1 M HCl/Diethylether (0,3 ml) wurde zugesetzt und Abdampfen der Lösungsmittel lieferte die Titelverbindung (E26) als blassgelben Feststoff (0,06 g). LCMS Elektrospray (positiv) 385 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,01-2,52 (5H, m), 2,80-3,08 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,45-3,99 (9H, m), 4,25-4,41 (1H, m), 6,89 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9,2 und 2,0 Hz), 12,35-12,6 (1H, bm).

## Beispiel 27

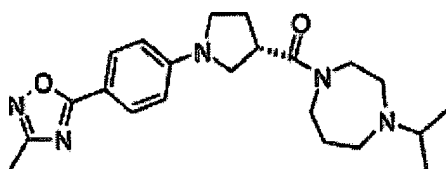
1-[4-((3S)-3-[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl]ethanon (E27)



[0204] Die Titelverbindung (E27) wurde aus 4-Bromacetophenon und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 358 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,59-2,75 (4H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,35-3,46 (2H, m), 3,54-3,68 (7H, m), 6,51 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 28

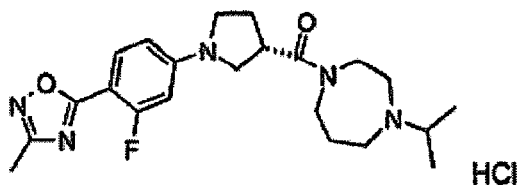
1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin (E28)



[0205] 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) (0,240 g), Kaliumphosphat (0,354 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g in 1 ml DME) wurden unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,07 g) in trockenem DME (4 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Argon 3,5 Stunden auf 70°C erhitzt. Das rohe Gemisch wurde mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH, gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Der Rückstand wurde an einer Chromatographiesäule aus Siliciumdioxid (FM(II)-System) unter Eluieren mit einem Gradienten von 0–30% MeOH in DCM gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wobei die Titelverbindung (E28) als blassgelber Feststoff (0,085 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 398 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (6H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,58-2,75 (4H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,55-3,67 (7H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 29

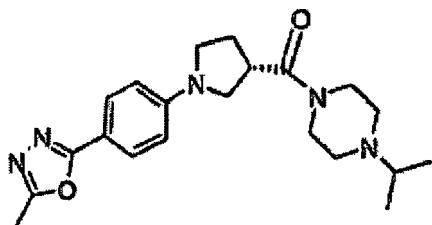
1-(((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)-4-(1-methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E29)



**[0206]** Die Titelverbindung (E29) wurde aus 5-(4-Brom-2-fluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 32 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 416 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (6H, m), 1,07-2,38 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,99-3,23 (2H, m), 3,40-3,80 (11H, m), 3,93-4,05 (1H, m), 6,50-6,57 (2H, m), 7,85 (1H, t, J = 8,8 Hz) und 10,1 (1H, m).

## Beispiel 30

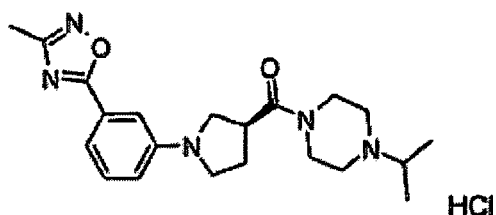
1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (E30)



**[0207]** 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 14 von WO9743262 beschrieben hergestellt werden) (0,33 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,076 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,098 g) in DME (4 ml) zugesetzt. Kaliumphosphat (0,470 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,25 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 6 Stunden unter Argon auf 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Umsetzungsgemisch mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (30 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (30 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand zusammen mit Methanol (2×) eingedampft. Der Rückstand wurde dann mit Ether (3×) verrieben, wobei die Titelverbindung (E30) als beigefarbener Feststoff (0,171 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,21-2,39 (2H, m), 2,50-2,57 (7H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,52-3,68 (7H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 31

1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazinhydrochlorid (E31)

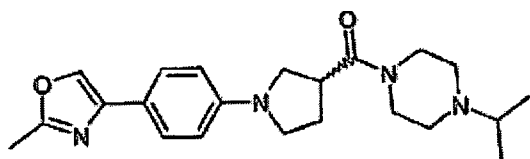


**[0208]** Die Titelverbindung (E31) wurde aus 5-(3-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 48 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>)

$\delta$  1,41 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,26-2,36 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,09-3,25 (3H, m), 3,43-3,69 (9H, m), 4,41 (1H, m), 4,76 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,37 (1H, s) und 7,39 (2H, m).

## Beispiel 32

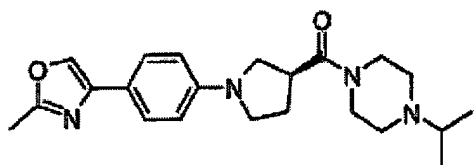
(R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-({1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (E32)



**[0209]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43 beschrieben hergestellt werden) (0,476 g), 1-(1-Methylethyl)-4-[(3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (0,45 g) (kann in einer zu der in Beschreibung 5 und Beschreibung 6 beschriebenen analogen Weise aus 1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carbonsäure hergestellt werden), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,137 g), 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (0,158 g) und Kaliumphosphat (0,848 g) wurden zusammen in Dioxan (8 ml) unter einer Argonatmosphäre 16 h bei 90°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (100 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Siliciumdioxid (Biotage, KP-NH-Kartusche) unter Eluieren mit 0–100% EtOAc in Hexan gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert, wobei die Titelverbindung (E32) als farblose Nadeln (0,162 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,18-2,24 (1H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,49-2,56 (4H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,47-3,68 (7H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 7,66 (1H, s).

## Beispiel 32A

1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (E32A)



## Verfahren A

**[0210]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43, Verfahren A beschrieben hergestellt werden) (0,329 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,076 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,098 g) in 4 ml DME zugesetzt. Kaliumphosphat (0,47 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (kann wie in Beschreibung 6, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (0,25 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde unter einer Argonatmosphäre 6 h auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (30 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (30 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand zusammen mit Methanol (2×) eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Siliciumdioxid-Säule (FM(II)-System) unter Eluieren mit 0–20% MeOH in DCM gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand wurde mit Diethylether (3×) verrieben, wobei die Titelverbindung (E32A) als blassgelber Feststoff (0,07 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,18-2,23 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,50-2,56 (4H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,46-3,68 (7H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 7,66 (1H, s).

## Verfahren B

**[0211]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (0,238 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,068 g) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (0,088 g) in trockenem, entgastem DME (2 ml) zugesetzt. Kaliumphosphat (0,424 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (kann wie in Beschreibung 6,

Verfahren C beschrieben hergestellt werden) (0,225 g in 2 ml trockenem, entgastem DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4,5 h bei 60°C, gefolgt von 3 h bei 90°C unter einer Argonatmosphäre erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, in MeOH gelöst, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (60 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (60 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (KP-NH-Kartusche) unter Eluieren mit 0–100% EtOAc in Hexan gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand wurde in einem minimalen Volumen von heißem EtOH umkristallisiert, wobei die Titelverbindung (E32A) als farblose Nadeln (0,1 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,17-2,24 (1H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,49-2,56 (4H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,46-3,68 (7H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 7,66 (1H, s). Enantiomerenüberschuss = 95,2% (Chiralcel OD (250 × 4,6 mm, 10 Mikron Teilchengröße); Heptan:Ethanol 50:50 Vol./Vol.; 20 min bei 1 ml/min isokratisch). Retentionszeit vom Hauptbestandteil = 9,28 min, Nebenbestandteil = 15,1 min.

#### Verfahren C

**[0212]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (0,238 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,068 g) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (0,088 g) in trockenem, entgastem Dioxan (2 ml) zugesetzt. Cäsiumcarbonat (0,650 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6, Verfahren C beschrieben hergestellt werden) (0,225 g in 2 ml trockenem, entgastem Dioxan) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch 4,5 h bei 60°C, gefolgt von 3 h bei 90°C unter einer Argonatmosphäre erhitzt. Das Gemisch wurde auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint und eingedampft. 100 mg Rückstand wurden durch Chromatographie (12M-Amino, KP-NH-Kartusche) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, wobei die Titelverbindung (E32A) als weißer Feststoff (0,04 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>)

#### Verfahren D

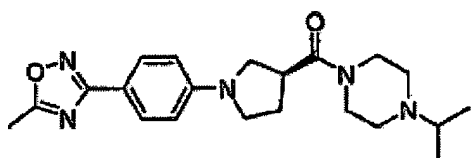
**[0213]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (0,238 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,068 g) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (0,088 g) in trockenem, entgastem DME (2 ml) zugesetzt. Cäsiumcarbonat (0,650 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6, Verfahren C beschrieben hergestellt werden) (0,225 g in 2 ml trockenem, entgastem DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4,5 h bei 60°C, gefolgt von 3 h bei 90°C unter einer Argonatmosphäre erhitzt, wobei die Titelverbindung (E32A) bereitgestellt wurde.

#### Verfahren E

**[0214]** 4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 43, Verfahren B beschrieben hergestellt werden) (0,238 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,068 g) und 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl (0,088 g) in trockenem, entgastem Dioxan (2 ml) zugesetzt. Kaliumphosphat (0,424 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6, Verfahren C beschrieben hergestellt werden) (0,225 g in 2 ml trockenem, entgastem Dioxan) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4,5 h bei 60°C, gefolgt von 3 h bei 90°C unter einer Argonatmosphäre erhitzt, wobei die Titelverbindung (E32A) bereitgestellt wurde.

#### Beispiel 33

1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E33)

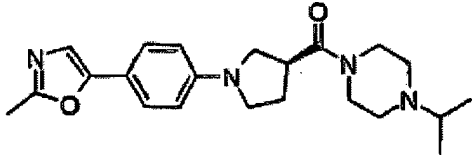


**[0215]** Die Titelverbindung (E33) wurde aus 3-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 45 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 30 be-

schriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,18-2,26 (1H, m), 2,32-2,39 (1H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,57 (3H, s), 2,71-2,77 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,49-3,68 (7H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 34

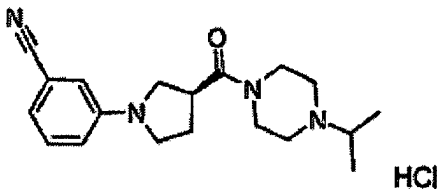
1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin (E34)



**[0216]** Die Titelverbindung (E34) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,3-oxazol (kann wie in Beschreibung 46 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 30 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 383 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,18-2,25 (1H, m), 2,31-2,38 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,49-2,56 (4H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,46-3,68 (7H, m), 6,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s) und 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 35

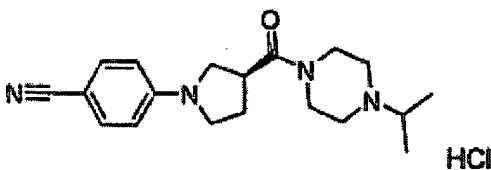
3-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzonnitrilhydrochlorid (E35)



**[0217]** Die Titelverbindung (E35) wurde aus 3-Brombenzonnitril und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 327 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,08-2,19 (2H, m), 2,89-3,12 (3H, m), 3,28-3,59 (9H, m), 4,23 (1H, m), 4,52 (1H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz) und 10,45 (1H, bs).

## Beispiel 36

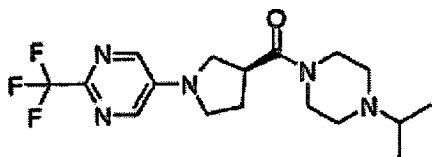
4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzonnitrilhydrochlorid (E36)



**[0218]** Ein Gemisch aus 4-Fluorbenzonnitril (0,129 g), 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g) und Kaliumcarbonat (0,245 g) in DMSO (4 ml) wurde 2 h unter Argon auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde abkühlen gelassen, mit MeOH verdünnt und auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen, die mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml) eluiert wurde. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand durch massegezielte autopräparative HPLC gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft, der Rückstand in einem Minimum von EtOAc aufgenommen und 1 M HCl/Diethylether (0,5 ml) zugesetzt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft, wobei die Titelverbindung (E36) als weißer Feststoff (0,107 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 327 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,10-2,23 (2H, m), 2,86-3,12 (3H, m), 3,28-3,62 (9H, m), 4,23 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz) und 10,52 (1H, bs).

## Beispiel 37

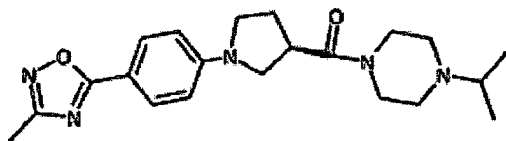
5-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-(trifluormethyl)pyrimidin (E37)



**[0219]** 5-Brom-2-(trifluormethyl)pyrimidin (kann wie in Beschreibung 47 beschrieben hergestellt werden) (0,314 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,076 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,98 g in 4 ml DME) in einem Mikrowellenfläschchen unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,470 g) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,25 g in 1 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Fläschchen mit einem Deckel verschlossen und gecrimpt. Das Umsetzungsgemisch wurde in einem Mikrowellenofen 8 Minuten auf 120°C erhitzt, abgekühlt und belüftet. Das Umsetzungsgemisch wurde mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (70 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (70 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diethylether (3×) verrieben, wobei die Titelverbindung (E37) als weißer Feststoff (0,077 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 372 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,29-2,36 (2H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 3,44-3,75 (9H, m) und 8,10 (2H, s).

## Beispiel 38

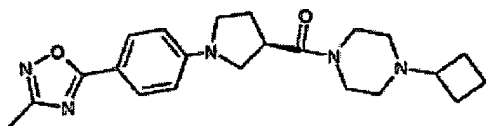
1-(1-Methylethyl)-4-(((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)piperazin (E38)



**[0220]** Die Titelverbindung (E38) wurde aus 1-(1-Methylethyl)-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 41 beschrieben hergestellt werden) und 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 3 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 384 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,21-2,39 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,50-2,56 (4H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,38-3,68 (9H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz). Enantiomerenüberschuss = 98,8% (Chiralcel OJ (250 × 4,6 mm, 10 Mikron Teilchengröße; Heptan:Ethanol 50:50 Vol./Vol.; 25 min bei 1 ml/min isokratisch). Retentionszeit vom Hauptbestandteil = 12,0 min, Nebenbestandteil = 19,4 min.

## Beispiel 39

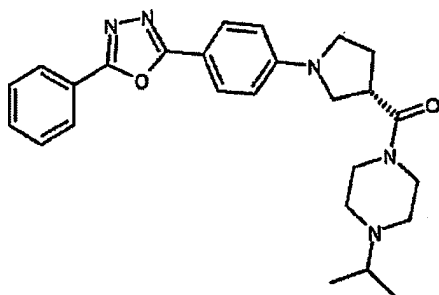
1-Cyclobutyl-4-(((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)piperazin (E39)



**[0221]** Die Titelverbindung (E39) wurde aus 1-Cyclobutyl-4-[(3R)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 42 beschrieben hergestellt werden) und 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 23 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 5 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 396 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69-1,78 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,21-2,42 (6H, m), 2,61 (3H, s), 2,73 (1H, m), 3,38-3,67 (9H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz).

## Beispiel 40

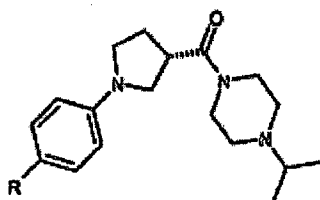
1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (E40)



**[0222]** 2-(4-Bromphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (erhältlich von Lancaster 8701; 0,301 g), 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,076 g) und Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,060 g) wurden in ein trockenes Karussell-Röhrchen unter Argon eingebracht. Acetonitril (3 ml) wurde zugesetzt, worauf eine Lösung aus 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,185 g) in Acetonitril (4,1 ml) und Trikaliumphosphat (0,425 g) folgten. Das Gemisch wurde 3 h unter Rühren unter Argon zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Umsetzungsgemisch wurde auf eine SCX-Säule (50 g) aufgebracht und erst mit MeOH und dann mit 2 M NH<sub>3</sub> in MeOH eluiert. Das Rohprodukt wurde durch Eindampfen entsprechender Fraktionen erhalten und die Titelverbindung (E40) (0,202 g) wurde durch Verreiben des Rohmaterials mit Et<sub>2</sub>O erhalten. <sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,07 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,20-2,29 (1H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,51-2,58 (4H, m), 2,75 (1H, Septett, J = 6,8 Hz), 3,38-3,51 (2H, m), 3,55-3,71 (7H, m), 6,63 (2H, d, J = 9 Hz), 7,52 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 8,12 (2H, m); LCMS Elektrospray (positiv) 446 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiele 41–45 (E41–E45)

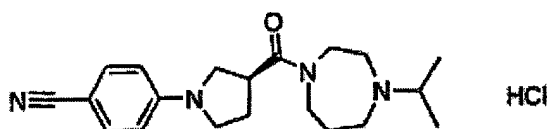
**[0223]** Die Beispiele 41–45 wurden unter Verwendung eines dem in Beispiel 40 beschriebenen analogen Verfahrens aus 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl)piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) und dem entsprechenden Arylbromid oder -iodid hergestellt und zeigten <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektrendaten, die mit der Struktur in Einklang standen.



Beispiel Nr.	Name	R	Reagents	Massenspektrum (ES <sup>+</sup> )
E41	1-((3S)-1-[4-(5-Isioxazolyl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin			369 (MH <sup>+</sup> )
E42	1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)piperazin			367 (MH <sup>+</sup> )
E43	1-((3S)-1-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin			390 (MNa <sup>+</sup> )
E44	1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}carbonyl)piperazin			369 (MH <sup>+</sup> )
E45	1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon			385 (MH <sup>+</sup> )

Beispiel 46

4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzonnitrilhydrochlorid (E46)

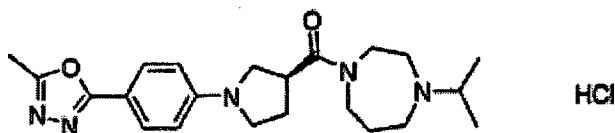


**[0224]** Ein Gemisch aus 4-Fluorbenzonnitril (0,160 g), 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) (0,3 g) und Kaliumcarbonat (0,348 g) in DMSO (4 ml) wurde 2 h unter Argon auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde abkühlen gelassen, mit MeOH verdünnt und auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen, die mit MeOH (40 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH (40 ml) eluiert wurde. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie [Kieselgel, 0–15% MeOH/DCM] gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand in einem minimalen Volumen von DCM aufgenommen. Eine Lösung aus 1 M HCl/Et<sub>2</sub>O (0,3 ml) wurde zugesetzt und die Lösungsmittel wurden eingedampft. Der Rückstand wurde dann aus Ethanol um-

kristallisiert, wobei die Titelverbindung (E46) als weißer kristalliner Feststoff (0,07 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 341 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,01-2,39 (4H, m), 2,95-3,30 (2H, m), 3,30-3,80 (11H, m), 4,03 (1H, m), 6,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz) und 10,15 (1H, bm).

## Beispiel 47

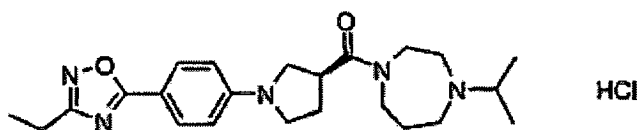
1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E47)



[0225] Die Titelverbindung (E47) wurde aus 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (kann wie in WO9743262 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 398 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (6H, m), 2,01-2,36 (4H, m), 2,52 (3H, m), 2,93-3,23 (2H, m), 3,33-3,80 (10H, m), 3,85-4,06 (2H, m), 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,20-10,41 (1H, m).

## Beispiel 48

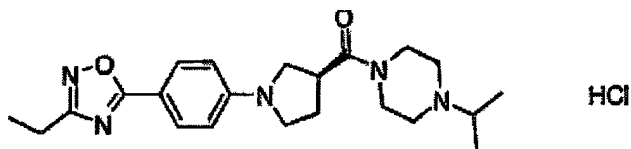
1-((3S)-1-[4-(3-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)-4-(1-methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E48)



[0226] Die Titelverbindung (E48) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 49 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 412 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,42 (6H, m), 2,14-2,36 (3H, m), 2,79 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,81-2,95 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,40-3,88 (11H, m), 4,40 (1H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,41 (1H, m).

## Beispiel 49

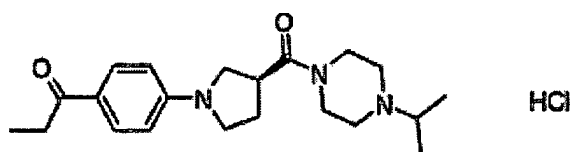
1-((3S)-1-[4-(3-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazinhydrochlorid (E49)



[0227] Die Titelverbindung (E49) wurde aus 5-(4-Bromphenyl)-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 49 beschrieben hergestellt werden) und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidiny]carbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 26 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 398 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24-1,29 (9H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,93 (1H, m), 3,09 (2H, m), 3,33-3,63 (9H, m), 4,24 (1H, m), 4,53 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,40 (1H, m).

## Beispiel 50

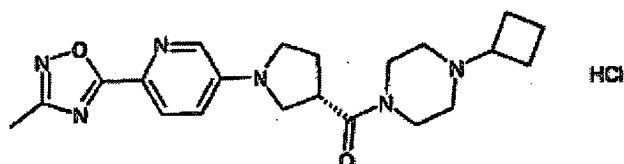
1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-propanonhydrochlorid (E50)



**[0228]** Die Titelverbindung (E50) wurde aus 1-(4-Bromphenyl)-1-propanon und 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) unter Verwendung eines dem in Beispiel 37 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 358 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (6H, m), 2,05-2,22 (2H, m), 2,88 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,91 (1H, m), 3,01-3,22 (3H, m), 3,34-3,68 (8H, m), 4,25 (1H, m), 4,53 (1H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,85 (1H, bs).

## Beispiel 51

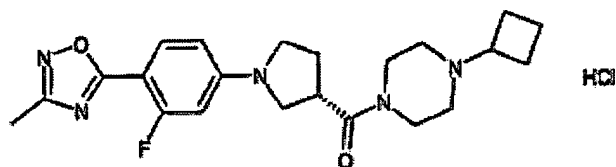
1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E51)



**[0229]** 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (kann wie in Beschreibung 51 beschrieben hergestellt werden) (0,305 g) wurde unter Rühren einer Lösung aus Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,83 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,1 g) in DME (12 ml) unter Argon bei Raumtemperatur zugesetzt. Kaliumphosphat (0,554 g) und 1-Cyclobutyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 10 beschrieben hergestellt werden) (0,3 g in 4 ml DME) wurden der Reihe nach zugesetzt und das Gemisch wurde 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und dann mit MeOH (20 ml) verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (20 ml), gefolgt von 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft und der Rückstand (0,42 g) wurde an einer Waters 'Mass Directed Auto Preparative'-HPLC-Säule (Elutionsmittel: 0,1% Ameisensäure in Wasser und 0,1% Ameisensäure in Acetonitril; Gradient 10–100%) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden eingedampft und mit 1 N etherischer HCl (1 ml) in MeOH (2 ml) behandelt. Die Lösungsmittel wurden durch Abdampfen entfernt, wobei die Titelverbindung (E51) als Feststoff (0,105 g) erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,33-2,00 (2H, m), 2,2-2,44 (5H, m), 2,46 (3H, m), 2,80-3,15 (3H, m), 3,5-3,8 (10H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 9,2 Hz), 8,12 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 9,2 Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 397 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 52

1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[3-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E52)



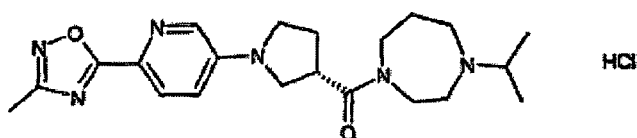
**[0230]** 5-(2,4-Difluorphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung 53 beschrieben hergestellt werden) (0,219 g) und 1-Cyclobutyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (0,263 g) (kann wie in Beschreibung 10 beschrieben hergestellt werden) wurden in DMSO (5 ml) gelöst. Kaliumcarbonat (0,349 g) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde gerührt und 30 Minuten bei 160°C erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde abgekühlt, mit MeOH (20 ml) verdünnt und auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen. Die Kartusche wurde mit

MeOH gewaschen und mit 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint und eingedampft. Der Rückstand wurde mit DCM (20 ml) und Wasser (20 ml) ausgeschüttelt. Die DCM-Phase wurde durch Durchlaufen des Gemischs durch eine Säule zur Phasentrennung abgetrennt und dann eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde, das (2×) mit einem Hexan/Ether-Gemisch verrieben wurde, wobei ein Feststoff erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67-1,80 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,21-2,39 (6H, m), 2,45 (3H, s), 2,75 (1H, m), 3,37-3,67 (9H, m), 6,30 (1H, dd,  $J = 14,0$  und  $2,4$  Hz), 6,40 (1H, dd,  $J = 8,8$  und  $2,4$  Hz), 7,89 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz).

**[0231]** Der Feststoff wurde in MeOH (2 ml) gelöst und mit 1 ml etherischer HCl behandelt. Das Gemisch wurde abgeblasen, wobei die Titelverbindung (E52) als Feststoff (0,104 g) erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 1,83-1,99 (2H, m), 2,17-2,38 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,59-3,30 (4H, m), 3,42-3,84 (8H, m), 4,10-4,60 (2H, 2 × m), 6,44 (1H, dd,  $J = 14,4$  Hz), 6,54 (1H, dd,  $J = 8,8$  Hz), 7,87 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 414 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiel 53

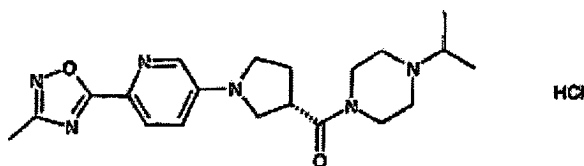
1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid (E53)



**[0232]** 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (kann wie in Beschreibung 51 beschrieben hergestellt werden) (0,2 g) wurde einer Lösung aus 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 40 beschrieben hergestellt werden) (0,203 g) in DME (5 ml) zugesetzt. Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,055 g), 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,072 g) und Kaliumphosphat (0,364 g) wurden zugesetzt und das Umsetzungsgemisch wurde 4 Stunden unter Rühren bei  $70^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Umsetzungsgemisch wurde filtriert und mit MeOH (20 ml) verdünnt. Das verdünnte Gemisch wurde dann auf eine 10 g SCX-Säule gebracht. Die Säule wurde mit MeOH gewaschen und mit 2 M  $\text{NH}_3$  in MeOH eluiert. Alle ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in DMSO/MeCN aufgenommen und durch MDAP gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen aus der MDAP wurden vereint und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde dann in DCM (1 ml) aufgenommen und mit 1 M HCl in Ether (2 ml) behandelt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei die Titelverbindung (E53) bereitgestellt wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 1,28-1,48 (6H, m), 2,21-2,40 (3H, m), 2,40-2,43 (1H, m), 2,48 (3H, s), 3,18-3,30 (2H, m), 3,51-4,25 (12H, m), 7,58 (1H, dd,  $J = 9,2$  Hz), 8,13 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 399 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiel 54

1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E54)

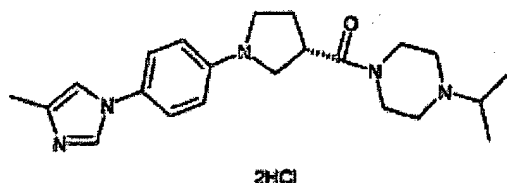


**[0233]** 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (kann wie in Beschreibung 51 beschrieben hergestellt werden) (0,3 g) wurde in DME (5 ml) gelöst. Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,082 g), 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,1078 g) und Kaliumphosphat (0,545 g) wurden zugesetzt, worauf die Zugabe von 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,236 g) in DME (5 ml) folgte. Das Umsetzungsgemisch wurde 4 Stunden bei  $70^\circ\text{C}$  unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Umsetzungsgemisch mit MeOH (20 ml) verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde dann auf eine 10 g SCX-Säule gebracht. Die Säule wurde mit MeOH gewaschen und mit 2 M  $\text{NH}_3$  in MeOH eluiert. Alle ammoniakalischen Fraktionen wurden vereint und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch MDAP gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen aus der MDAP wurden vereint und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde dann in MeOH (2 ml) aufge-

nommen und mit 1 M HCl in Ether (1 ml) behandelt. Das Lösungsmittel wurde abgelassen, wobei die Titelverbindung (E53) (112 mg) bereitgestellt wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 1,41 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,23-2,44 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,04-3,18 (3H, m), 3,55-3,85 (9H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 7,62 (1H, dd,  $J = 9,2$  Hz), 8,14 (1H, s), 8,33 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz). LCMS Elektrospray (positiv) 385 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiel 55

1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazindihydrochlorid (E55)



## Verfahren A

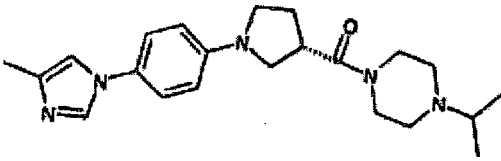
**[0234]** Ein Gemisch aus 4-(4-Methylimidazol-1-yl)iodbenzol und 4-(4-Methylimidazol-1-yl)brombenzol (kann wie in Beschreibung 54 beschrieben hergestellt werden) (1,58 g) wurde einer Lösung aus Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0,152 g) und 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,196 g) in MeCN (10 ml) zugesetzt. 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (1 g in 10 ml MeCN) wurde dann zugesetzt, worauf Kaliumphosphat (1,88 g) folgte. Das Gemisch wurde 5 h auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit MeOH verdünnt, auf  $2 \times 10$  g SCX-Kartuschen geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand wurde mit Ether ( $2\times$ ) verrieben und aus EtOH ( $2\times$ ) kristallisiert. Der Rückstand wurde dann in einem minimalen Volumen MeOH gelöst und 1 M HCl/Diethylether (5 ml) wurde zugesetzt. Die Lösungsmittel wurden eingedampft und der Rückstand wurde erneut aus Aceton ( $2\times$ ) eingedampft, wobei die Titelverbindung (E55) als weißer Feststoff (0,21 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 382 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (6H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,07-2,12 (1H, m), 2,19-2,22 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,85-2,91 (1H, m), 3,00-3,12 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,30-3,75 (9H, m), 4,24 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,70 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,87 (1H, s), 9,46 (1H, s), 11,25 (1H, bs), 14,90 (1H, bs).

## Verfahren B

**[0235]** 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) (0,25 g in 2,5 ml MeCN) und Kaliumphosphat (0,47 g) wurden unter Rühren einem Gemisch aus Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0,076 g), 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (0,098 g), MeCN (2,5 ml) und einem Gemisch aus 4-(4-Methylimidazol-1-yl)iodbenzol und 4-(4-Methylimidazol-1-yl)brombenzol (kann wie in Beschreibung 54 beschrieben hergestellt werden) (0,395 g) zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 h unter Argon auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit MeOH verdünnt, auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen und mit MeOH (50 ml), gefolgt von 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (50 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand wurde mit Ether ( $2\times$ ) gewaschen und aus EtOH kristallisiert. Der Rückstand wurde dann in einem minimalen Volumen von DCM gelöst und 0,5 ml 1 M HCl/Diethylether wurden zugesetzt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde aus Aceton ( $2\times$ ) eingedampft, wobei die Titelverbindung (E55) als weißer Feststoff (0,072 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 382 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (6H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,07-2,12 (1H, m), 2,19-2,22 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,85-2,91 (1H, m), 3,00-3,12 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,30-3,75 (9H, m), 4,24 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,70 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,87 (1H, s), 9,46 (1H, s), 11,25 (1H, bs), 14,90 (1H, bs).

## Beispiel 55A

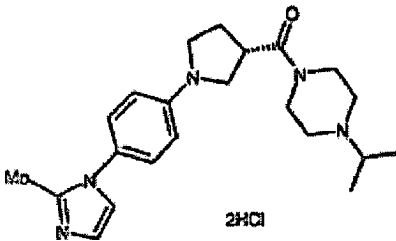
1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazindihydrochlorid (E55A)



**[0236]** 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)-carbonyl)piperazindihydrochlorid (kann wie in Beispiel 55 beschrieben hergestellt werden) (0,145 g) wurde in MeOH gelöst und auf eine 10 g SCX-Kartusche geladen. Die Kartusche wurde mit MeOH (60 ml), gefolgt von 2 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (60 ml) eluiert. Die ammoniakalischen Fraktionen wurden zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde dann in DCM gelöst und mit einer wässrigen  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen. Die DCM-Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde dann aus Ethanol kristallisiert, wobei die Titelverbindung (E55A) als kristalliner weißer Feststoff (0,04 g) bereitgestellt wurde. LCMS: 382 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,06 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,21-2,38 (5H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 3,35-3,59 (7H, m), 3,65-3,68 (2H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s).

## Beispiel 56

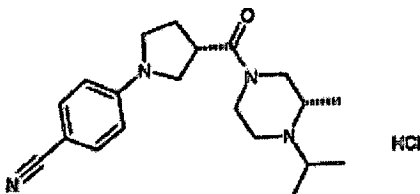
1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazindihydrochlorid (E56)



**[0237]** Die Titelverbindung (E56) wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 37 beschriebenen analogen Verfahrens aus 1-(1-Methylethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 6 beschrieben hergestellt werden) und 4-(2-Methylimidazol-1-yl)iodbenzol (kann wie in Beispiel 8A von WO 96/11911 beschrieben hergestellt werden) hergestellt und das freie Basenprodukt wurde in das Dihydrochloridsalz umgewandelt. LCMS Elektrospray (positiv) 382 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) 1,29 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,04-2,29 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,93 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,31-3,69 (9H, m), 4,24 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 11,15 (1H, bs), 14,65 (1H, bs).

## Beispiel 57

4-((3S)-3-[[[(3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl]benzonnitrilhydrochlorid (E57)

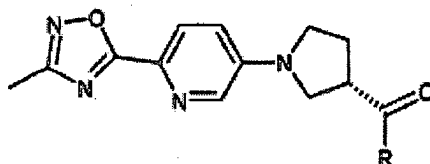


**[0238]** (2S)-1-(1-Methylethyl)-2-methyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 21 beschrieben hergestellt werden) (0,12 g), 4-Fluorbenzonnitril (0,121 g) und Kaliumcarbonat (0,138 g) wurden in DMSO (1 ml) 2 h bei 120°C unter Argon erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in 2 gleiche Portionen geteilt und jede Portion wurde auf eine 10 g SCX-Säule aufgebracht. Nach anfänglicher Elution (unter Schwerkraft) mit MeOH wurde das Produkt mit 2 M  $\text{NH}_3$  in MeOH eluiert und die vereinten ammoniakalischen Eluate wurden eingedampft, wobei ein Gummi erhalten wurde, der durch Chromatographie an Kieselgel unter Eluie-

ren mit 2 M methanolischem  $\text{NH}_3/\text{DCM}$  (0 bis 3,5% in 0,5% Schritten) weiter gereinigt wurde. Die freie Base wurde dadurch als gelber Gummi (0,106 g) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,89 (3H, m), 1,06-1,16 (6H, m), 2,20-2,37 (3H, m), 2,50-2,86, 2,94-3,07 und 3,20-3,81 (3 × m, insgesamt 11H), 4,21-4,31 (1H, m), 6,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,46 (2H, d,  $J = 8$  Hz). Dieser wurde in DCM (3 ml) gelöst und mit 1 M HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 ml) behandelt. Die Lösungsmittel wurden in einem Argonstrom abgeblasen und das verbleibende Material wurde 48 h bei  $40^\circ\text{C}$  im Vakuum getrocknet, wobei das Titelhydrochloridsalz (E57) als fester Schaum (0,111 g) bereitgestellt wurde. LCMS Elektrospray (positiv) 341 ( $\text{MH}^+$ ).

## Beispiele 58–59 (E58–E59)

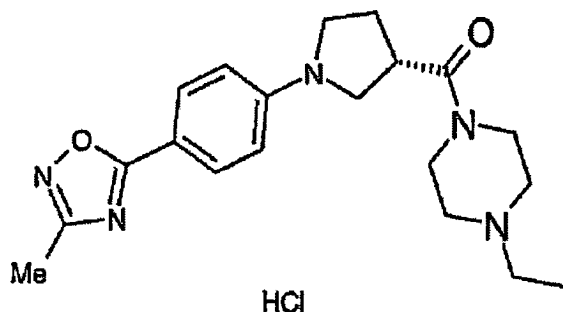
**[0239]** Beispiel 58 wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 51 beschriebenen analogen Verfahrens aus 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (kann wie in Beschreibung 51 beschrieben hergestellt werden) und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-pyrrolidin-3-ylcarbonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepin (kann wie in Beschreibung 16 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. Beispiel 59 wurde unter Verwendung eines dem in Beispiel 51 beschriebenen analogen Verfahrens aus 5-Brom-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin (kann wie in Beschreibung 51 beschrieben hergestellt werden) und 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 28 beschrieben hergestellt werden) hergestellt. Die freien Basenprodukte wurden in DCM (1 ml) mit 1 N etherischer HCl (2 ml), gefolgt von Verdampfen des Lösungsmittels in die entsprechenden Hydrochloridsalze umgewandelt. Die Beispiele zeigten  $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrendaten, die mit der Struktur in Einklang standen.



Beispiel Nr.	Name	R	Massenspektrum ( $\text{ES}^+$ )
E58	1-(Cyclopropylmethyl)-4-((3S)-1-[6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepinhydrochlorid		411 ( $\text{MH}^+$ )
E59	1-(Cyclopropylmethyl)-4-((3S)-1-[6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid		397 ( $\text{MH}^+$ )

## Beispiel 60

1-Ethyl-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazinhydrochlorid (E60)



**[0240]** Die Titelverbindung (E60) wurde aus 1-Ethyl-4-[(3S)-3-pyrrolidinylcarbonyl]piperazin (kann wie in Beschreibung 57 beschrieben hergestellt werden) (0,052 g) und 5-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (kann wie in Beschreibung D23 beschrieben hergestellt werden) (0,058 g) unter Verwendung eines dem in Beispiel 51 beschriebenen analogen Verfahrens hergestellt. LCMS Elektrospray (positiv) 370 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,35-1,45 (3H, t), 2,18-2,34 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,95-3,23 (6H, m), 3,45-3,75 (7H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 4,65-4,77 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,0 Hz).

## Abkürzungen

12M-Siliciumdioxidsäulen	vorgepackte FLASH 12+M-Siliciumdioxidkartuschen, die von Biotage geliefert werden
Biotage SP1	Säulenchromatographiesystem, das von Biotage geliefert wird
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
Dioxan	1,4-Dioxan
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
EDC/EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
EtOAc	Essigester
Flash	75 Flash 75-Chromatographiesystem, das von Biotage geliefert wird
FM(II)	Flashmaster II-automatisiertes Chromatographiesystem, das von Argonaut geliefert wird
HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
h	Stunde
KP-NH	Amino-gebundene Siliciumdioxidkartuschen, die von Biotage geliefert werden
min	Minuten
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
THF	Tetrahydrofuran
SCX	starker Kationenaustausch
Säule Größe E	Glas-Chromatographiesäule (10 cm × 40 cm), die bis zu 1 kg Kieselgel fassen kann.

**[0241]** Alle in dieser Patentschrift zitierten Veröffentlichungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Patente und Patentanmeldungen sind hier durch Bezugnahme aufgenommen, als ob jede einzelne Veröffentlichung vollständig dargelegt wäre.

## Biologische Daten

**[0242]** Ein Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren enthaltendes Membranpräparation kann gemäß den folgenden Verfahren hergestellt werden:

## (i) Erzeugung der Histamin-H3-Zelllinie

**[0243]** DNA, die das menschliche Histamin-H3-Gen kodiert, (A. Huvar et al. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101–1107) wurde in einen Haltevektor, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen), kloniert und ihre cDNA wurde aus diesem Vektor durch Restriktionsverdau der Plasmid-DNA mit den Enzymen BamH1 und Not-1 isoliert und in den induzierbaren Expressionsvektor pGene (InVitrogen), der mit den gleichen Enzymen verdaut wurde, ligiert. Das GeneSwitch™-System (ein System, wobei die Transgenexpression in Abwesenheit eines Induktors abgeschaltet wird und in Gegenwart eines Induktors angeschaltet wird) wurde ausgeführt, wie es in den US-Patenten Nr. 5,364,791; 5,874,534 und 5,935,934 beschrieben ist. Ligierte DNA wurde in kompetente Wirtsbakterienzellen von DH5 $\alpha$  E. coli transformiert und auf Luria Broth (LB)-Agar, das 50  $\mu\text{gml}^{-1}$  Zeocin™ (ein Antibiotikum, das die Selektion von Zellen erlaubt, die das Sh ble-Gen, das auf pGene und pSwitch vorhanden ist, exprimieren) enthielt, ausplattiert. Kolonien, die das erneut ligierte Plasmid enthielten, wurden durch Restriktionsanalyse identifiziert. DNA zur Transfektion in Säugerzellen wurde aus 250 ml Kulturen des Wirtsbakteriums, die das pGeneH3-Plasmid enthielten, hergestellt und unter Verwendung eines DNA-Zubereitungs-Kits (Qiagen Midi-Prep) gemäß den Vorgaben des Herstellers (Qiagen) isoliert.

**[0244]** CHO-K1-Zellen, die vorher mit dem regulatorischen pSwitch-Plasmid (InVitrogen) transfiziert wurden, wurden 24 Stunden vor Verwendung zu  $2 \times 10^6$  Zellen pro T75-Kolben in Kompletmedium, das Hams F12-Medium (GIBCOBRL, Life Technologies) enthielt, ergänzt mit 10 Vol./Vol.-% dialysiertem fötalem Rinderserum, L-Glutamin und Hygromycin ( $100 \mu\text{gml}^{-1}$ ), gesetzt. Plasmid-DNA wurde unter Verwendung von Lipofectamin plus gemäß den Vorgaben des Herstellers (InVitrogen) in die Zellen transfiziert. 48 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen in Kompletmedium, ergänzt mit  $500 \mu\text{gml}^{-1}$  Zeocin™, gesetzt.

**[0245]** 10–14 Tage nach der Selektion wurde dem Kulturmedium 10 nM Mifepristone (InVitrogen) zugesetzt, um die Expression des Rezeptors zu induzieren. 18 Stunden nach der Induktion wurden die Zellen aus dem Kolben unter Verwendung von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA; 1:5000; InVitrogen) im Anschluss an mehrere Waschkvorgänge mit Phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4, abgelöst und in 'Minimum Essential Medium' (MEM) enthaltendem Sortiermedium ohne Phenolrot resuspendiert und mit Earles-Salzen und 3% 'Foetal Clone II' (Hyclone) ergänzt. Etwa  $1 \times 10^7$  Zellen wurden auf Rezeptorexpression untersucht durch Anfärben mit einem polyklonalen Kaninchen-Antikörper, 4a, gerichtet gegen die N-terminale Domäne des Histamin-H3-Rezeptors, 60 Minuten auf Eis inkubiert, gefolgt von zwei Waschkvorgängen in Sortiermedium. Rezeptorgebundener Antikörper wurde durch 60-minütige Inkubation der Zellen auf Eis mit einem Ziegen-anti-Kaninchen-Antikörper, konjugiert mit Alexa 488-Fluoreszenzmarker (Molecular Probes), nachgewiesen. Im Anschluss an zwei weitere Waschkvorgänge mit Sortiermedium wurden die Zellen durch ein  $50 \mu\text{m}$  Filcon™ (BD Biosciences) filtriert und dann an einem FACS Vantage SE-Flusszytometer, ausgerüstet mit einer 'Automatic Cell Deposition Unit', analysiert. Kontrollzellen waren nicht-induzierte Zellen, die in ähnlicher Weise behandelt wurden. Positiv angefärbte Zellen wurden als einzelne Zellen in Platten mit 96 Vertiefungen, die Kompletmedium, das  $500 \mu\text{gml}^{-1}$  Zeocin™ enthielt, enthielten, sortiert und man ließ sie vor einer erneuten Analyse auf Rezeptorexpression über Antikörper- und Ligandenbindungsuntersuchungen entwickeln. Ein Klon, 3H3, wurde zur Membranpräparation ausgewählt.

## (ii) Membranpräparation aus gezüchteten Zellen

**[0246]** Alle Schritte des Protokolls werden bei  $4^\circ\text{C}$  und mit vorgekühlten Reagentien ausgeführt. Das Zellpellet wird in 10 Volumina Homogenisierungspuffer (50 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure (HEPES), 1 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), pH 7,4 mit KOH, ergänzt mit  $10^{-6}$  M Leupeptin (Acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25  $\mu\text{g/ml}$  Bacitracin (Sigma B0125), 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF) und  $2 \times 10^{-6}$  M Pepstain A (Sigma)) resuspendiert. Die Zellen werden dann durch Stöße von  $2 \times 15$  Sekunden in einem 1 Liter Waring-Blender aus Glas homogenisiert, worauf 20-minütige Zentrifugation bei 500 g folgt. Der Überstand wird dann 30 Minuten bei 48.000 g gedreht. Das Pellet wird in Homogenisierungspuffer ( $4 \times$  das Volumen des ursprünglichen Zellpellets) durch 5 Sekunden langes Vortexen resuspendiert, worauf eine Homogenisierung in einem Dounce-Homogenisator (10–15 Hübe) folgt. An diesem Punkt wird die Präparation auf Polypropylenröhrchen verteilt und bei  $-80^\circ\text{C}$  gelagert.

**[0247]** Eine Histamin-H1-Zelllinie kann gemäß dem folgenden Verfahren erzeugt werden:

## (iii) Erzeugung der Histamin-H1-Zelllinie

**[0248]** Der menschliche H1-Rezeptor wurde unter Verwendung bekannter Verfahren, die in der Literatur [Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894] beschrieben sind, kloniert. Chinesische Hamster-Ovarial-

zellen, die den menschlichen H1-Rezeptor stabil exprimieren, wurden nach bekannten Verfahren, die in der Literatur [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071] beschrieben sind, erzeugt.

**[0249]** Die Verbindungen der Erfindung können gemäß den folgenden Untersuchungen auf die biologische in vitro-Wirksamkeit geprüft werden:

(I) Funktionelle Histamin-H3-Antagonistenuntersuchung (Verfahren A)

**[0250]** Für jede zu untersuchende Verbindung wird in einer festen weißen Platte mit 384 Vertiefungen zugesetzt:

- (a) 5 µl Testverbindung in 10% DMSO zur erforderlichen Konzentration verdünnt (oder 5 µl 10% DMSO als Kontrolle); und
- (b) 30 µl Kügelchen/Membran/GDP-Gemisch, hergestellt durch Mischen von 'Scintillation Proximity Assay' (SPA)-Kügelchen 'Wheat Germ Agglutinin Polystyrol LeadSeeker<sup>®</sup>' (WGA PS LS) mit Membran (gemäß der vorstehend beschriebenen Methodik hergestellt) und Verdünnen in Untersuchungspuffer (20 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure (HEPES) + 100 mM NaCl + 10 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 NaOH), wobei ein Endvolumen von 30 µl erhalten wird, das 5 µg Protein und 0,25 mg Kügelchen pro Vertiefung enthält, 30-minütiges Inkubieren bei 4°C auf einer Walze und genau vor der Zugabe zur Platte Zusetzen einer 10 µM Endkonzentration von Guanosin-5'-diphosphat (GDP) (Sigma; verdünnt in Untersuchungspuffer).

**[0251]** Die Platten wurden dann 30 Minuten bei Raumtemperatur auf einer Schüttelvorrichtung inkubiert, gefolgt von einer Zugabe von:

- (c) 15 µl 0,38 nM [<sup>35</sup>S]-GTPγS (Amersham; Konzentration der Radioaktivität = 37 MBq/ml; Spezifische Aktivität = 1160 Ci/mmol), Histamin (bei einer Konzentration, die zur endgültigen Untersuchungskonzentration des Histamins von EC80 führt).

**[0252]** Nach 2–6 Stunden wird die Platte 5 min bei 1500 U/min zentrifugiert und an einem Viewlux-Zähler unter Verwendung eines 613/55-Filters 5 min/Platte gezählt. Die Daten werden unter Verwendung einer logistischen Gleichung mit 4 Parametern analysiert. Die als Minimum verwendete Basisaktivität bedeutet, dass der Vertiefung kein Histamin zugesetzt wird.

(II) Funktionelle Histamin-H3-Antagonistenuntersuchung (Verfahren B)

**[0253]** Für jede zu untersuchende Verbindung wird in einer festen weißen Platte mit 384 Vertiefungen zugesetzt:

- (a) 0,5 µl Testverbindung in DMSO zur erforderlichen Konzentration verdünnt (oder 0,5 µl DMSO als Kontrolle);
- (b) 30 µl Kügelchen/Membran/GDP-Gemisch, hergestellt durch Mischen von Scintillation Proximity Assay' (SPA)-Kügelchen 'Wheat Germ Agglutinin Polystyrol LeadSeeker<sup>®</sup>' (WGA PS LS) mit Membran (gemäß der vorstehend beschriebenen Methodik hergestellt) und Verdünnen in Untersuchungspuffer (20 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure (HEPES) + 100 mM NaCl + 10 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 NaOH), wobei ein Endvolumen von 30 µl erhalten wird, das 5 µg Protein und 0,25 mg Kügelchen pro Vertiefung enthält, 60-minütiges Inkubieren bei Raumtemperatur auf einer Walze und genau vor der Zugabe zur Platte Zusetzen von 10 µM Endkonzentration von Guanosin-5'-diphosphat (GDP) (Sigma; verdünnt in Untersuchungspuffer);
- (c) 15 µl 0,38 nM [<sup>35</sup>S]-GTPγS (Amersham; Konzentration der Radioaktivität = 37 MBq/ml; Spezifische Aktivität = 1160 Ci/mmol), Histamin (bei einer Konzentration, die zur endgültigen Untersuchungskonzentration des Histamins von EC80 führt).

**[0254]** Nach 2–6 Stunden wird die Platte 5 min bei 1500 U/min zentrifugiert und an einem Viewlux-Zähler unter Verwendung eines 613/55-Filters 5 min/Platte gezählt. Die Daten werden unter Verwendung einer logistischen Gleichung mit 4 Parametern analysiert. Die als Minimum verwendete Basisaktivität bedeutet, dass der Vertiefung kein Histamin zugesetzt wird.

(III) Funktionelle Histamin-H1-Antagonistenuntersuchung

**[0255]** Die Histamin H1-Zelllinie wurde in nicht-beschichtete, schwarzwandige Gewebekulturplatten mit durchsichtigem Boden und 384 Vertiefungen in 'Alpha Minimum Essential Medium' (Gibco/Invitrogen, Kat.-Nr. 22561-021), ergänzt mit 10% dialysiertem fötalem Kalbsserum (Gibco/Invitrogen Kat.-Nr. 12480-021) und 2 mM L-Glutamin (Gibco/Invitrogen Kat.-Nr. 25030-024) gesetzt und über Nacht bei 5% CO<sub>2</sub>, 37°C gehalten.

**[0256]** Überschüssiges Medium wurde aus jeder Vertiefung entfernt, wobei 10 µl übrig gelassen wurden. 30 µl 'Loading-Dye' (250 µM Brillantschwarz, 2 µM Fluo-4, verdünnt in Tyrode-Puffer, + Probenecid (145 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM D-Glucose, 1,2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 2,5 mM Probenecid, pH-Wert mit 1,0 M NaOH auf 7,40 eingestellt)) wurde jeder Vertiefung zugesetzt und die Platten wurden 60 Minuten bei 5% CO<sub>2</sub>, 37°C inkubiert.

**[0257]** 10 µl Testverbindung, zur erforderlichen Konzentration in Tyrode-Puffer verdünnt, + Probenecid (oder 10 µl Tyrode-Puffer + Probenecid als Kontrolle) wurden jeder Vertiefung zugesetzt und die Platte 30 min bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Die Platten wurden dann in ein FLIPR™ (Molecular Devices, UK) gesetzt, wobei die Zellfluoreszenz ( $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ ) in der Weise, die bei Sullivan et al. (In: D. G. Lambert (Hrsg.), Calcium Signaling Protocols, New Jersey: Humana Press, 1999, 125–136) beschrieben ist, vor und nach der Zugabe von 10 µl Histamin bei einer Konzentration, die zur endgültigen Untersuchungskonzentration des Histamins von EC80 führt, beobachtet wurde.

**[0258]** Funktioneller Antagonismus wird durch eine Unterdrückung der Histamin-induzierten Zunahme in der Fluoreszenz, wie sie durch das FLIPR™-System (Molecular Devices) gemessen wird, angezeigt. Mittels Konzentrations-Wirkungs-Kurven werden die funktionellen Affinitäten unter Verwendung einer gängigen pharmakologischen mathematischen Analyse bestimmt.

### Ergebnisse

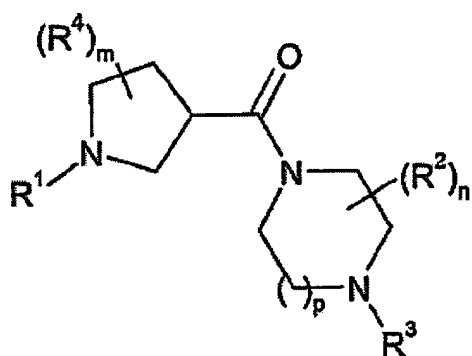
**[0259]** Die Verbindungen der Beispiele E17, E17A, E17B, E22 und E23 wurden in der funktionellen Histamin-H3-Antagonistenuntersuchung (Verfahren A) geprüft. Die Ergebnisse werden als funktionelle  $pK_i$  ( $fpK_i$ )-Werte ausgedrückt. Ein funktioneller  $pK_i$ -Wert ist der negative Logarithmus der Gleichgewichtsdissoziationskonstanten des Antagonisten, wie er in der funktionellen H3-Antagonistenuntersuchung unter Verwendung einer aus gezüchteten H3-Zellen hergestellten Membran bestimmt wird. Die angegebenen Ergebnisse sind Mittelwerte einer Zahl von Versuchen. Diese Verbindungen zeigten Antagonismus  $> 8,0 fpK_i$ . Spezieller zeigten die Verbindungen der Beispiele E17, E17A, E17B und E23 Antagonismus  $> 9,5 fpK_i$ .

**[0260]** Die Verbindungen der Beispiele E1–3, E4–5, E6, E7–16, E17, E18, E18A, E18B, E19, E19A, E19B, E20, E20A, E20B, E21, E21A, E21B, E23–31, E32A, E33–55 und E56–59 wurden in der funktionellen Histamin-H3-Antagonistenuntersuchung (Verfahren B) geprüft. Wieder werden die Ergebnisse als funktionelle  $pK_i$  ( $fpK_i$ )-Werte ausgedrückt und sind Mittelwerte einer Zahl von Versuchen. Diese Verbindungen zeigten Antagonismus  $> 8,0 fpK_i$ . Spezieller zeigten die Verbindungen der Beispiele E2, E3, E5, E6, E8–13, E17, E18, E18A, E18B, E19B, E20, E20B, E21, E21B, E24, E25, E27–30, E32A, E33–34, E36, E40, E41, E43, E47–49, E51–55 und E58 Antagonismus  $\geq 9,5 fpK_i$ .

**[0261]** Die Verbindungen der Beispiele E1–3, E4–5, E6, E7–17, E17A, E17B, E18, E18A, E18B, E19, E19A, E19B, E20, E20A, E20B, E21, E21A, E21B, E22–31, E32A, E33–55 und E56–59 wurden in der funktionellen Histamin-H1-Antagonistenuntersuchung geprüft. Die Ergebnisse sind als funktionelle  $pK_i$  ( $fpK_i$ )-Werte ausgedrückt und sind Mittelwerte einer Zahl von Versuchen. Der funktionelle  $pK_i$ -Wert kann vom negativen Logarithmus des  $pIC_{50}$ -Wertes (Konzentration, die 50% Hemmung erzeugt) in der funktionellen H1-Antagonistenuntersuchung gemäß der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. C. Cheng und W. H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099–3108) abgeleitet werden. Alle geprüften Verbindungen zeigten Antagonismus  $< 6,5 fpK_i$ .

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon:



(I)

wobei:

$R^1$  Aryl, Heteroaryl, -Aryl-X- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, -Heteroaryl-X- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, -Aryl-X-aryl, -Aryl-X-heteroaryl, -Aryl-X-heterocyclyl, -Heteroaryl-X-heteroaryl, -Heteroaryl-X-aryl oder -Heteroaryl-X-heterocyclyl darstellt;

wobei die Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylreste von  $R^1$  gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein können, welche gleich oder verschieden sein können und welche ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Oxo, Halogen- $C_{1-6}$ -alkyl, Halogen- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxy, -COC- $C_{1-6}$ -Alkyl, -CO-Halogen- $C_{1-6}$ -alkyl, -COC- $C_{1-6}$ -Alkylcyano,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfinyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyloxy,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonamido- $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkylamido- $C_{1-6}$ -alkyl, Aryl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Aryloxy, Arylsulfonamido, Arylcarboxamido, Aroyl, oder einem Rest  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}COR^{16}$ ,  $-C(R^{15})=NOR^{16}$ ,  $NR^{15}SO_2R^{16}$  oder  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ , wobei  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl darstellen oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden;

X eine Bindung, O, CO,  $SO_2$ ,  $OCH_2$  oder  $CH_2O$  darstellt;

$R^2$  und  $R^4$  jeweils unabhängig  $C_{1-4}$ -Alkyl darstellen;

$R^3$   $C_{2-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkinyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{5-6}$ -Cycloalkenyl oder  $-C_{1-4}$ -Alkyl- $C_{3-6}$ -cycloalkyl darstellt;

wobei die  $C_{3-6}$ -Cycloalkylreste von  $R^3$  gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein können, welche gleich oder verschieden sein können und welche ausgewählt sind aus Halogenatomen,  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder Trifluormethylresten;

m und n unabhängig 0, 1 oder 2 darstellen;

p 1 oder 2 darstellt;

oder ein Solvat davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Stereochemie des Kohlenstoffatoms im Pyrrolidinrest, welcher an die Carbonylgruppe gebunden ist, die S-Konfiguration aufweist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei  $R^1$

-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren -COC- $C_{1-6}$ -Alkyl- oder Cyanoresten;

-Aryl-X-heteroaryl, gegebenenfalls mit einem Halogenatom am Arylrest substituiert und/oder gegebenenfalls mit einem  $C_{1-6}$ -Alkylrest an dem Heteroarylrest substituiert;

-Aryl-X-heterocyclyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Oxo-Resten;

-Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder Halogen- $C_{1-6}$ -alkylresten; oder

-Heteroaryl-X-heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren  $C_{1-6}$ -Alkylresten darstellt.

4. Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei  $R^1$

-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren -COC- $C_{1-6}$ -Alkyl- oder Cyanoresten;

-Aryl-X-heteroaryl, gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder einem  $C_{1-6}$ -Alkylrest substituiert; oder

-Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogen- $C_{1-6}$ -alkylresten darstellt.

5. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei X eine Bindung darstellt.

6. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei m die Bedeutung 0 hat.

7. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei n die Bedeutung 0 oder 1 hat.

8. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei p die Bedeutung 1 oder 2 hat.

9. Verbindung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei R<sup>3</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl darstellt.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich:

1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 (2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-[4-((3S)-3-[[3S)-3-Methyl-4-(1-methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon;  
 (2S)-2-Methyl-1-(1-methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(1-Ethylpropyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Ethylpropyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon; 1-(1-Ethylpropyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-[4-((3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon;  
 1-(Cyclopropylmethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(Cyclopropylmethyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-[4-((3S)-3-[[4-(Cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon;  
 1-(Cyclopropylmethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 (R,S)-1-Cyclobutyl-4-((1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3R)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[4-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 6-((3R)-3-[[4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-methylchinolin;  
 6-((3S)-3-[[4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-methylchinolin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3R)-1-[2-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-Cyclobutyl-4-((3S)-1-[2-fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-(4-((3R)-3-[[4-Cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl)ethanon;  
 1-(4-((3S)-3-[[4-cyclobutylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl)ethanon;  
 (R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-((1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 (R,S)-1-Cyclobutyl-4-((1-[2-(trifluormethyl)-4-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin;  
 1-((3S)-1-[2-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[6-(trifluormethyl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethanon;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 (R,S)-1-(1-Methylethyl)-4-((1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;  
 1-(1-Methylethyl)-4-((3S)-1-[4-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;

3-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzotrifluorid,
 4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzotrifluorid;
 5-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)-2-(trifluormethyl)pyrimidin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-Cyclobutyl-4-(((3R)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(((3S)-1-[4-(5-Isoxazolyl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(((3S)-1-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon;
 4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzotrifluorid;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;
 1-(((3S)-1-[4-(3-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;
 1-(((3S)-1-[4-(3-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-(1-methylethyl)piperazin;
 1-[4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1-propanon;
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-Cyclobutyl-4-(((3S)-1-[3-Fluor-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 1-(1-Methylethyl)-4-(((3S)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 4-((3S)-3-[[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pyrrolidinyl)benzotrifluorid;
 1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((3S)-1-[6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)hexahydro-1H-1,4-diazepin;
 1-(Cyclopropylmethyl)-4-(((3S)-1-[6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-pyridinyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin; oder
 1-Ethyl-4-(((3S)-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-3-pyrrolidinyl)carbonyl)piperazin;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon.

11. Arzneimittel, welches die Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfasst.

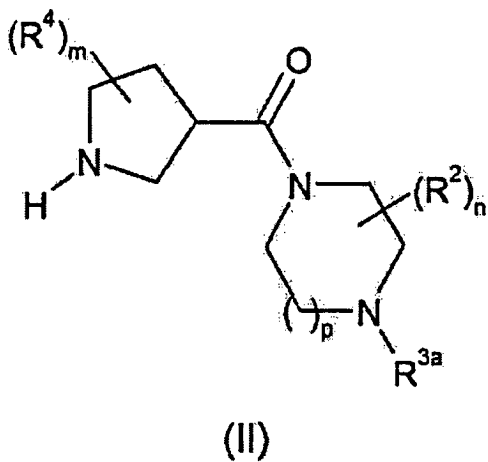
12. Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, zur Verwendung in der Therapie.

13. Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, zur Verwendung in der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.

14. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen.

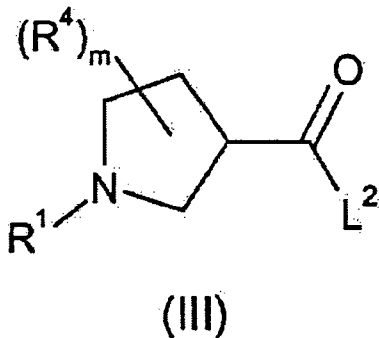
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)

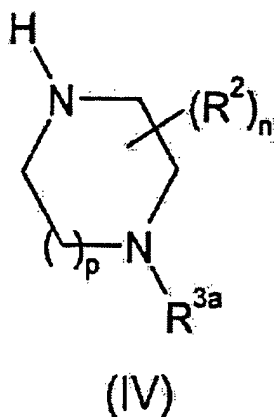


oder eines gegebenenfalls aktivierten oder geschützten Derivats davon, wobei  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $m$ ,  $n$  und  $p$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R^{3a}$  wie für  $R^3$  in Anspruch 1 definiert ist, oder ein Rest ist, der in  $R^3$  umwandelbar ist, mit einer Verbindung der Formel  $R^1-L^1$ , wobei  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist und  $L^1$  eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom oder ein Triflatrest, darstellt, gefolgt von einer Entschützungsreaktion, wenn nötig; oder

(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel (III)



wobei  $R^1$ ,  $R^4$  und  $m$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $L^2$  OH oder eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom, darstellt, mit einer Verbindung der Formel (IV)

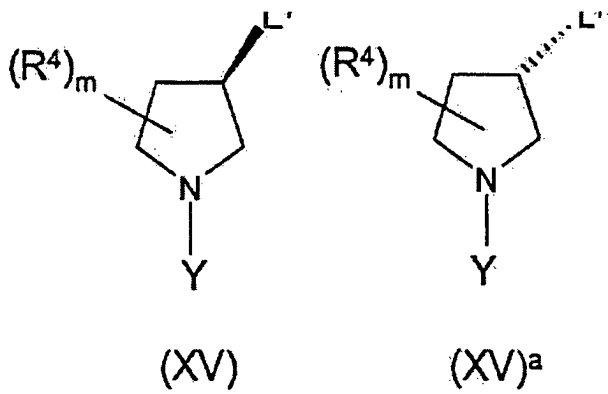


wobei  $R^2$ ,  $n$  und  $p$  wie in Anspruch 1 definiert sind,  $R^{3a}$  wie für  $R^3$  in Anspruch 1 definiert ist; oder ein Rest ist, der in  $R^3$  umwandelbar ist, oder

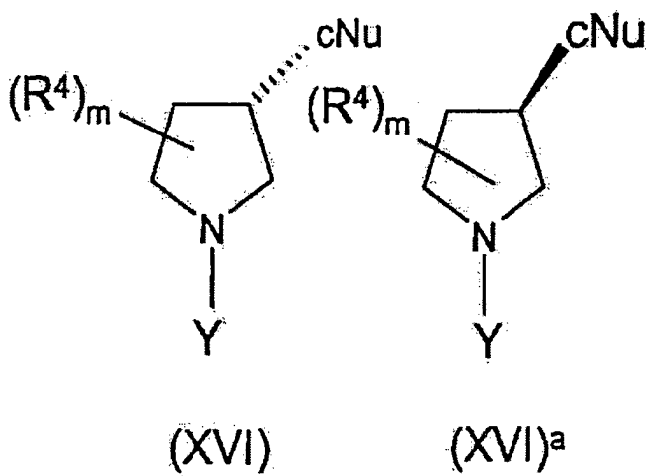
c) Entschützen einer Verbindung der Formel (I) oder Umwandeln von Resten, welche geschützt sind; oder

d) Untereinander Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere.

16. Verfahren zur Herstellung eines einzelnen Enantiomers einer Verbindung der Formel (I), oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Solvats davon, wobei das Verfahren das Umsetzen einer Verbindung der Formel (XV) oder (XV)<sup>a</sup> umfasst, wobei  $R^4$  und  $m$  wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei  $L^7$  eine Abgangsgruppe darstellt, und wobei  $P^3$  eine Schutzgruppe oder  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert, darstellt:



mit einem Kohlenstoffnukleophil, welches in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, um eine Verbindung der Formel (XVI) oder (XVI)<sup>a</sup> herzustellen, wobei cNu ein Kohlenstoffnukleophil darstellt, welches in eine Carbonsäure umgewandelt werden kann, wobei die Verbindung der Formel (XVI) oder (XVI)<sup>a</sup> zur Herstellung des einzelnen Enantiomers der Verbindung der Formel (I) verwendet wird.



Es folgt kein Blatt Zeichnungen