



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 22 769 T2 2006.07.06

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 220 857 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 22 769.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/28677

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 973 591.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/029044

(86) PCT-Anmeldetag: 16.10.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 26.04.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.07.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.09.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.07.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 5/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

418768 15.10.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Neurocrine Biosciences, Inc., San Diego, Calif.,  
US

(72) Erfinder:

ZHU, Yun-Fei, San Diego, US; GROSS, D., Timothy,  
San Diego, US; GAO, Yinghong, San Diego, US;  
CONNORS, J., Patrick, San Diego, US; GUO,  
Zhiqiang, San Diego, US; CHEN, Chen, San Diego,  
US

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &  
Schwanhäusser, 80538 München

(54) Bezeichnung: GONADOTROPIN FREISETZENDEN HORMON REZEPTOR ANTAGONISTEN UND IHRE VERWANDTEN VERWENDUNGEN

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

**Beschreibung****TECHNISCHES GEBIET**

**[0001]** Diese Erfindung bezieht sich allgemein auf Gonadotropin-Releasing-Hormon-Rezeptorantagonisten (GnRH-Rezeptorantagonisten) und auf Verfahren zum Behandeln von Störungen durch die Verabreichung von solchen Antagonisten an ein warmblütiges Tier, welches dieses benötigt.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), das auch als Lutiliberin (LHRH) bezeichnet wird, ist ein Decapeptid (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), welches bei der menschlichen Fortpflanzung eine wichtige Rolle spielt. GnRH wird vom Hypothalamus freigesetzt und wirkt auf die Hypophyse, so dass die Biosynthese und Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) stimuliert wird. Von der Hypophyse freigesetztes LH ist für die Regelung der gonadalen Steroidproduktion sowohl bei Männern als auch bei Frauen verantwortlich, während FSH die Spermatogenese bei Männern und die Entwicklung der Follikel bei Frauen regelt.

**[0003]** Aufgrund seiner biologischen Bedeutung haben synthetische Antagonisten und Agonisten von GnRH beträchtliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen, insbesondere im Kontext von Prostatakrebs, Brustkrebs, Endometriose, Uterusleiomyom und vorzeitiger Pubertät. Zum Beispiel wurden peptidische GnRH-Agonisten wie Leuprelorelin (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt) zum Behandeln solcher Zustände bzw. Leiden verwendet. Solche Agonisten scheinen durch Binden an den GnRH-Rezeptor in der Hypophyse zu wirken, wodurch die Synthese und Freisetzung von Gonadotropin ausgelöst wird. Die chronische Verabreichung von GnRH-Agonisten führt zu einer Verarmung an Gonadotropinen und einer anschließenden Herunterregulierung des Rezeptors, was zur Suppression von Steroidhormonen nach einem gewissen Zeitraum (z. B. in der Größenordnung von 2–3 Wochen nach dem Beginn der chronischen Verabreichung) führt.

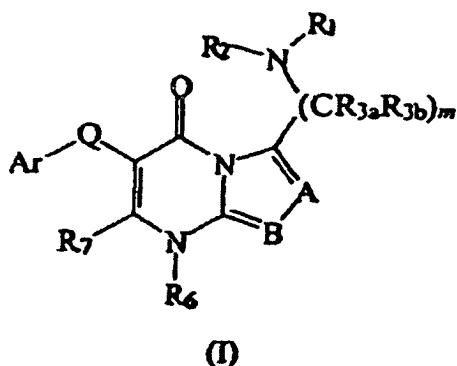
**[0004]** Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass GnRH-Antagonisten Gonadotropine von Anfang an supprimieren, und folglich haben sie in den letzten zwei Jahrzehnten die meiste Aufmerksamkeit erhalten. Bis heute waren einige der Haupthindernisse für eine klinische Verwendung solcher Antagonisten ihre relativ niedrige Bioverfügbarkeit und nachteilige Nebenwirkungen, die durch eine Histaminfreisetzung verursacht werden. Es wurden jedoch einige Peptidantagonisten mit niedrigen Histaminfreisetzungseigenschaften beschrieben, wenngleich sie aufgrund der beschränkten Bioverfügbarkeit noch immer über Verabreichungswege mit verzögelter Freisetzung (wie etwa durch subkutane Injektion oder Intranasalspray) verabreicht werden.

**[0005]** In Anbetracht der mit peptidischen GnRH-Antagonisten verbundenen Einschränkungen wurde eine Reihe von nichtpeptidischen Verbindungen vorgeschlagen. Zum Beispiel offenbaren Cho et. al (J. Med. Chem. 41:4190–4195, 1998) Thieno[2,3-b]pyridin-4-one zur Verwendung als GnRH-Rezeptorantagonisten; die US-Patente Nr. 5,780,437 und 5,849,764 lehren substituierte Indole als GnRH-Rezeptorantagonisten (ebenso wie die veröffentlichten PCT-Anmeldungen WO 97/21704, 98/55479, 98/55470, 98/55116, 98/55119, 97/21707, 97/21703 und 97/21435); die veröffentlichte PCT-Anmeldung WO 96/38438 offenbart tricyclische Diazepine als GnRH-Rezeptorantagonisten; die veröffentlichten PCT-Anmeldungen WO 97/14682, 97/14697 und 99/09033 offenbaren Chinolin- und Thienopyridinderivate als GnRH-Antagonisten; die veröffentlichten PCT-Anmeldungen WO 97/44037, 97/44041, 97/44321 und 97/44339 lehren substituierte Chinolin-2-one als GnRH-Rezeptorantagonisten; und die veröffentlichte PCT-Anmeldung WO 99/33831 offenbart bestimmte Phenyl-substituierte kondensierte stickstoffhaltige bicyclische Verbindungen als GnRH-Rezeptorantagonisten. Die PCT-Anmeldung WO 99/51232 offenbart Antagonisten von GnRH mit einer bicyclischen Struktur. N. Cho et al. offenbaren in J. Med. Chem. 1998, 41, 4190–4195 nicht-peptidartige Antagonisten des menschlichen Lutiliberinrezeptors (LHRH-Rezeptors).

**[0006]** Wenngleich bedeutende Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt wurden, besteht noch immer ein Bedarf im Fachgebiet für wirksame kleinmolekulare GnRH-Rezeptorantagonisten. Es besteht auch ein Bedarf für pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche GnRH-Rezeptorantagonisten enthalten, sowie für Verfahren, die sich auf die Verwendung derselben zum Behandeln von beispielsweise mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zuständen bzw. Leiden beziehen. Die vorliegende Erfindung befriedigt diesen Bedarf und ergibt weitere damit zusammenhängende Vorteile.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0007]** Kurz gesagt ist diese Erfindung allgemein auf Gonadotropin-Releasing-Hormon-Rezeptorantagonisten (GnRH-Rezeptorantagonisten) sowie auf Verfahren zur ihrer Herstellung und Verwendung und auf pharmazeutische Zusammensetzungen, welche dieselben enthalten, gerichtet. Genauer gesagt sind die GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung Verbindungen mit der folgenden allgemeinen Struktur (I):



einschließlich der Stereoisomeren und pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, worin Ar, A, B, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> und m wie nachstehend definiert sind.

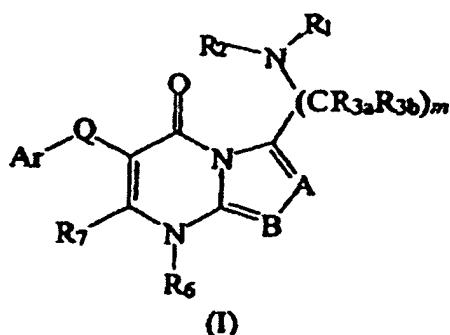
**[0008]** Die GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung sind in einem weiten Bereich von therapeutischen Anwendungen brauchbar und können zum Behandeln einer Vielzahl von mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zuständen bzw. Leiden sowohl bei Männern als auch bei Frauen und bei Säugern im Allgemeinen (in dieser Anmeldung auch als "Subjekt" bezeichnet) verwendet werden. Zum Beispiel gehören zu solchen Zuständen bzw. Leiden eine Endometriose, Uterusfibroide, das Syndrom der polyzystischen Ovarien, Hirsutismus, vorzeitige Pubertät, Gonadensteroid-abhängige Neoplasie wie Krebs der Prostata, der Brust und des Eierstocks, gonadotrope Hypophysenadenome, Schlafapnoe, Reizkolon, das prämenstruelle Syndrom, eine benigne Prostatahypertrophie, Empfängnisverhütung und Unfruchtbarkeit (r. B. assistierte Reproduktionstherapie wie etwa eine in vitro-Fertilisation). Die Verbindungen dieser Erfindung sind auch als Hilfsmittel bei der Behandlung eines Wachstumshormonmangels und des Kleinwuchses und für die Behandlung von systemischem Lupus erythematoses brauchbar. Die Verbindungen sind auch in Kombination mit Androgenen, Östrogenen, Progesteronen und Antiöstrogenen und Antiprogesteronen für die Behandlung von Endometriose, Fibroiden und bei der Empfängnisverhütung sowie in Kombination mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, einem Angiotensin 11-Rezeptorantagonisten oder einem Reninhemmer für die Behandlung von Uterusfibroiden brauchbar. Außerdem können die Verbindungen in Kombination mit Bisphosphonaten und anderen Wirkstoffen für die Behandlung und/oder Verhütung von Störungen des Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels und in Kombination mit Östrogenen, Progesteronen und/oder Androgenen für die Verhütung oder Behandlung von Knochenschwund oder hypogonadalen Symptomen wie Hitzewallungen während der Therapie mit einem GnRH-Antagonisten verwendet werden.

**[0009]** Zu den Verfahren dieser Erfindung gehört das Verabreichen einer wirksamen Menge eines GnRH-Rezeptorantagonisten, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, an einen Säuger, welcher dieses benötigt. Somit werden in noch einer weiteren Ausführungsform pharmazeutische Zusammensetzungen offenbart, die einen oder mehrere GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Verdünnungsmittel enthalten.

**[0010]** Diese und andere Aspekte der Erfindung werden bei der Bezugnahme auf die folgende ausführliche Beschreibung offensichtlich. Zu diesem Zweck werden in dieser Beschreibung verschiedene Angaben gemacht, welche bestimmte Hintergrundinformation, Verfahrensweisen, Verbindungen und/oder Zusammensetzungen ausführlicher beschreiben.

## AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Wie vorstehend erwähnt ist die vorliegende Erfindung allgemein auf Verbindungen gerichtet, die als Gonadotropin-Releasing-Hormon-Rezeptorantagonisten (GnRH-Rezeptorantagonisten) brauchbar sind. Die Verbindungen dieser Erfindung weisen die folgende Struktur (1) auf:



einschließlich der Stereoisomere und pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, worin:

A unabhängig ausgewählt ist aus N oder CR<sub>4</sub>;

B unabhängig ausgewählt ist aus N oder CR<sub>5</sub>;

Q eine direkte Bindung oder -(CR<sub>8a</sub>Rb)-(CR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>)<sub>s</sub>- ist;

m, r und s gleich oder voneinander verschieden sind und ausgewählt sind aus einer ganzen Zahl von 0 bis 6;

Z eine direkte Bindung oder -O-, -S-, -NR<sub>9</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -OSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>O-, -SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO-, -OCO-, -CONR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>CO-, -NR<sub>9</sub>CONR<sub>9a</sub>, -OCONR<sub>9</sub>- oder -NR<sub>9</sub>COO- ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, -C(R<sub>1a</sub>)=(NR<sub>1b</sub>) oder -C(NR<sub>1b</sub>R<sub>1c</sub>)=(NR<sub>1b</sub>) ist;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl ist;

oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring oder einen substituierten heterocyclischen Ring bilden;

R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Arylalkyl, einer heterocyclischen Gruppe, einer heterocyclischen Alkylgruppe, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> oder -COOR<sub>14</sub>;

oder R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3-6-gliedrigen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

oder R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> zusammen =NR<sub>3c</sub> bilden;

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl, substituiertes Alkyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, eine heterocyclische Alkylgruppe, eine substituierte heterocyclische Alkylgruppe, -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>12</sub>, -OR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub> oder -NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ist; oder R<sub>4</sub> und R<sub>1</sub> zusammen mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

oder R<sub>4</sub> und R<sub>3a</sub> zusammen mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Arylalkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Cyano oder Nitro ist;

R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder substituiertes Heteroarylalkyl ist;

R<sub>7</sub> Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl oder Alkylamino ist;

Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl oder substituiertes Heteroaryl ist; und

R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>9a</sub>, R<sub>10a</sub>, R<sub>10b</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> gleich oder voneinander verschieden sind und bei jedem Vorkommen unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, eine heterocyclische Gruppe, eine substituierte heterocyclische Gruppe, eine heterocyclische Alkylgruppe oder substituierte heterocyclische Alkylgruppe bedeuten;

oder R<sub>1a</sub> und R<sub>1b</sub>, R<sub>8a</sub> und R<sub>8b</sub>, R<sub>10a</sub> und R<sub>10b</sub> oder R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> zusammen mit dem Atom oder den Atomen, an welches bzw. welche sie gebunden sind, einen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden.

**[0012]** So wie sie in dieser Anmeldung verwendet werden, haben die vorstehenden Begriffe die folgende Bedeutung:

"Alkyl" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten, nichtcyclischen oder cyclischen, ungesättigten oder gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, der 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, während der Begriff "Niederalkyl" die gleiche Bedeutung wie Alkyl hat, aber 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Zu repräsentativen gesättigten geradkettigen Alkylen gehören Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, während zu gesättigten verzweigten Alkylen Isopropyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Isopentyl gehören. Zu repräsentativen gesättigten cyclischen Alkylen gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, während zu ungesättigten

cyclischen Alkylen Cyclopentenyl und Cyclohexenyl gehören. Cyclische Alkylen werden in dieser Anmeldung auch als "homocyclische Ringe" bezeichnet. Ungesättigte Alkylen enthalten wenigstens eine Doppel- oder Dreifachbindung zwischen benachbarten Kohlenstoffatomen (als "Alkenyl" bzw. "Alkinyl" bezeichnet). Zu repräsentativen geradkettigen und verzweigten Alkenylen gehören Ethylenyl, Propylenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, Isobutylenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Methyl-1-but enyl, 2-Methyl-2-but enyl, 2,3-Dimethyl-2-but enyl, während zu repräsentativen geradkettigen und verzweigten Alkinylen Acetylenyl, Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Methyl-1-butinyl gehören.

**[0013]** "Aryl" bedeutet eine aromatische carbocyclische Komponente wie Phenyl oder Naphthyl.

**[0014]** "Arylalkyl" bedeutet ein Alkyl, bei dem wenigstens ein Alkylwasserstoffatom durch eine Arylkomponente ersetzt ist, wie etwa Benzyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Phenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Phenyl, -CH(Phenyl)<sub>2</sub>.

**[0015]** "Heteroaryl" bedeutet einen aromatischen Heterocyclusring mit 5 bis 10 Gliedern, der wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, aufweist und wenigstens ein Kohlenstoffatom enthält, wozu sowohl mono- als auch bicyclische Ringsysteme gehören. Repräsentative Heteroaryle sind Furyl, Benzofuranyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyrrolyl, Indolyl, Isoindolyl, Azaindolyl, Pyridyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Benzoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl und Chinazolinyl.

**[0016]** "Heteroarylalkyl" bedeutet ein Alkyl, bei dem wenigstens ein Alkylwasserstoffatom durch eine Heteroarylkomponente ersetzt ist, wie etwa -CH<sub>2</sub>Pyridinyl, -CH<sub>2</sub>Pyrimidinyl.

**[0017]** "Heterocyclische Gruppe" (Heterocyclus) (in dieser Anmeldung auch als "heterocyclischer Ring" bezeichnet) bedeutet einen 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder 7- bis 10-gliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, welcher entweder gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist, und welcher 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, und worin die Stickstoff- und Schwefelheteroatome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoffheteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann, einschließlich bicyclischer Ringe, in welchen beliebige der vorstehenden heterocyclischen Gruppen an einen Benzolring kondensiert sind. Die heterocyclische Gruppe kann über ein beliebiges Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein. Zu heterocyclischen Gruppen gehören Heteroaryle wie vorstehend definiert. Somit schließen heterocyclische Gruppen zusätzlich zu den vorstehend aufgeführten Heteroarylen auch Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Hydantoinyl, Valerolactamyl, Oxiranyl, Oxtanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyrananyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl ein.

**[0018]** "Heterocyclische Alkylgruppe" (Heterocycloalkyl) bedeutet ein Alkyl, bei dem wenigstens ein Alkylwasserstoffatom durch eine heterocyclische Gruppe ersetzt ist, wie etwa -CH<sub>2</sub>Morpholinyl.

**[0019]** "Homocyclus" bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten (aber nicht aromatischen) carbocyclischen Ring, der 5–7 Kohlenstoffatome enthält, wie etwa Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclohexen.

**[0020]** Der Begriff "substituiert" bedeutet so, wie er in dieser Anmeldung verwendet wird, beliebige der vorstehenden Gruppen (d. h. Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, einen Homocyclus, eine heterocyclische Gruppe und eine heterocyclische Alkylgruppe), bei denen wenigstens ein Wasserstoffatom durch einen Substituenten ersetzt ist. Im Fall eines Keto-Substituenten ("C=O") sind zwei Wasserstoffatome ersetzt. Wenn eine Substitution vorliegt, gehören zu "Substituenten" im Kontext dieser Erfindung Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroalalkyl, eine heterocyclische Gruppe, eine substituierte heterocyclische Gruppe, eine heterocyclische Alkylgruppe, eine substituierte heterocyclische Alkylgruppe, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -SH, -SOR<sub>a</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>, worin R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> gleich oder voneinander verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, eine heterocyclische Gruppe, eine substituierte heterocyclische Gruppe, eine heterocyclische Alkylgruppe oder substituierte heterocyclische Alkylgruppe bedeuten.

**[0021]** "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

**[0022]** "Halogenalkyl" bedeutet ein Alkyl, bei dem wenigstens ein Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt ist, wie etwa Trifluormethyl.

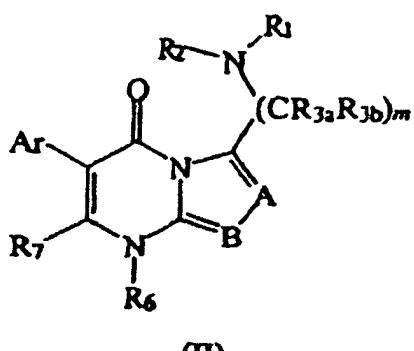
**[0023]** "Alkoxy" bedeutet eine Alkylkomponente, die durch eine Sauerstoffbrücke gebunden ist (d. h. -O-Alkyl) wie etwa Methoxy, Ethoxy.

**[0024]** "Alkylthio" bedeutet eine Alkylkomponente, die über eine Schwefelbrücke gebunden ist (d. h. -S-Alkyl) wie etwa Methylthio, Ethylthio.

**[0025]** "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkylkomponente, die über eine Sulfonylbrücke gebunden ist (d. h. -SO<sub>2</sub>-Alkyl) wie etwa Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl.

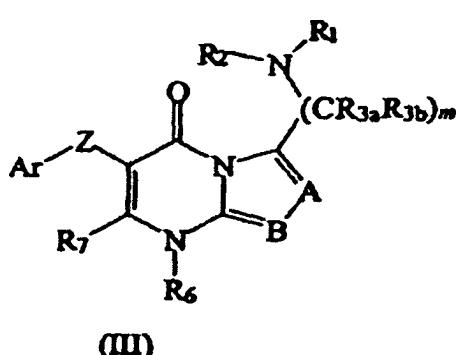
**[0026]** "Alkylamino" und "Dialkylamino" bedeuten eine oder zwei Alkylkomponenten, die über eine Stickstoffbrücke gebunden sind (d. h. -N-Alkyl) wie etwa Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino.

**[0027]** In einer Ausführungsform dieser Erfindung ist Q eine direkte Bindung und zu repräsentativen GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung gehören Verbindungen mit der folgenden Struktur (II):

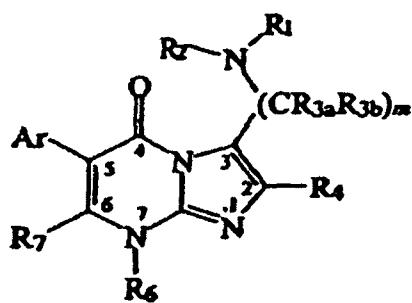


**[0028]** In einer weiteren Ausführungsform der Struktur (II) ist Ar Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl.

**[0029]** In einer weiteren Ausführungsform ist Q -(CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>)<sub>r</sub>-Z-(CR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>)<sub>s</sub>-, r und s sind beide 0 und zu repräsentativen GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung gehören Verbindungen mit der folgenden Struktur (III):

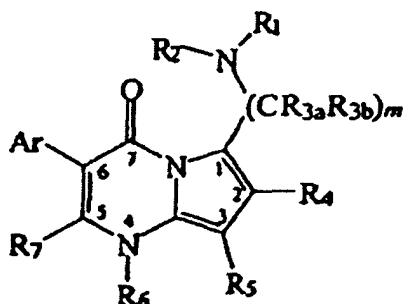


**[0030]** In einer weiteren Ausführungsform der Strukturen (II) ist A CR und ist B N, wie es durch die folgenden Strukturen (IV) wiedergegeben wird:



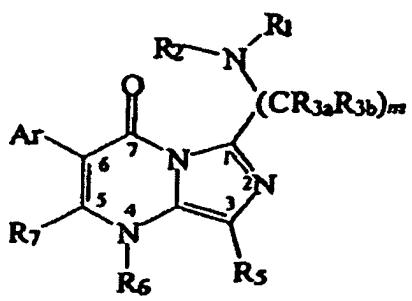
(IV)

[0031] Entsprechend ist in einer weiteren Ausführungsform der Strukturen (II) A CR<sub>4</sub> und B CR<sub>5</sub>, wie es durch die folgende Struktur (V) wiedergegeben wird:

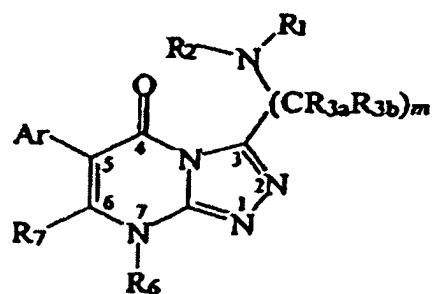


(V)

[0032] In noch weiteren Ausführungsformen der Struktur (II) ist A N und ist B R<sub>5</sub> oder sind sowohl A als auch B N, wie es durch die folgenden Strukturen (VI) bzw. (VII) wiedergegeben wird.

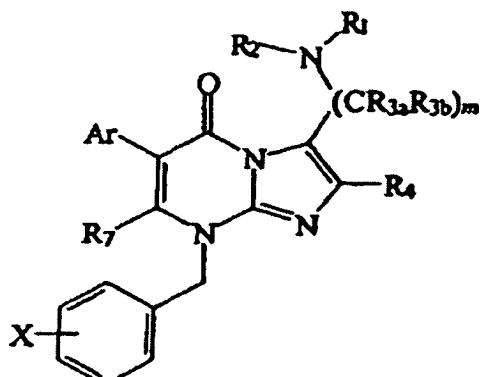


(VI)

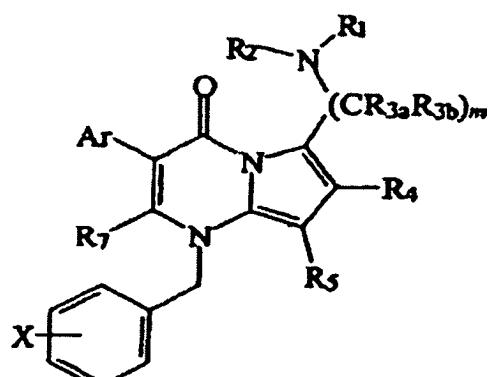


(VII)

[0033] In noch weiteren Ausführungsformen der Struktur (I) dieser Erfindung ist Q eine direkte Bindung, ist R<sub>6</sub> Benzyl (substituiert oder unsubstituiert), ist A CR<sub>4</sub> und ist B N oder CR<sub>5</sub>, wie es durch die folgenden Strukturen (VIII) bzw. (IX) wiedergegeben wird (worin X einen oder mehrere optionale Substituenten wie vorstehend definiert bedeutet):

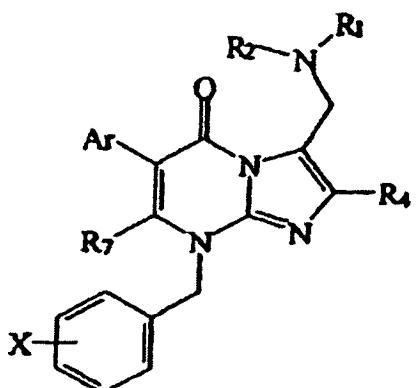


(VIII)

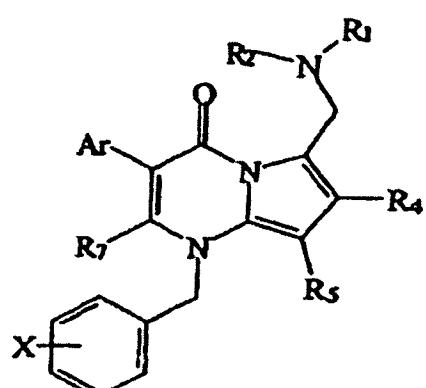


(IX)

**[0034]** In einer spezielleren Ausführungsform der Strukturen (VIII) und (IX) ist m 1 und sind sowohl R<sub>3a</sub> als auch R<sub>3b</sub> Wasserstoff, wie es durch die folgenden Strukturen (X) und (XI) wiedergegeben wird:

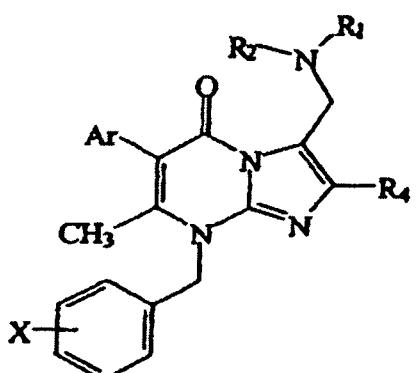


(X)

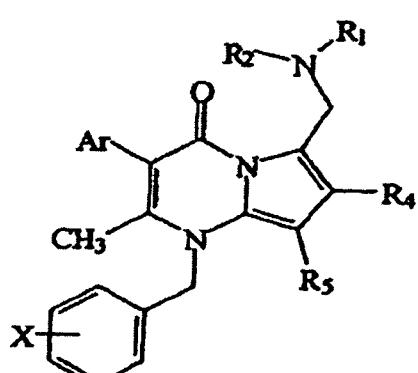


(XI)

**[0035]** In noch spezielleren Ausführungsformen ist R<sub>7</sub> in den Strukturen (X) und (XI) Methyl, wie es durch die folgenden Strukturen (XII) bzw. (XIII) wiedergegeben wird:



(XII)

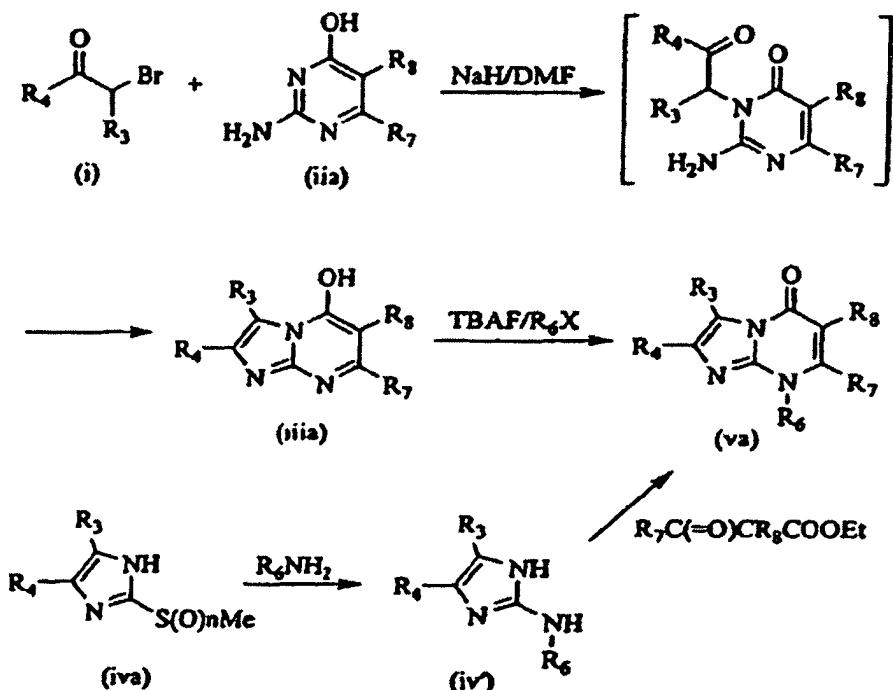


(XIII)

**[0036]** Zu einer Klasse von repräsentativen Verbindungen mit den Strukturen (XII) oder (XIII) gehören diejenigen Verbindungen, bei denen Ar Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl wie etwa substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl ist.

**[0037]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch bekannte organische Synthesemethoden hergestellt werden, einschließlich der Verfahren, die in den Beispielen ausführlicher beschrieben sind. Im Allgemeinen können jedoch die Verbindungen der vorstehenden Struktur (I) durch die folgenden Reaktionsschemata hergestellt werden. Speziell können Verbindungen, bei denen A CR<sub>4</sub> ist und B N ist, durch Reaktionsschema A hergestellt werden, Verbindungen, bei denen A CR<sub>4</sub> ist und B CR<sub>5</sub> ist, können durch Reaktionsschema B hergestellt werden, Verbindungen, bei denen A N ist und B CR<sub>5</sub> ist, können durch Reaktionsschema C hergestellt werden, und Verbindungen, bei denen A N ist und B N ist, können durch Reaktionsschema D hergestellt werden. Alle Substituenten in den folgenden Reaktionsschemata sind wie vorstehend definiert, sofern nichts anderes angegeben ist. Zu diesem Zweck sind R<sub>3</sub> und R<sub>8</sub> in den folgenden Reaktionsschemata gleich oder voneinander verschieden und unabhängig voneinander Wasserstoff, ein Substituent wie vorstehend definiert, oder die Komponente -Q-Ar.

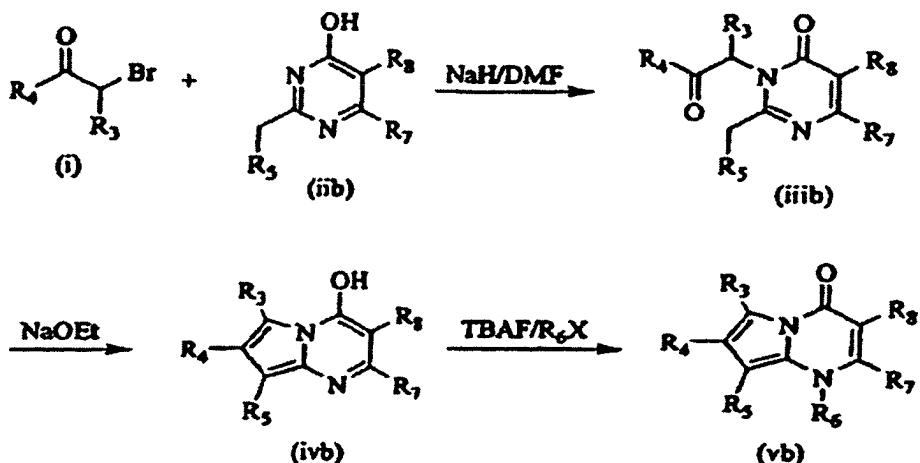
## Reaktionsschema A



**[0038]** Eine Cyclisierung von  $\alpha$ -Bromcarbonyl oder  $\alpha$ -Bromcarboxylat (i) mit 2-Aminopyrimid-4-on (iiia) in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Tetrabutylammoniumfluorid, Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie DME, Dimethylformamid, Ethanol bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 12–24 Stunden ergibt das Imidazolo[1,2-a]pyrimidon (iiia). Die Verbindung (iiia) kann durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base wie TBAF, Natriumhydrid oder Silberoxid in einem inerten Lösungsmittel wie DME, THF oder DMF bei einer Temperatur von 0–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden modifiziert werden, wobei das 7-alkylierte Imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (va) erhalten wird.

**[0039]** Alternativ kann das Imidazolopyrimidon (va) aus Imidazol (iva) synthetisiert werden. Die Reaktion von Verbindung (iva) mit einem primären Amin mit oder ohne ein Lösungsmittel wie DMF, DMSO, Toluol oder Glycol bei einer Temperatur von 25–180°C während eines Zeitraums von 2–24 Stunden ergibt das 2-Aminoimidazol (iv'), welches mit einem Acetoacetatderivat in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Ethanol oder DMF bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 2–24 Stunden reagiert und die gewünschte Verbindung (va) ergibt.

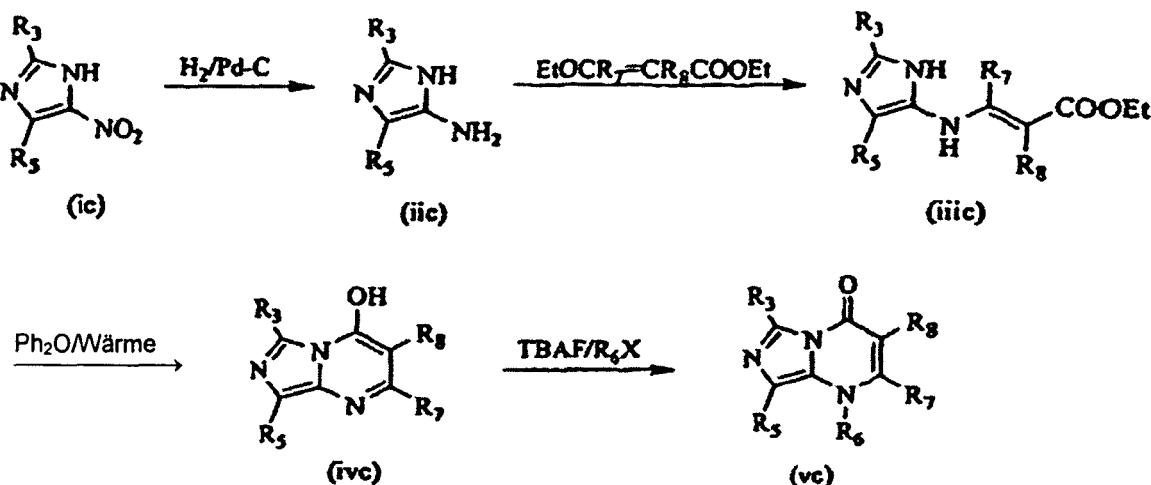
## Reaktionsschema B



**[0040]** Die Reaktion von  $\alpha$ -Bromcarbonyl (i) mit 4-Hydroxypyridin (iib) in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, TRAF oder Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie DMF, THF oder Ethanol bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das N-alkylierte Pyrimidon (iiib). Die

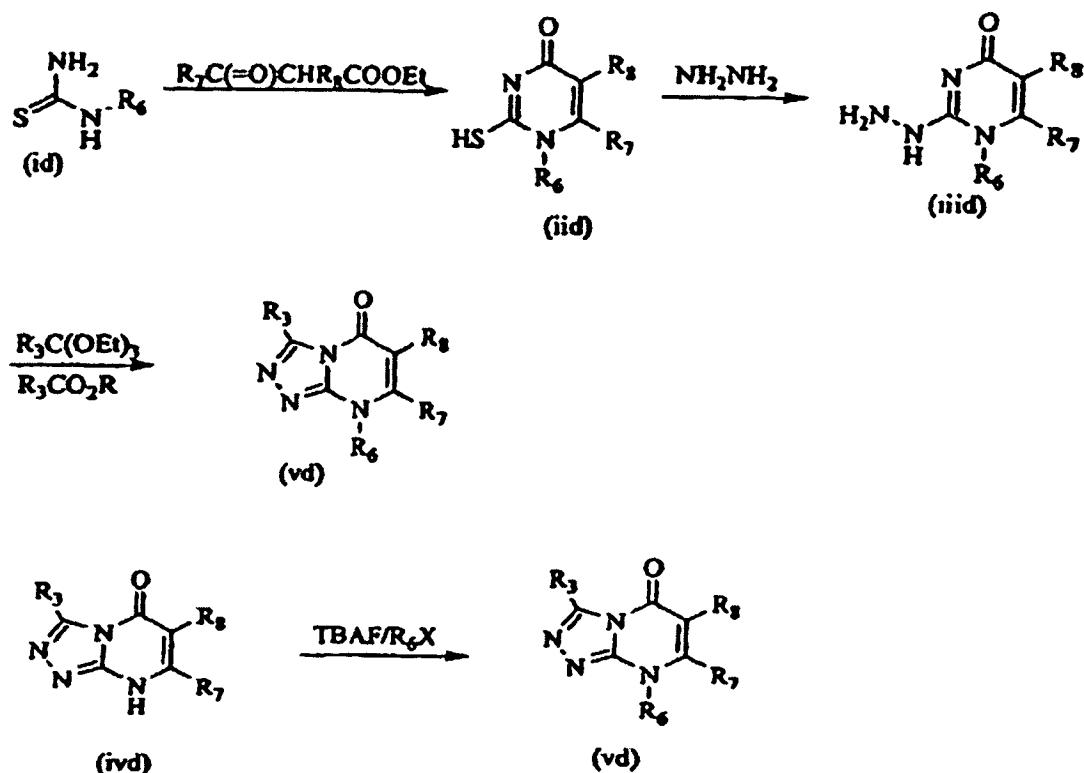
Verbindung (iiib) kann in Gegenwart einer Base wie Natriummethoxid, Natriummethoxid oder Kalium-t-butoxid in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol, THF oder DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 0,5 bis 16 Stunden cyclisiert werden und ergibt das Pyrrolo[1,2-a]pyrimidon (ivb). Die Alkylierung der Verbindung (ivb) kann mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, TBAF oder Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden durchgeführt werden und ergibt die alkulierte Verbindung (vb).

Reaktionsschema C



**[0041]** Die Reduktion des 4-Nitroimidazols (ic) mit einer durch einen Katalysator wie Palladium auf Kohlenstoff unter einer Wasserstoffatmosphäre katalysierten Hydrierung in einem Lösungsmittel wie Methanol, Essigsäure oder Ethylacetat bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das 4-Aminimidazol (iic). Die Reaktion der Verbindung (iic) mit Beta-Ethoxyacrylat in einem Lösungsmittel wie Benzol oder Methanol mit oder ohne einen Katalysator wie Toluolsulfonsäure bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das Enamin (iiic). Wenn die Verbindung (iiic) in einem Lösungsmittel wie Phenylether während eines Zeitraums von 0,25 bis 2 Stunden auf eine Temperatur von 200–280°C erhitzt wird, wird das cyclisierte Produkt (ivc) erhalten. Die Verbindung (ivc) kann durch Alkylierung in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, TRAF oder Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie THF, DME oder DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden modifiziert werden, wobei die Verbindung (vc) erhalten wird.

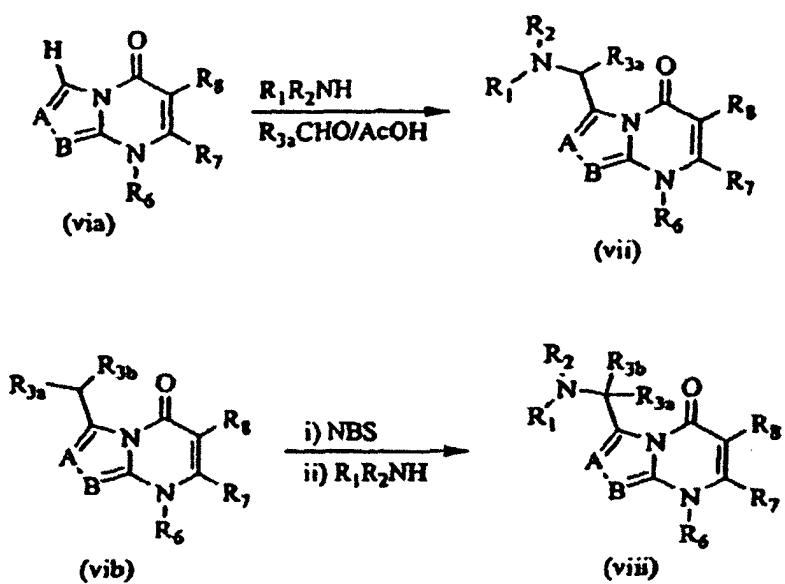
## Reaktionsschema D



**[0042]** Die Cyclisierung von Thioharnstoff (id) mit einem Acetoacetatderivat in Gegenwart einer Base wie Natriummethoxid oder Kalium-t-butoxid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 2–24 Stunden ergibt das Pyrimidon (iid) als eines der zwei Isomere. Die Reaktion der Verbindung (iid) mit Hydrazin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol oder Wasser bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Hydrazino-pyrimidin (iiid), welches bei einer Behandlung mit Triethoxyalkan oder einem Carbonsäurederivat bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 2–24 Stunden cyclisiert wird, wobei das 1,2,4-Triazolo[1,2-a]pyrimidon (vd) erhalten wird.

**[0043]** Alternativ kann die Verbindung (vd) durch Alkylierung der Verbindung (ivd) mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, TRAF, Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden erhalten werden.

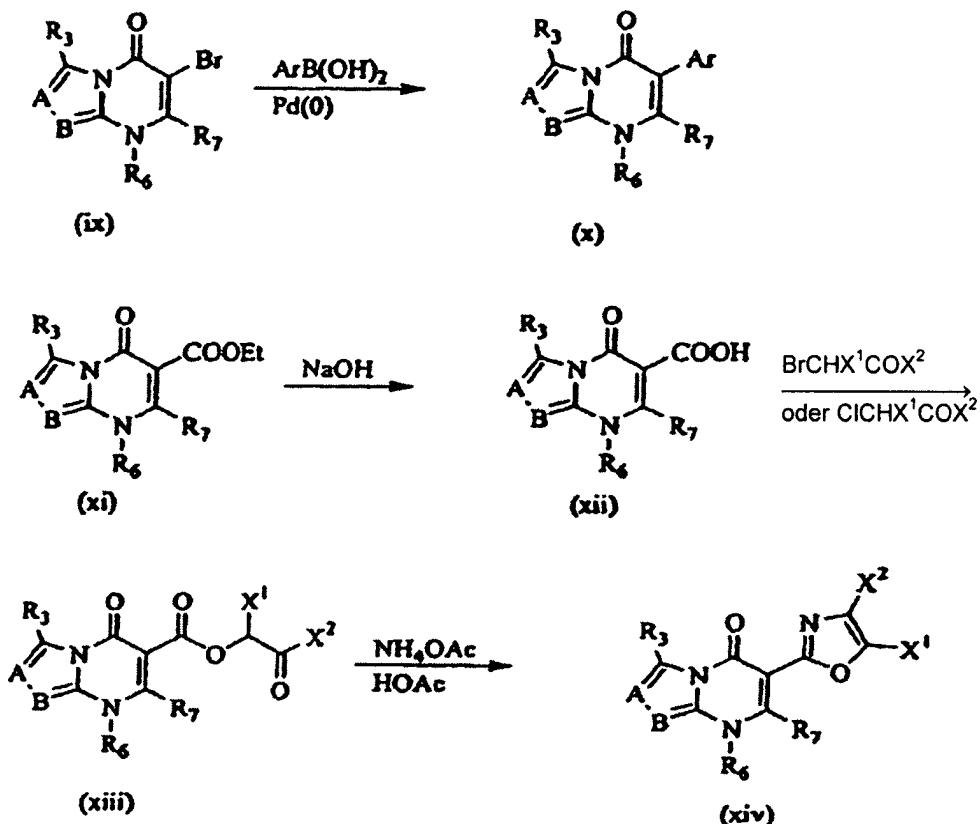
## Reaktionsschema E



**[0044]** Die Aminoverbindung (vii) kann durch Behandlung des Ausgangsmaterials (via) mit einem sekundären Amin und einem Aldehyd wie etwa Formaldehyd oder Acetaldehyd in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder Essigsäure bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden hergestellt werden.

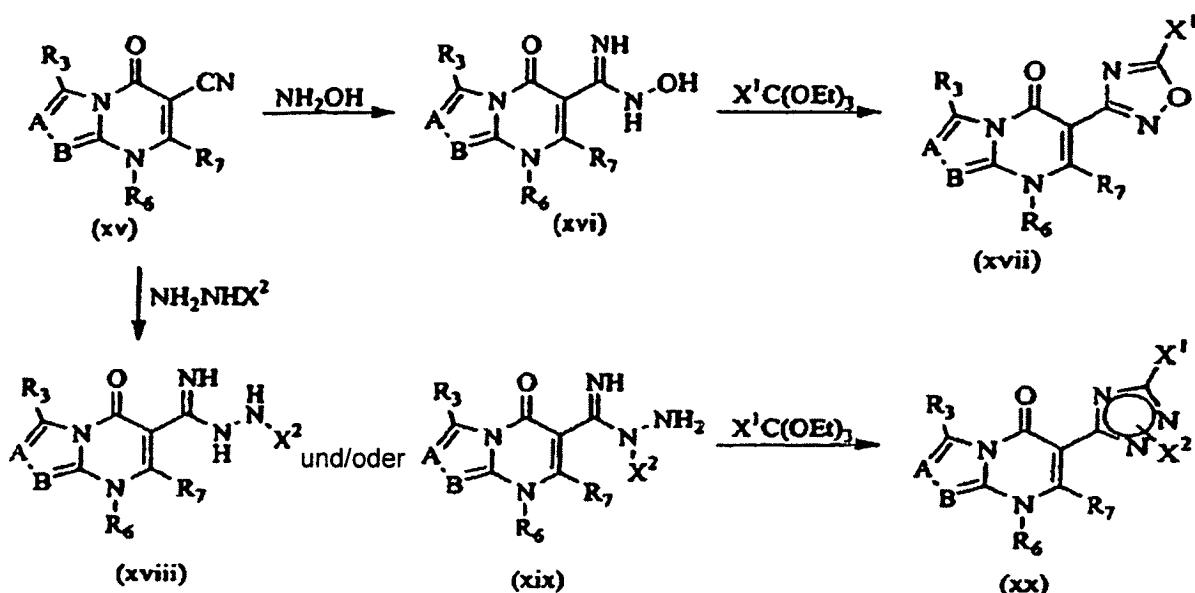
**[0045]** Das Pyrimidon (vib) kann durch Behandlung mit einem Halogenierungsreagenz wie N-Bromsuccinimid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrachlormethan oder DMF bei einer Temperatur von 50–100°C während eines Zeitraums von 2–16 Stunden modifiziert werden, wobei eine Halogenidverbindung erhalten wird, welche mit einem primären oder sekundären Amin mit oder ohne eine Aminbase wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin in einem inerten Lösungsmittel wie Chloroform, Tetrachlormethan oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 25–80°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden reagiert, wobei das Aminoanaloge (vii) erhalten wird.

Reaktionsschema F



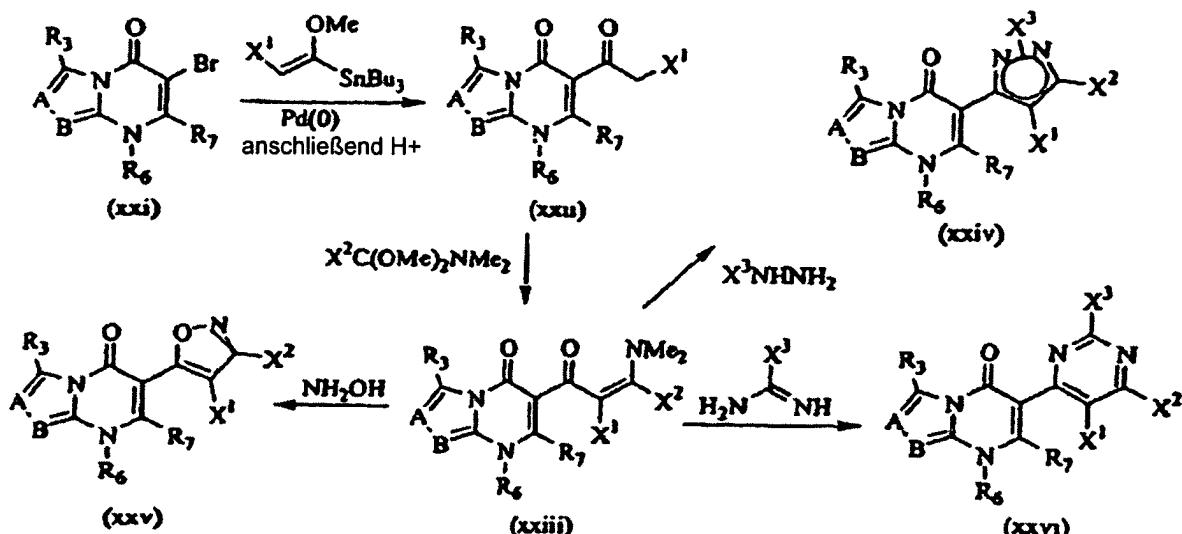
**[0046]** Das Brompyrimidon (ix) kann in die entsprechende Aryl- (Ar = Phenyl oder substituiertes Phenyl) oder Heteroaryl- (heterocyclischer aromatischer Ring mit oder ohne Substituenten) Verbindung (x) durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion von Verbindung (ix) mit einer Organoboronsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Cäsiumfluorid oder Natriumacetat in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Ethanol, Wasser oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–72 Stunden umgewandelt werden. Alternativ kann eine Heteroarylverbindung wie das Oxazol (xiv) durch eine Cyclisierung eines Esters (xiii) mit einer Ammoniumkomponente wie Ammoniumacetat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Essigsäure bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden hergestellt werden. Der Ester (xiii) kann durch die Alkylierung einer Säure (xii) mit einem alpha-Bromketon in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel wie DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden synthetisiert werden (worin  $X^1$  und  $X^2$  Substituenten wie in dieser Anmeldung definiert sind).

## Reaktionsschema G



**[0047]** Die Cyanoverbindung (xv) kann in die entsprechenden Heteroarylanaologe wie Oxodiazol oder Triazol umgewandelt werden. Eine Reaktion der Verbindung (xv) mit Hydroxylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Wasser, Dioxan oder dem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das N-Hydroxylamidin (xvi), welches mit Triethoxyalkan mit oder ohne ein Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder eine geeignete Carbonsäure bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden behandelt wird, wobei das 1,2,3-Oxodiazol (xvii) erhalten wird (worin X<sup>1</sup> ein Substituent wie in dieser Anmeldung definiert ist). Eine Reaktion von (xv) mit Hydrazin, einschließlich Alkylhydrazin und Arylhydrazin, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan, Wasser oder einem Gemisch davon während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt N-Aminoimidin (xviii) oder (xix) (worin X<sup>1</sup> ein Substituent wie in dieser Anmeldung definiert ist), welches durch Reaktion mit Triethoxyalkan (worin X<sup>2</sup> ein Substituent wie in dieser Anmeldung definiert ist) mit oder ohne ein Lösungsmittel wie Dioxan, Ethanol, Toluol oder eine geeignete Carbonsäure bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden umgewandelt wird.

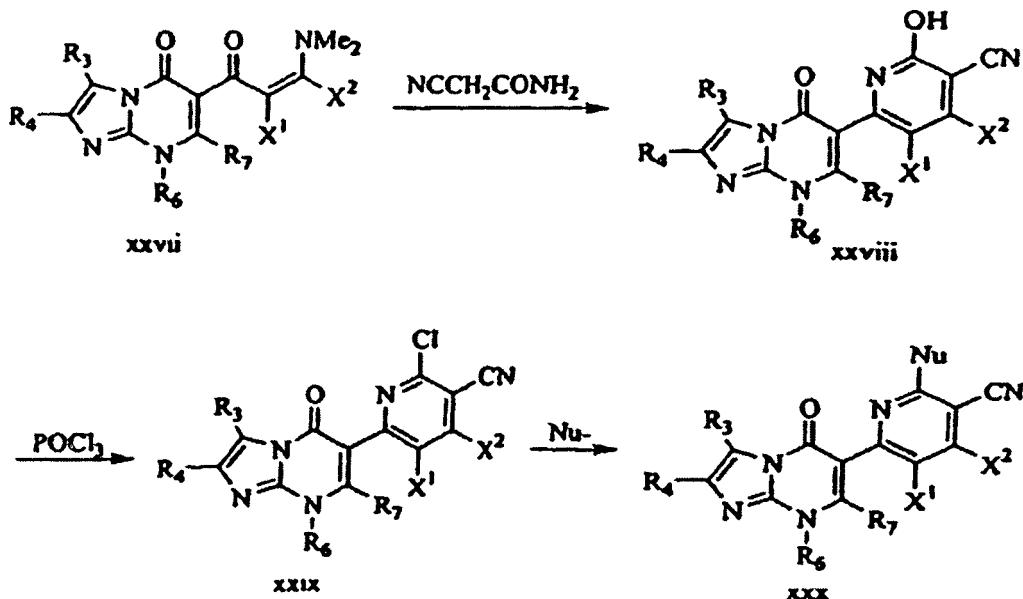
## Reaktionsschema H



**[0048]** Das Brompyrimidon (xxi) kann durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einem Vinylzinn in einem Lösungsmittel wie THF, Toluol oder DMF bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden modifiziert werden, wobei das Keton (xxii) erhalten wird (worin X<sup>1</sup> ein Substituent ist). Eine Kondensation des Ketons (xxii) mit Triethoxyalkan oder Dimethoxydimethylaminoalkan mit oder ohne ein Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan oder DMF bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von

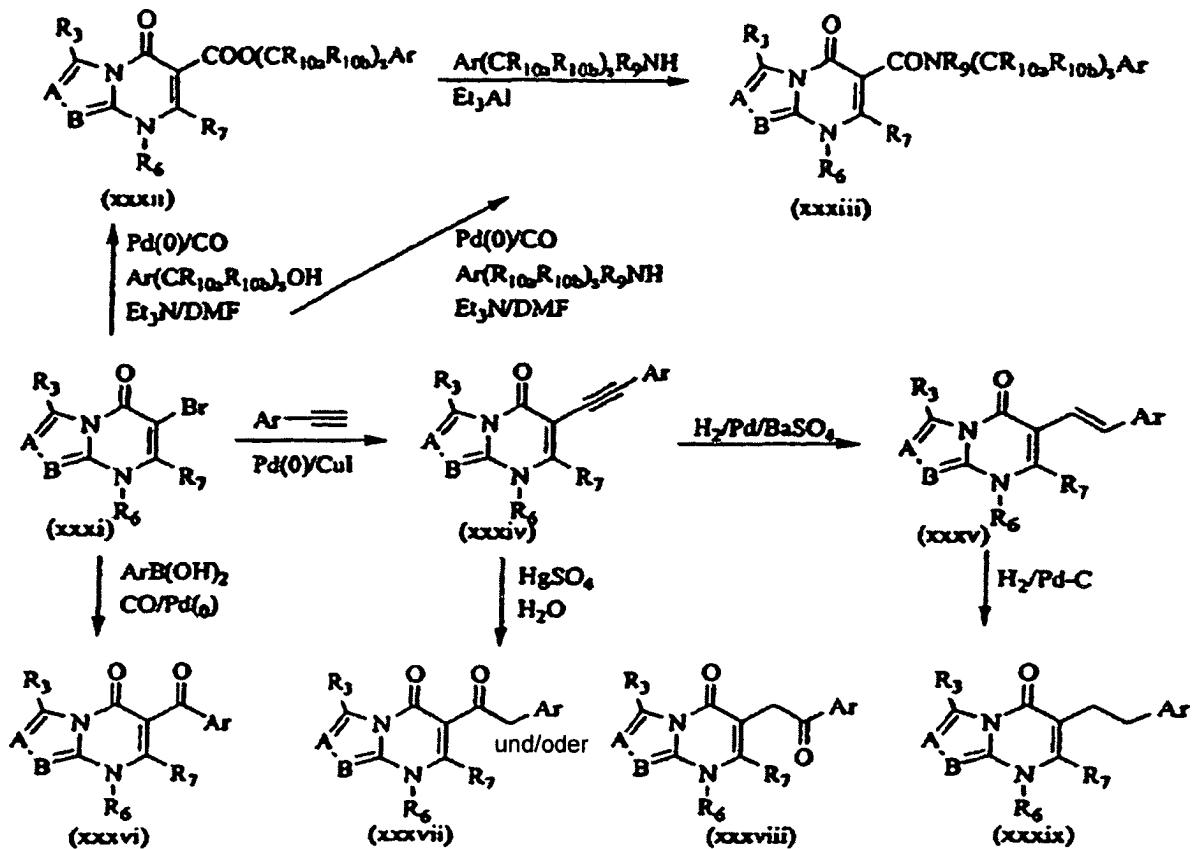
1–24 Stunden ergibt das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton (xxiii) (worin  $X^2$  ein Substituent ist). Eine Cyclisierung der Verbindung (xxiii) mit Hydrazin einschließlich Alkylhydrazin und Arylhydrazin in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan, Wasser oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt Pyrazol (xxiv) (worin  $X^3$  ein Substituent ist). Eine Cyclisierung der Verbindung (xxiii) mit Hydroxylamin in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan, Wasser oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt Isoxazol (xxv). Eine Cyclisierung der Verbindung (xxiii) mit Amidin, Harnstoff, Thioharnstoff oder Guanidin in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan, Wasser oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt Pyrimidin (xxvi) (worin  $X^3$  ein Substituent ist).

Reaktionsschema I



**[0049]** Eine Cyclisierung der Verbindung (xxvii) (worin  $X^1$  und  $X^2$  Substituenten sind) mit Cyanoacetamid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butoxid, Natriummethoxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Ethanol, DMF bei einer Temperatur von 50–150°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Pyridon (xxviii). Verbindung (xxviii) kann in das entsprechende Chlorid (xxix) durch Reaktion mit  $POCl_3$  mit oder ohne ein Lösungsmittel wie Acetonitril oder Toluol bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden umgewandelt werden. Verbindung (xxix) kann durch Reaktion mit einer Reihe von Nukleophilen ("Nu") wie Mono- oder Dialkylamin, Alkoxid, Thiol oder einem Kohlenstoffnukleophil modifiziert werden, wobei Verbindung (xxx) erhalten wird.

## Reaktionsschema J



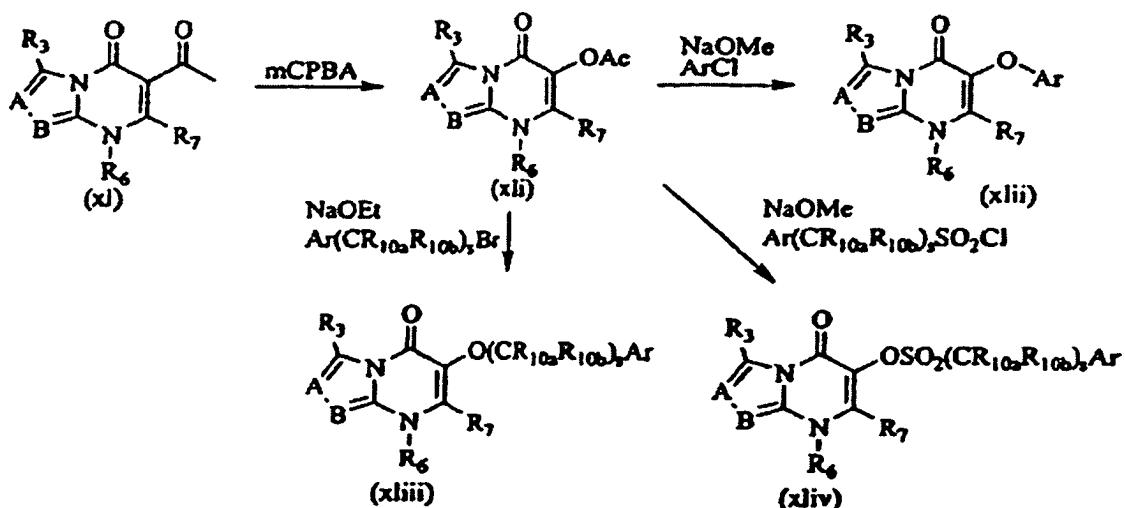
**[0050]** Die Bromverbindung (xxxi) (siehe Reaktionsschema H) kann durch verschiedene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen in die entsprechenden Kohlenstoffanaloge umgewandelt werden. Eine Palladium-katalysierte Reaktion von Verbindung (xxxi) mit Kohlenmonoxid in Gegenwart eines Alkohols in einem Lösungsmittel wie Alkohol oder DMF bei einer Temperatur von 25–60°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt den Ester (xxxii). Eine Reaktion des Esters (xxxii) mit einem primären oder sekundären Amin und Triethylaluminium in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Toluol bei einer Temperatur von 0–100°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das Amid (xxxii').

**[0051]** Eine Palladium-katalysierte Kupplung von Verbindung (xxxi) mit Arylacetylen in Gegenwart von CuI und einer Base wie Triethylamin in einem Lösungsmittel wie Triethylamin, Dioxan oder DMF bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das Alkin (xxxiv). Eine durch Palladium/BaSO<sub>4</sub> katalysierte selektive Hydrierung des Alkins (xxxiv) unter Wasserstoffatmosphäre in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethylacetat oder DMF bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Alken (xxxv). Eine weitere Reduktion mit einem Katalysator wie Palladium auf Kohlenstoff unter Wasserstoffatmosphäre in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Ethylacetat bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das entsprechende Alkan (xxxix).

**[0052]** Eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung der Verbindung (xxxi) mit einer Arylboronsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Cäsiumfluorid in der Kohlenmonoxidatmosphäre in einem Lösungsmittel wie Benzol, Ethanol, Wasser, DME oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Keton (xxxvi).

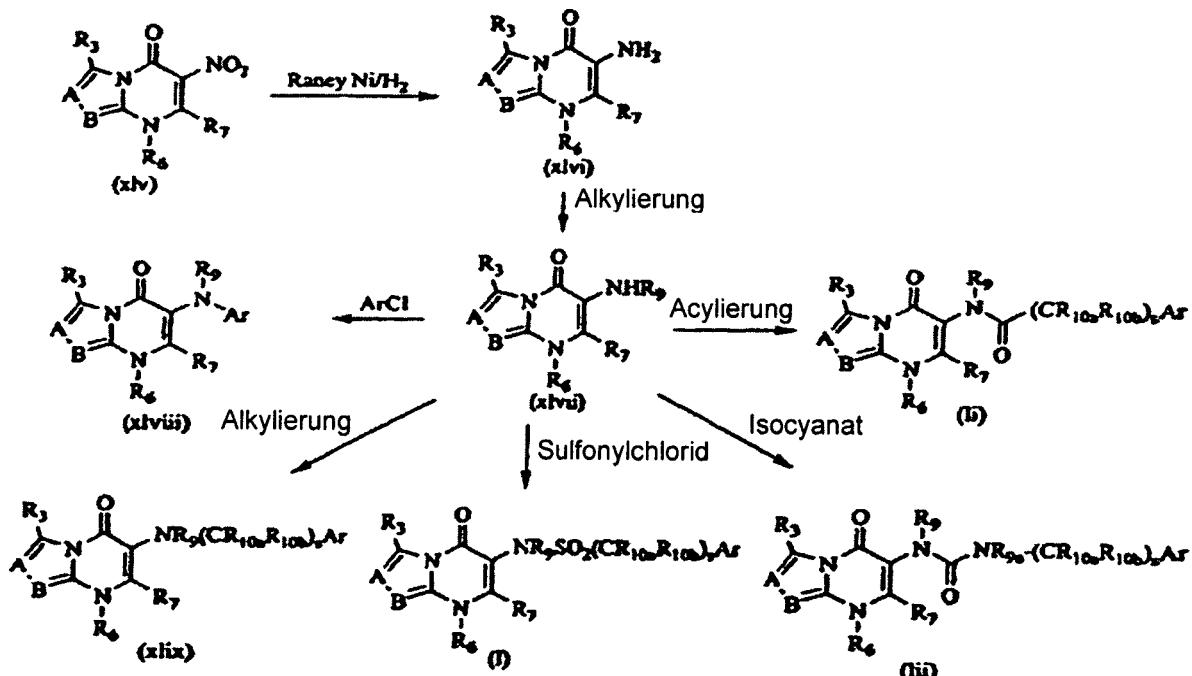
**[0053]** Eine Reaktion des Alkins (xxxiv) mit HgSO<sub>4</sub> in Wasser bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das entsprechende Keton (xxxvii) und/oder (xxxviii).

## Reaktionsschema K



**[0054]** Eine Oxidation des Ketons (xli) mit m-Chlorperoxybenzoësäure in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Chloroform bei einer Temperatur von 0–60°C während eines Zeitraums von 1–72 Stunden ergibt den Ester (xli). Eine Reaktion der Verbindung (xli) mit einem reaktiven Arylhalogenid wie substituiertem oder unsubstituiertem Fluorinen, 2- oder 4-Chlorpyridin oder 2- oder 4-Chlorpyrimidin in Gegenwart einer Base wie Natriummethoxid oder Kalium-t-Butoxid in einem inerten Lösungsmittel wie THF, DME oder DMF bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt die Aryloxyverbindung (xliii). Eine Alkylierung der Verbindung (xli) mit einem Arylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base wie Natriummethoxid oder Kaliumhydroxid in einem Lösungsmittel wie THF, DMF oder DMSO bei einer Temperatur während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt die entsprechende Alkoxyverbindung (xliii). Die Behandlung des Esters (xli) mit einer Base wie Natriummethoxid in einem Lösungsmittel wie THF oder DMF bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 0,5 bis 2 Stunden, gefolgt von einem Sulfonylchlorid bei einer Temperatur von 0–60°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das Sulfonat (xiv).

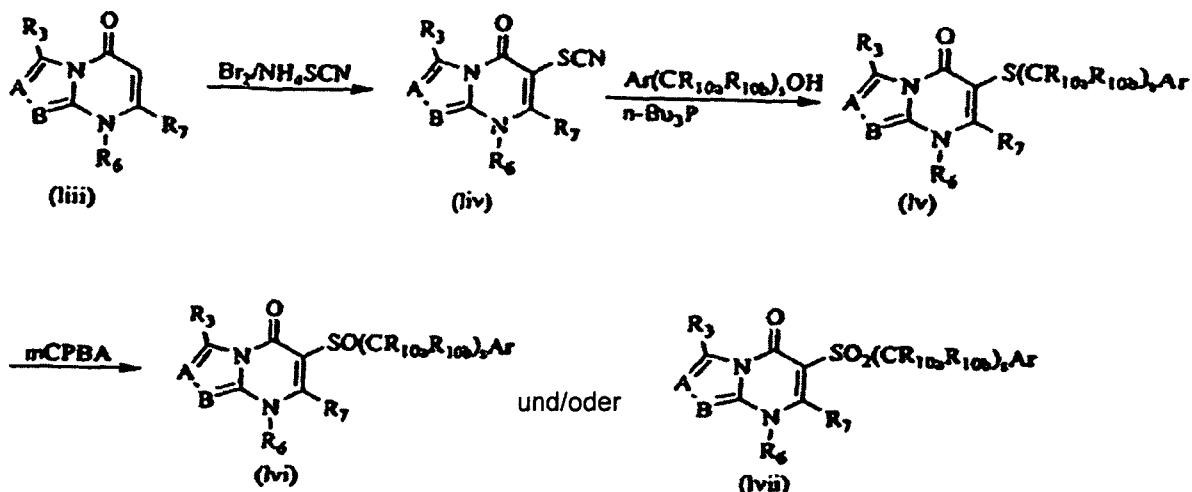
## Reaktionsschema L



**[0055]** Die Nitroverbindung (xlv) kann durch 1) Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Ethylacetat bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 1–24 Stunden; 2) chemische Reduktion wie SnCl<sub>2</sub> in einem Lösungsmittel wie Wasser bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden zu dem entsprechenden Amin (xlii) reduziert werden.

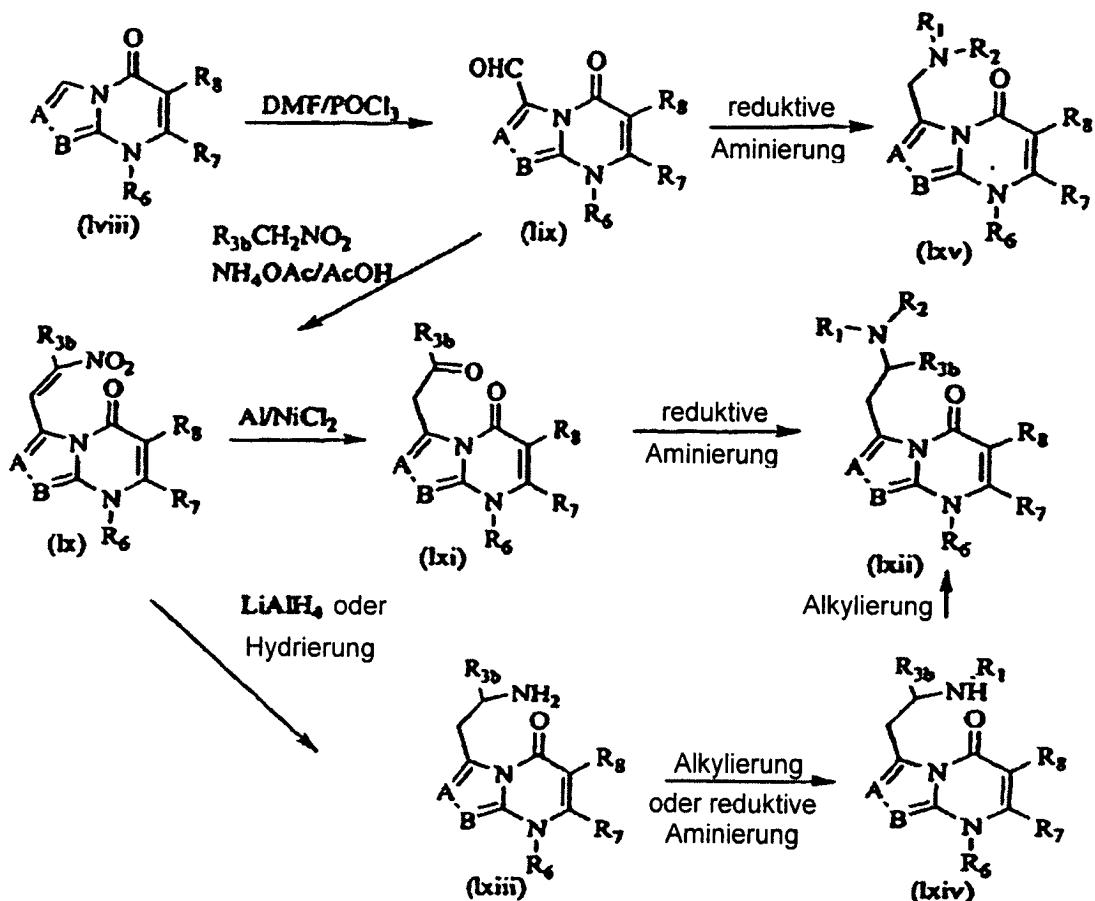
werden. Das Amin (xlv) kann mit 1) einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Natriummethoxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, Ethanol oder Chloroform bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden; 2) einem Aldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumcyanoborhydrid in einem Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 25–80°C während eines Zeitraums von 1–72 Stunden alkyliert werden, wobei die Verbindung (xlvii) erhalten wird. Eine Reaktion des primären ( $R^9=N$ ) oder sekundären Amins (xlvii) mit einem reaktiven Arylchlorid wie Chlornitrobenzol, Chlorpyridin oder Chlorpyrimidin mit oder ohne eine Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Natriumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF, DMF oder Dioxan bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt die Arylaminoverbindung (xlviii). Eine weitere Alkylierung von (xlvii) mit einem Arylalkylhalogenid mit oder ohne eine Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Natriumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, THF oder DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt die Aminoverbindung (xlxi). Eine Reaktion der Aminoverbindung (xlvii) mit Sulfonylchlorid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Pyridin oder Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform oder Benzol bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Sulfonamid (I). Eine Acylierung des Amins (xlvii) mit 1) einem Säurechlorid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Pyridin oder Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan, THF oder DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 1–16 Stunden; 2) einer Carbonsäure mit einem Kupplungsreagenz wie DCC oder EDC in einem geeigneten Lösungsmittel wie Chloroform oder DMF während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt das entsprechende Amid (II). Eine Reaktion des Amins (xlvii) mit einem Isocyanat in einem Lösungsmittel wie Benzol, Chloroform oder Dioxan bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt die Harnstoffverbindung (III).

Reaktionsschema M



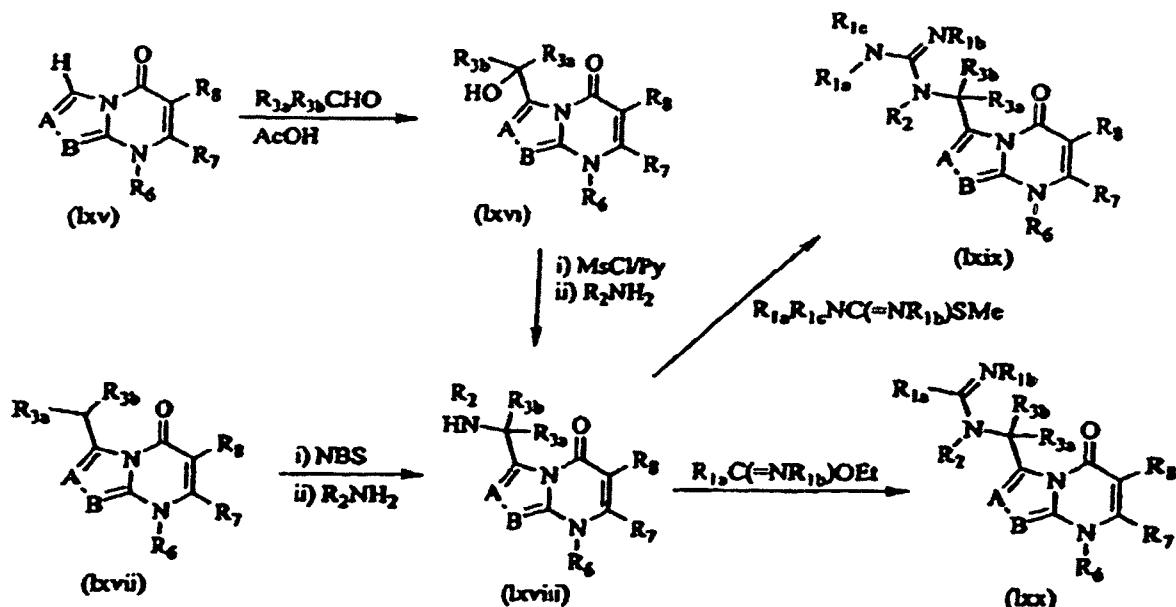
**[0056]** Eine Behandlung der Verbindung (III) mit Brom in Gegenwart von Ammoniumthioisocyanat oder Kaliumthiocyanat in einem Lösungsmittel wie Essigsäure, Chloroform oder Ethanol bei einer Temperatur von 0–80°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Thioisocyanat (IV). Eine Alkylierung der Verbindung (IV) mit einem Alkohol in Gegenwart von Tributylphosphin in einem Lösungsmittel wie Benzol, Chloroform oder Dioxan bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Sulfid (V). Eine Oxidation des Sulfids (V) mit einem Oxidationsreagenz wie mCPBA oder Wasserstoffperoxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Ethanol, Wasser oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 0–60°C während eines Zeitraums von 1–48 Stunden ergibt das entsprechende Sulfoxid (VI) und Sulfon (VII).

## Reaktionsschema N



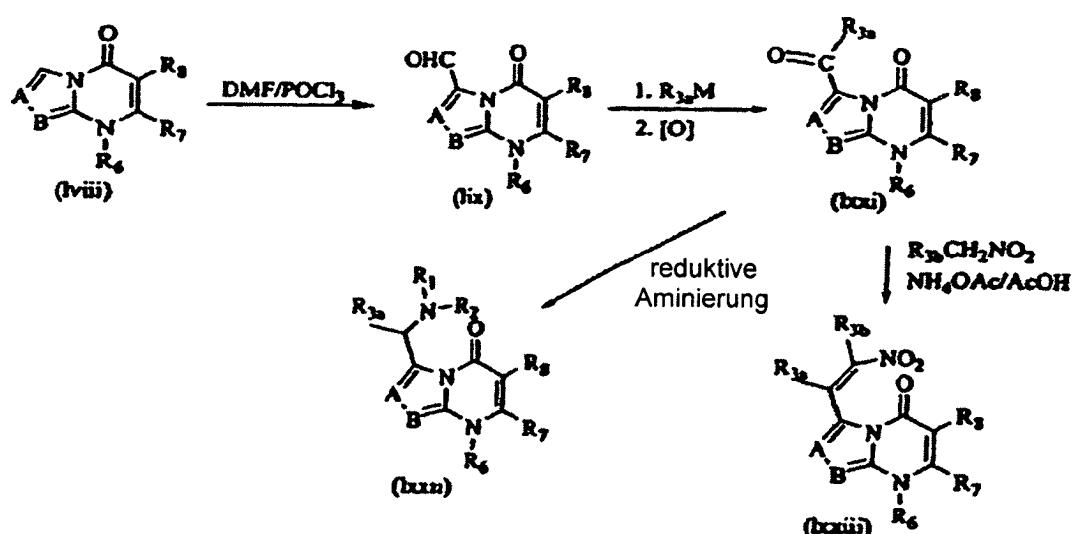
**[0057]** Verbindung (Iviii) kann durch Reaktion mit  $\text{POCl}_3$  und  $\text{DMF}$  bei einer Temperatur von  $0\text{--}120^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–24 Stunden in den entsprechenden Aldehyd (Ix) umgewandelt werden. Eine reduktive Aminierung des Aldehyds (Ix) mit einem primären oder sekundären Amin in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan, THF oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von  $0\text{--}80^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Amin (Ixv). Eine Kondensation des Aldehyds (Ix) mit Nitroalkan in Gegenwart einer Base wie Ammoniumacetat in einem Lösungsmittel wie Essigsäure bei einer Temperatur von  $40\text{--}100^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Nitroolefin (Ix), welches mit einem Reduktionsmittel wie Aluminium in Gegenwart eines Katalysators wie Nickelchlorid in einem Lösungsmittel wie DMF, THF oder Ethanol bei einer Temperatur von  $25\text{--}100^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–24 Stunden zu der entsprechenden Carbonylverbindung (Ixii) reduziert werden kann. Eine reduktive Aminierung von Carbonyl (Ixii) mit einem Amin und einem Reduktionsmittel wie Natriumcyanoborhydrid in einem Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von  $0\text{--}80^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–16 Stunden ergibt die Aminoverbindung (Ixiii). Alternativ kann das Nitroolefin (Ix) unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ether oder THF bei einer Temperatur von  $0\text{--}80^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–16 Stunden oder durch Hydrierung mit einem Katalysator wie Palladium auf Kohlenstoff unter einer Wasserstoffatmosphäre in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethylacetat bei Raumtemperatur während eines Zeitraums von 1–16 Stunden zu dem entsprechenden Amin (Ixiii) reduziert werden. Das Amin (Ixiii) kann durch 1) Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Ethylacetat bei einer Temperatur von  $0\text{--}80^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–16 Stunden; oder 2) reduktive Aminierung mit einem Aldehyd und einem Reduktionsmittel wie Natriumcyanoborhydrid in einem Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von  $0\text{--}80^\circ\text{C}$  während eines Zeitraums von 1–16 Stunden in das sekundäre Amin (Ixiv) oder tertiäre Amin (Ixii) umgewandelt werden.

## Reaktionsschema O



**[0058]** Verbindung (I) kann durch Reaktion mit einem Aldehyd mit oder ohne einen Säurekatalysator wie Chlorwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder Essigsäure bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden in den entsprechenden Alkohol (Ixvi) umgewandelt werden. Alternativ kann der Alkohol (Ixvi) gebildet werden durch zunächst Kondensation einer geeigneten Säure oder eines geeigneten Säurechlorids mit dem Ausgangsmaterial (I), um ein Keton zu erhalten, gefolgt von einer Reaktion mit einem Grignard- oder Organolithiumreagenz. Der Alkohol (Ixvi) kann weiterhin zu dem entsprechenden Amin (Ixvii) modifiziert werden durch Reaktion zunächst mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Base wie Pyridin, Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform oder Pyridin bei einer Temperatur von 25–60°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden, gefolgt von einer Reaktion mit Ammonium oder einem primären Amin. Alternativ ergibt die Bromierung der Verbindung (Ixvii) mit einem Bromierungsreagens wie N-Succinimid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff oder DMF bei einer Temperatur von 25–100°C während eines Zeitraums von 2–16 Stunden das entsprechende Bromid (Ixvii), welches mit einem Amin reagiert, wobei die Aminoverbindung (Ixviii) erhalten wird. Die Aminoverbindung (Ixviii) kann durch Reaktion mit einem S-Methylthioharnstoff in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, THF, Ethanol oder Acetonitril bei einer Temperatur von 25–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden in das Guanidinderivat (Ixix) umgewandelt werden. Die Aminoverbindung (Ixviii) kann auch durch Reaktion mit einem Imidat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, Acetonitril oder DMF während eines Zeitraums von 2–24 Stunden in das entsprechende Amidinderivat (Ix) umgewandelt werden.

## Reaktionsschema P



**[0059]** Die Verbindung (lviii) kann durch Reaktion mit  $\text{POCl}_3$  und DMF bei einer Temperatur von 0–120°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden in den entsprechenden Aldehyd (lix) umgewandelt werden. Der Aldehyd (lix) kann dann das Keton (Ixxi) bilden durch zunächst eine Reaktion mit einem geeigneten Grignard- oder Organolithiumreagenz in einem Lösungsmittel wie THF oder Ethylether bei einer Temperatur von –78–60°C, gefolgt von einer Oxidation unter Verwendung von Swern-Bedingungen oder  $\text{MnO}_2$  oder PCC in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid bei einer Temperatur von 0–75°C. Eine reduktive Aminierung des Ketons (Ixxi) mit einem primären oder sekundären Amin in Gegenwart eines reduzierenden Reagenzes wie Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan, THF oder einem Gemisch davon bei einer Temperatur von 0–80°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Amin (Ixxii). Die Kondensation des Aldehyds (lix) mit Nitroalkan in Gegenwart einer Base wie Ammoniumacetat in einem Lösungsmittel wie Essigsäure bei einer Temperatur von 40–100°C während eines Zeitraums von 1–24 Stunden ergibt das Nitroolefin (Ixxiii).

**[0060]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können allgemein als die freie Base eingesetzt werden. Alternativ können die Verbindungen dieser Erfindung in Form von Säureadditionssalzen verwendet werden. Säureadditionssalze der freien Aminoverbindungen der vorliegenden Erfindung können durch im Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden und können aus organischen und anorganischen Säuren gebildet werden. Zu geeigneten organischen Säuren gehören Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoësäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Oxalsäure, Propionsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Asparaginsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Glycolsäure, Glutaminsäure und Benzolsulfonsäure. Zu geeigneten anorganischen Säuren gehören Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure. Somit soll der Begriff "pharmazeutisch annehmbares Salz" der Struktur (I) alle beliebigen annehmbaren Salzformen einschließen.

**[0061]** Was Stereoisomere anbelangt, können die Verbindungen der Struktur (I) chirale Zentren aufweisen und können als Racemate, racemische Gemische und als einzelne Enantiomere oder Diastereomere vorliegen. Alle solchen isomeren Formen sind in der vorliegenden Erfindung mit umfasst, einschließlich Gemische davon. Außerdem können einige der Kristallformen der Verbindungen der Struktur (I) als polymorphe Formen vorkommen, welche in der vorliegenden Erfindung mit umfasst sind. Außerdem können einige der Verbindungen der Struktur (I) auch Solvate mit Wasser oder anderen organischen Lösungsmitteln bilden. Solche Solvate sind entsprechend vom Umfang dieser Erfindung mit umfasst.

**[0062]** Die Wirksamkeit einer Verbindung als ein GnRH-Rezeptorantagonist kann durch verschiedene Testverfahren bestimmt werden. Geeignete GnRH-Antagonisten dieser Erfindung sind in der Lage, die spezifische Bindung von GnRH an seinen Rezeptor zu hemmen und mit GnRH verbundene Aktivitäten zu antagonisieren. Zum Beispiel kann die Hemmung der GnRH-stimulierten LH-Freisetzung in unreifen Ratten nach dem Verfahren von Vilchez-Martinez (Endocrinology 96:1130–1134, 1975) gemessen werden. Kurz gesagt wird 25 Tage alten männlichen Sprague-Dawley-Ratten ein GnRH-Antagonist in Kochsalzlösung oder einer anderen geeigneten Formulierung durch eine orale Sonde, subkutane Injektion oder intravenöse Injektion verabreicht. Darauf folgt eine subkutane Injektion von 200 ng GnRH in 0,2 ml Kochsalzlösung. 30 Minuten nach der letzten Injektion werden die Tiere geköpft und es wird Blut aus dem Rumpf gesammelt. Nach einer Zentrifugation wird das abgetrennte Plasma bei –200°C aufbewahrt bis zur Bestimmung des LH und FSH durch Radioimmunassay. Andere Methoden zum Bestimmen der Aktivität von GnRH-Rezeptorantagonisten sind im Fachgebiet wohlbekannt, wie etwa die Verwendung von kultivierten Hypophysenzellen zum Messen der GnRH-Aktivität (Vale et al., Endocrinology 91:562–572, 1972) und eine Methode zum Messen der Radioligandenbindung an Rattenhypophysenmembranen (Perrin et al., Mol. Pharmacol. 23:44–51, 1983).

**[0063]** Die Aktivität von GnRH-Rezeptorantagonisten wird typischerweise aus der  $\text{IC}_{50}$  als der Konzentration einer Verbindung, die zum Verdrängen von 50 % des radiomarkierten Liganden von dem GnRH-Rezeptor erforderlich ist, berechnet und wird als ein "K<sub>i</sub>"-Wert angegeben, der durch die folgende Gleichung berechnet wird:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + L/K_D}$$

**[0064]** Wobei L = Radioligand und K<sub>D</sub> = Affinität des Radioliganden für den Rezeptor (Cheng und Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973). GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung weisen einen K<sub>i</sub> von 100  $\mu\text{M}$  oder weniger auf. In einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung weisen die GnRH-Rezeptoran-

tagonisten einen K<sub>i</sub> von weniger als 10 µM und mehr bevorzugt weniger als 1 µM auf. Zu mehr bevorzugten Verbindungen gehören: 1–1, 1–2–5, 12, 13–15, 19, 21, 27, 31, 32, 34, 37, 55, 58, 64, 73, 2B, 2D, 3A, 3B, 3D, 4A, 4B, 4C, 4D, 4G, 4H, 5A und 5B (siehe nachstehende Beispiele).

**[0065]** Zu repräsentativen GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung gehören die folgenden Verbindungen:

- (a) 3-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (b) 3-(N-(2-Pyridylmethyl))aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (c) 3-(N-(2-Pyridylmethyl)-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (d) 3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (e) 3-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (f) 3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (g) 1-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-6-(3-phenylpropylaminocarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on
- (h) 1-[(N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-6-(3-phenylpropylaminocarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on
- (i) 1-[(N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on
- (j) 1-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(t-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazo[3,4-a]pyrimid-7-vn
- (k) 1-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazo[3,4-a]pyrimid-7-on
- (l) 1-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazo[3,4-a]pyrimid-7-on
- (m) 3-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimid-4-on
- (n) 3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo(4,3-a)pyrimid-4-on
- (o) 3-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimid-4-on
- (p) 1-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on
- (q) 1-[N-(2-Pyridylethyl)-N-methyl]aminomethyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on.

**[0066]** Wie vorstehend erwähnt sind die GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung in einem weiten Bereich von therapeutischen Anwendungen brauchbar und können zum Behandeln einer Reihe von mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zuständen bzw. Leiden sowohl bei Männern als auch bei Frauen sowie bei Säugern im Allgemeinen verwendet werden. Zum Beispiel gehören zu solchen Zuständen bzw. Leiden eine Endometriose, Uterusfibroide, das Syndrom der polyzystischen Ovarien, Hirsutismus, vorzeitige Pubertät, gonadale steroidabhängige Neoplasie wie Krebs der Prostata, der Brust und des Eierstocks, gonadotrope Hypophysenadenome, Schlafapnoe, Reizkolon, das prämenstruelle Syndrom, eine benigne Prostatahypertrophie, Empfängnisverhütung und Unfruchtbarkeit (z. B. assistierte Reproduktionstherapie wie etwa eine in vitro-Fertilisation).

**[0067]** Die Verbindungen dieser Erfindung sind auch als ein Hilfsmittel bei der Behandlung eines Wachstums-

hormonmangels und Kleinwuchses und für die Behandlung von systemischem Lupus erythematoses brauchbar.

**[0068]** Außerdem sind die Verbindungen in Kombination mit Androgenen, Östrogenen, Progesteronen und Antiöstrogenen und Antiprogestogenen für die Behandlung von Endometriose, Fibrioden und bei der Empfängnisverhütung sowie in Kombination mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, einem Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder einem Reninhemmer für die Behandlung von Uterusfibrioden brauchbar. Die Verbindungen können auch in Kombination mit Bisphosphonaten und anderen Mitteln für die Behandlung oder Verhütung von Störungen des Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels und in Kombination mit Östrogenen, Progesteronen und/oder Androgenen für die Verhütung oder Behandlung von Knochenschwund oder hypogonadalalen Symptomen wie Hitzewallungen während der Therapie mit einem GnRH-Antagonisten verwendet werden.

**[0069]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen offenbart, die einen oder mehrere GnRH-Rezeptorantagonisten enthalten. Für die Zwecke der Verabreichung können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen einen GnRH-Rezeptorantagonisten der vorliegenden Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel. Der GnRH-Rezeptorantagonist ist in der Zusammensetzung in einer Menge vorhanden, welche zum Behandeln einer speziellen Störung wirksam ist – d. h. in einer Menge, die ausreicht, um eine GnRH-Rezeptorantagonistenaktivität zu erzielen, und vorzugsweise mit einer für den Patienten annehmbaren Toxizität. Typischerweise können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung einen GnRH-Rezeptorantagonisten in einer Menge von 0,1 mg bis 250 mg pro Dosis je nach dem Verabreichungsweg und noch typischer 1 mg bis 60 mg enthalten. Geeignete Konzentrationen und Dosen können vom Fachmann leicht bestimmt werden.

**[0070]** Pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünnungsmittel sind dem Fachmann geläufig. Für Zusammensetzungen, die als flüssige Lösungen formuliert werden, gehören zu annehmbaren Trägern und/oder Verdünnungsmitteln Kochsalzlösung und steriles Wasser und sie können gegebenenfalls Antioxidanzien, Puffer, Bakteriostatika und andere übliche Additive enthalten. Die Zusammensetzungen können auch als Pillen, Kapseln, Körnchen oder Tabletten formuliert werden, welche neben einem GnRH-Rezeptorantagonisten Verdünnungsmittel, Dispergiermittel und oberflächenaktive Substanzen, Bindemittel und Schmiermittel enthalten. Ein Fachmann kann ferner den GnRH-Rezeptorantagonisten auf geeignete Weise und in Übereinstimmung mit anerkannten Praktiken wie etwa den in Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 offenbarten formulieren.

**[0071]** In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Behandeln von mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zuständen bzw. Leiden wie vorstehend erörtert bereit. Zu solchen Verfahren gehört das Verabreichen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an ein warmblütiges Tier in einer Menge, die ausreicht zum Behandeln des Zustands bzw. des Leidens. In diesem Kontext schließt "Behandeln" eine prophylaktische Verabreichung ein. Zu solchen Verfahren gehört die systemische Verabreichung eines GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung wie vorstehend erörtert. So wie es in dieser Anmeldung verwendet wird, schließt eine systemische Verabreichung orale und parenterale Verabreichungsverfahren ein. Für eine orale Verabreichung gehören zu geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzungen von GnRH-Rezeptorantagonisten Pulver, Körnchen, Pillen, Tabletten und Kapseln sowie Flüssigkeiten, Sirupe, Suspensionen und Emulsionen. Diese Zusammensetzungen können auch Aromastoffe, Konservierungsmittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel und Emulgiermittel und andere pharmazeutisch annehmbare Additive einschließen. Für eine parenterale Verabreichung können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als wässrige Injektionslösungen zubereitet werden, welche neben dem GnRH-Rezeptorantagonisten Puffer, Antioxidanzien, Bakteriostatika und andere Additive enthalten können, die üblicherweise in solchen Lösungen eingesetzt werden.

#### Ratten-Hypophysenvorderlappen-Zellkultur-Assay von GnRH-Antagonisten

**[0072]** Hypophysenvorderlappen werden von 7 Wochen alten weiblichen Sprague-Dawley-Ratten gesammelt und die geernteten Drüsen werden mit Collagenase in einem Dispersionskolben 1,5 h bei 37°C verdaut. Nach dem Collagenaseverdau werden die Drüsen mit Neuraminidase 9 min bei 37°C weiter verdaut. Das verdaute Gewebe wird anschließend mit 0,1 % BSA/McCoy's 5A-Medium gewaschen und die gewaschenen Zellen werden in 3 % FBS/0,1 BSA/McCoy's 5A-Medium suspendiert und in Gewebekulturrplatten mit 96 Näpfen mit einer Zelldichte von 40000 Zellen pro Napf in 200 µl Medium ausplattiert. Die Zellen werden dann 3 Tage bei 37°C

inkubiert. Eine Hypophyse liefert normalerweise eine 96 Näpfe-Platte von Zellen, welche zum Testen von drei Verbindungen verwendet werden kann. Für den Test eines GnRH-Antagonisten werden die inkubierten Zellen zunächst mit 0,1 % BSA/McCoy's 5A-Medium einmal gewaschen, gefolgt von der Zugabe der zu prüfenden Probe plus 1 nM GnRH in 200 µl 0,1 % BSA/McCoy's 5A-Medium in dreifach vorhandenen Näpfen. Jede Probe wird in 5 Dosis-Niveaus getestet, um eine Dosis-Reaktions-Kurve für die Bestimmung ihrer Wirkungsstärke bei der Hemmung der GnRH-stimulierten LH und/oder FSH-Freisetzung zu erzeugen. Nach 4 h Inkubation bei 37°C wird das Medium geerntet und wird der Spiegel des in das Medium sezernierten LH und/oder FSH durch RIA bestimmt.

#### RIA von LH und FSH

**[0073]** Zur Bestimmung der LH-Werte wird jedes Probemedium doppelt getestet und alle Verdünnungen erfolgen mit RIA-Puffer (0,01 M Natriumphosphatpuffer/0,15 M NaCl/1 % BSA/0,01 % NaN<sub>3</sub>, pH 7,5) und der Testkit wird von dem Nation Hormone and Pituitary Program, das von NIDDK unterstützt wird, erhalten. Zu einem 12 × 75 mm Polyethylen-Probierröhrchen werden 100 µl des 1:5 verdünnten Probenmediums oder rLH-Standard in RIA-Puffer und 100 µl von [125I]-markiertem rLN (~30000 cpm) plus 100 µl von 1:187500 verdünntem Kaninchen-anti-rLH-Antikörper und 100 µl RIA-Puffer zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Am nächsten Tag werden 100 µl von 1:20 verdünntem Ziegen-anti-Kaninchen-IgG und 100 µl von 1:1000 verdünntem normalem Kaninchenserum zugegeben und das Gemisch wird weitere 3 h bei Raumtemperatur inkubiert. Die inkubierten Röhrchen werden dann bei 3000 U/min 30 min zentrifugiert und der Überstand durch Absaugen entfernt. Das in den Röhrchen verbleibende Pellet wird in einem Gammazähler ausgezählt. Der RIA von FSH erfolgt auf ähnliche Weise wie der Test für LH, wobei der LH-Antikörper durch den 1:30000 verdünnten FSH-Antikörper und das markierte rLH durch das markierte rFSH ersetzt wird.

#### Radioiodierung des GnRH-Peptids

**[0074]** Das GnRH-Analoge wird durch das Chloramin-T-Verfahren markiert. Zu 10 µg Peptid in 20 µl von 0,5 M Natriumphosphatpuffer, pH 7,6, wird 1 mCi Na 125I zugegeben, gefolgt von 22,5 µg Chloramin-T und das Gemisch wird 20 s verwirbelt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 60 µg Natriumdisulfit angehalten und das freie Iod wird durch Leiten des iodierten Gemisches durch eine C-8 Sep-Pak-Kartusche (Millipore Corp., Milford, MA) entfernt. Das Peptid wird mit einem kleinen Volumen von 80 % Acetonitril/Wasser eluiert. Das zurückgewonnene markierte Peptid wird durch Umkehrphasen-HPLC an einer Vydac C-18-Analysensäule (The Separations Group, Hesperia, CA) an einem Beckman 334 Gradienten-HPLC-System unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril in 0,1 % TFA weiter gereinigt. Das gereinigte radioaktive Peptid wird in 0,1 % BSA/20 % Acetonitril/0,1 % TFA bei -80°C aufbewahrt und kann bis zu vier Wochen lang verwendet werden.

#### GnRH-Rezeptormembran-Bindungsassay

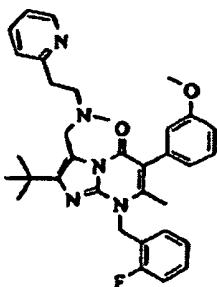
**[0075]** Zellen, die stabil oder transient mit GnRH-Rezeptorexpressionsvektoren transfiziert sind, werden geerntet, in 5 % Sucrose resuspendiert und unter Verwendung eines Polytron Homogenisators homogenisiert (2×15 s). Kerne werden durch Zentrifugation (3000 × g während 5 min) entfernt und der Überstand wird zentrifugiert (20000 × g während 30 min, 4°C), um die Membranfraktion zu sammeln. Die fertige Membranzubereitung wird in Bindungspuffer (10 mM Hepes, pH 7,5, 150 mM NaCl und 0,1 % BSA) resuspendiert und bei -70°C aufbewahrt. Bindungsreaktionen werden in einer Millipore Multi-Screen 96 Näpfe-Filtrationsplattenanordnung mit Polyethylenimin-beschichteten GF/C-Membranen durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugeben von Membranen (40 µg Protein in 130 µl Bindungspuffer) zu 50 µl von [<sup>125</sup>I]-markiertem GnRH-Peptid (~100000 cpm) und 20 µl konkurrierende Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen ausgelöst. Die Reaktion wird nach 90 Minuten durch Anwendung von Vakuum und Waschen (2X) mit Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung beendet. Die gebundene Radioaktivität wird unter Verwendung einer 96 Näpfe-Szintillationszählung (Packard Topcount) oder durch Entfernen der Filter von der Platte und direkte Gammazählung gemessen. K<sub>i</sub>-Werte werden aus den Daten der kompetitiven Bindung unter Verwendung einer nichtlinearen Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate unter Verwendung des Prism Software-Pakets (GraphPad Software) berechnet.

**[0076]** Die folgenden Beispiele sind zur Veranschaulichung angegeben. Zusammengefasst können die GnRH-Rezeptorantagonisten dieser Erfindung durch die vorstehend offenbarten Verfahren getestet werden, während die Beispiele 1–4 die Synthese von repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung offenbaren.

## BEISPIEL 1

## SYNTHESE VON

2-(TERT-BUTYL)-3-[N-METHYL-N-(2-PYRIDYLETHYL)AMINOMETHYL]-5-(3-METHOXYPHENYL)-6-METHYL-7-(2-FLUORBENZYL)IMIDAZOLO[1,2-A]PYRIMID-4-ON



## Schritt 1A 5-Brom-6-methyl-2-(tert-butyl)-7H-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0077]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 2-Amino-5-brom-4-hydroxy-6-methylpyrimidin (4,08 g, 20 mmol) in trockenem DMF (80 ml), Natriumhydrid (800 mg, 20 mmol, 60 % in Mineralöl) vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von Brommethyl-tertbutyl-keton (20 mmol). Das Gemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Gemisch wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde in Aceton (50 ml) gelöst und mit Wasser (100 ml) verdünnt. Eine langsame Konzentration unter verminderter Druck führte zu einer Ausfällung. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser, Ether gewaschen und getrocknet, wobei das gewünschte Produkt als ein weißes Pulver (4,16 g, 80 % Ausbeute) erhalten wurde; MS: 284/286 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Schritt 1B 5-(3-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-(tert-butyl)-7H-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0078]** In ein Druckgefäß wurden Kaliumcarbonat (1,38 g, 10 mmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (1,06 g, 7,0 mmol), 5-Brom-6-methyl-2-(tert-butyl)-7H-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (1,42 g, 5 mmol), Toluol (20 ml), Wasser (5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten mit Stickstoffgas durchperlt, um die Luft zu entfernen. Dann wurde  $Pd(PPh_3)_4$  (500 mg) zugegeben und das Gefäß wurde sofort verschlossen und 6 Stunden auf 110°C erhitzt. Nachdem es auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Gemisch mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei ein gelber Feststoff erhalten wurde. Er wurde mit einem Gemisch aus Ether/Ethylacetat (50 ml/5 ml) gerührt und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, wobei das Rohprodukt (0,74 g) erhalten wurde; MS: 312 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Schritt 1C 5-(3-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

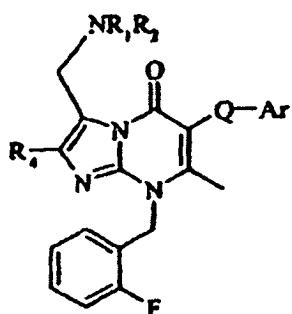
**[0079]** Zu einer Lösung von 5-(3-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-(tert-butyl)-7H-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (0,74 g, 2,4 mmol) in DME (5 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (4 ml, 1,0 M in THF) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2-Fluorbenzylbromid (0,45 ml, 1,5 Äq.). Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann konzentriert und durch Silicagelchromatografie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt (0,55 g) als ein weißes Pulver erhalten wurde; MS: 420 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,38-6,77 (9H, 4m), 5,69 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,32 (9H, s).

## Schritt 1D

3-{N-Methyl-N-[2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl}-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0080]** Zu einer Lösung von N-[2-(2-Pyridylethyl)]-N-methylamin (136 mg, 1,0 mmol) und wässrigem Formaldehyd (0,1 ml) in Essigsäure (2 ml) wurde 5-(3-Methoxyphenyl)-6-methyl-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (210 mg, 0,5 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative HPLC direkt gereinigt, wobei das reine Produkt (240 mg) als ein Trifluoressigsäuresalz erhalten wurde; MS: 568 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 432. NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ): 9,16 (1H, brs), 8,21 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,39-6,86 (10H, m), 5,65 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,66 (2H, brs), 3,28 (2H, t), 2,97 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,35 (9H, s).

[0081] Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R <sub>1</sub> NR <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	-Q-Ar	MS(M+H) <sup>+</sup>
I-1	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	568
I-2	BnNMe	t-Bu	3-OMe- Ph	553
I-3	FurylCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	543
I-4	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	534
I-5	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	521
I-6	-N <sub>2</sub>	t-Bu	3-OMe- Ph	532
I-7	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	i-Bu	3-OMe- Ph	568
I-8	BnNMe	i-Bu	3-OMe- Ph	553
I-9	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	Me	3-OMe- Ph	526
I-10	BnNMe	Me	3-OMe- Ph	511
I-11		t-Bu	3-OMe- Ph	593

1-12	2-PyCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	554
1-13	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	2-OH-t-Bu	3-OMe- Ph	
1-14	PhCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	Ph	523
1-15	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	2-Py	538
1-16	PhCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	Ph	524
1-17	BuNMe	t-Bu	Ph	
1-18		t-Bu	Ph	
1-19	2-FurylCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	Ph	513
1-20		t-Bu	Ph	502
1-21	PhCH <sub>2</sub> NMe		3-OMe- Ph	595
1-22	PhCH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN		3-OMe- Ph	634
1-23			3-OMe- Ph	694
1-24			3-OMe- Ph	685
1-25			3-OMe- Ph	719
1-26			3-OMe- Ph	749
1-27	2-FurylCH <sub>2</sub> NMe		3-OMe- Ph	585
1-28	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe		3-OMe- Ph	576
1-29	2-PyCH <sub>2</sub> NH		3-OMe- Ph	582

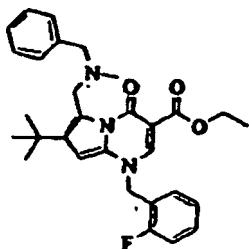
1-30	PhCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-Py	524
1-31	PhCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-AcPh	565
1-32	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-AcPh	580
1-33	2-FurylCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-AcPh	555
1-34	2-PyCH <sub>2</sub> NH	t-Bu	3-OMe- Ph	552
1-35	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	3-OMe- Ph	546
1-36		t-Bu	3-OMe- Ph	567
1-37		t-Bu	3-OMe- Ph	567
1-38		t-Bu	3-OMe- Ph	617
1-39		t-Bu	3-OMe- Ph	553
1-40		t-Bu	3-OMe- Ph	567
1-41		t-Bu	3-OMe- Ph	432, 603
1-42		t-Bu		456, 577
1-43		t-Bu	2-F-Bu	434, 555
1-44		t-Bu	2-F-Ph	541
1-45		t-Bu	2-F-Ph	583

1-46		t-Bu	2-F-Ph	523
1-47		t-Bu	2-F-Ph	533
1-48		t-Bu	2-F-Ph	564
1-49		t-Bu	2-F-Ph	531
1-50		t-Bu	2-F-Ph	564
1-51		t-Bu	2-F-Ph	537
1-52		t-Bu	2-F-Ph	509
1-53		t-Bu	2-F-Ph	536
1-54	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu		582
1-55	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu	2-F-Ph	556
1-56		t-Bu	2-F-Ph	420
1-57	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	t-Bu		446
1-58	2-PyCH <sub>2</sub> NMe	t-Bu		446
1-59		t-Bu		446
1-60		t-Bu		559
1-61		t-Bu		446
1-62		t-Bu		446

1-63		t-Bu		562
1-64		t-Bu		446
1-65		t-Bu		446
1-66		t-Bu		590
1-67		t-Bu		446
1-68		t-Bu		446
1-69		t-Bu		446
1-70		t-Bu		446
1-71		t-Bu		446
1-72		t-Bu		446
1-73	<b>Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe</b>	t-Bu		576

## BEISPIEL 2.1

## SYNTHESE VON 1-(N-BENZYL-N-METHYLAMINOMETHYL)-2-(TERT-BUTYL)-4-(2-FLUORBENZYL)-6-ETHOXCARBONYLPYRROLO[1,2-A]-PYRIMID-7-ON (ZWISCHENPRODUKT)



Schritt 2A 5-Ethoxycarbonyl-2-methyl-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)pyrimid-4-on

[0082] Zu einer Suspension von 5-Ethoxycarbonyl-2-methylpyrimid-4-on (2,7 g, 14,75 mmol) in DME (20 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (22 ml, 22,0 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Feststoffe auflösten, dann wurde 1-Brompinacolon (2,2 ml, 1,1 Äq., 16,22 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und zu einem braunen Öl konzentriert. Das Rohgemisch wurde durch Silicagelsäulenchromatografie (Hexan/Ethylacetat, 100/0 bis 0/100) gereinigt. Zuerst wurde ein weniger polares O-alkyliertes Nebenprodukt eluiert (1,8 g) und anschließend das gewünschte N-alkylierte Produkt (1,1 g); MS (281, M+H)<sup>+</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,57 (1H, s), 5,06 (1H, s), 4,35 (2H, q), 2,42 (3H, s), 1,34 (3H, t), 1,30 (9H, s).

## Schritt 2B 6-Ethoxycarbonyl-2-(tert-butyl)-4H-pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on

**[0083]** 5-Ethoxycarbonyl-2-methyl-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)pyrimid-4-on (1,1 g, 3,9 mmol) wurde in eine Natriummethoxidlösung zugegeben, die in situ aus Natrium (200 mg) und trockenem Ethanol (50 ml) hergestellt worden war. Nachdem es 2 Stunden gerührt worden war, wurde das Gemisch mit 6N HCl langsam angesäuert, was zu einer Ausfällung führte. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser (20 ml  $\times$  2), Ether (20 ml  $\times$  3) gewaschen und getrocknet, wobei das gewünschte Produkt (0,8 g) erhalten wurde; MS (263, M $^{+}$ ).

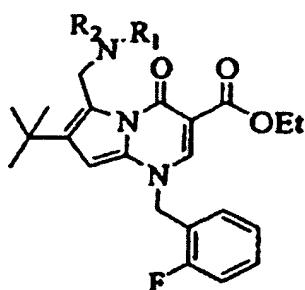
## Schritt 2C 6-Ethoxycarbonyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on

**[0084]** Zu 6-Ethoxycarbonyl-2-(tert-butyl)-4H-pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on (0,5 g, 1,9 mmol) in DME (5 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (4 ml, 4,0 M in THF) zugegeben und es bildete sich ein weißes schaumartiges Material. 2-Fluorbenzylbromid (0,38 ml, 3 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur Berührt. Eine Konzentration des Reaktionsgemisches in Vakuum erzeugte ein Öl, welches in Aceton (20 ml) gelöst und mit Wasser verdünnt wurde, bis die Lösung leicht trübe wurde. Eine teilweise Konzentration zum Entfernen von Aceton durch einen Stickstoffstrom führte zu einer Ausfällung. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser (20 ml  $\times$  2), Ether (20 ml  $\times$  3) gewaschen und getrocknet. Das gewünschte Produkt (0,57 g) wurde mit ausgezeichneter Reinheit erhalten; MS: 371 (M $^{+}$ ), 325; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,29 (1H, s), 7,43–7,14 (5H, m), 5,99 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4,35 (2H, q), 1,37 (3H, s), 1,26 (9H, s).

## Schritt 2D 6-Ethoxycarbonyl-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on

**[0085]** Formaldehyd in Wasser (1 Tropfen) und N-Benzyl-N-methylamin (2 Tropfen) wurden zu Essigsäure (1 ml) zugegeben und 5 Minuten gerührt. Das 6-Ethoxycarbonyl-2-(tertbutyl)-7-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on (20 mg, 0,05 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt und zu einem Öl konzentriert. Dieses wurde dann durch Kaliumcarbonat (gesättigt) neutralisiert und das Rohprodukt wurde durch eine préparative DSC-Platte unter Verwendung von  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (400/50/2) gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (11,1 mg) erhalten wurde; MS: 504 (M $^{+}$ ), 383. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,18 (1H, s), 7,41–7,13 (9H, m), 5,93 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,36 (2H, q), 3,62 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,34 (9H, s), 1,34 (3H, t).

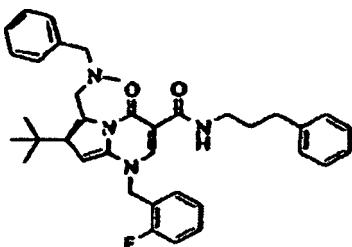
**[0086]** Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Zwischenprodukte hergestellt:



Beispiel	R <sub>1</sub> NR <sub>2</sub>	MS (M $^{+}$ )
2A	BnNMe	504
2B	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	519

## BEISPIEL 2.2

## SYNTHESЕ VON 1-(N-BENZYL-N-METHYLAMINOMETHYL)-2-(TERT-BUTYL)-4-(2-FLUORBENZYL)-6-[3-PHENYLPROPYLAMINO]CARBONYL]PYRROLO[1,2-A]PYRIMID-7-ON



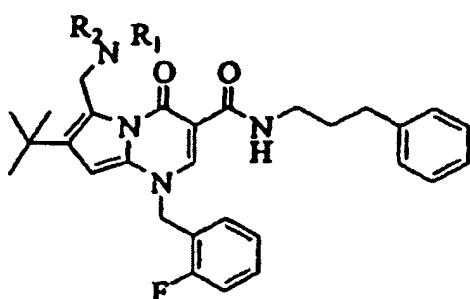
Schritt 2E 6-(3-Phenylpropylaminocarbonyl)-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on

**[0087]** Zu einer Lösung von 3-Phenyl-1-propylamin (0,27 g, 2,0 mmol) in DME (3 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wurde Triethylaluminium (0,5 ml, 1,9 M in Toluol) zugegeben. Die Lösung wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von 6-Ethoxycarbonyl-2-(tert-butyl)-7-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on (135 mg, 0,5 mmol). Die Lösung wurde dann über Nacht auf 50°C erhitzt und in eine 6N HCl-Lösung (5 ml) gegossen. Das Rohprodukt wurde durch Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde durch ein Siliciumdioxidkissen (2 g) filtriert und konzentriert, wobei das gewünschte Produkt (100 mg) erhalten wurde, welches gemäß Bestimmung durch DSC (Hexan/Ethylacetat = 1/1) rein war und für den nächsten Schritt verwendet wurde; MS: 460 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Schritt 2F 6-(3-Phenylpropylaminocarbonyl)-2-(tert-butyl)-3-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-7-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on

**[0088]** Zu einer Lösung von Formaldehyd (37%ig wässrig, 1 Tropfen) und N-Benzyl-N-methylamin (1 Tropfen) in Essigsäure (1 ml) wurde 6-(3-Phenylpropylaminocarbonyl)-2-(tertbutyl)-4-(2-fluorobenzyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on (14 mg, 0,03 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde auf präparativen DSC-Platten unter Verwendung von CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (400/50/2) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt (13 mg) erhalten wurde; MS: 593 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 472; NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 9,29 (1H, t), 8,43 (1H, s), 7,34–7,11 (14H, m), 5,95 (1H, s), 5,13 (2H, s), 4,42 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,46 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,23 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,38 (9H, s).

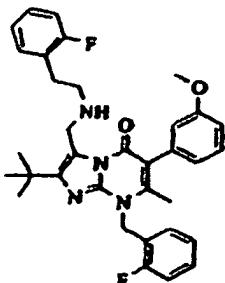
**[0089]** Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R <sub>1</sub> NR <sub>2</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>
2C	BnNMe	593
2D	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	608

## BEISPIEL 3

## SYNTHESE VON 2-(TERT-BUTYL)-3-[N-(2-FLUORPHENYL)ETHYL]AMINOMETHYL-5-(3-METHOXYPHENYL)-6-METHYL-7-(2-FLUORBENZYL)IMIDAZOLO[1,2-A]PYRIMID-4-ON



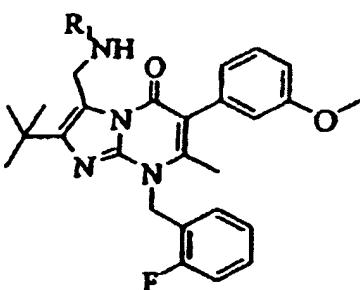
Schritt 3A 2-(tert-Butyl)-3-formyl-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0090]** Zu einer Lösung von 2-(tert-Butyl)-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on (850 mg, 2,02 mmol) in trockenem DMF (2 ml) wurde  $\text{POCl}_3$  (1 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten auf 50°C erhitzt und es wurde Ethylacetat (200 ml) zugegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, bis es neutral ist. Die organische Schicht wurde getrocknet und konzentriert, wobei das Rohprodukt (910 mg) als ein gelber Feststoff erhalten wurde; MS: 448 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Schritt 3B 2-(tert-Butyl)-3-[N-(2-fluorophenyl)ethyl]aminomethyl-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0091]** Zu einer Lösung von 2-(tert-Butyl)-3-formyl-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on (20 mg, 0,045 mmol) in 1,2-Dichlorethan (1 ml) wurde 2-(2-Fluorphenyl)-ethylamin (12,5 mg, 2,0 Äq.) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumtriacetoxyborhydrid (48 mg, 5 Äq.). Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt (12,9 mg) wurde durch eine präparative DSC-Platte (Dicke 0,5 mm, Größe 20 × 20 cm) unter Verwendung von  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (400/50/2) als Elutionslösungsmittel isoliert; MS: 571 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 432. NMR ( $\text{CDCl}_3$ , δ): 7,36-6,72 (12H, m), 5,63 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,05-2,87 (4H, m), 2,16 (3H, s), 1,40 (9H, s).

**[0092]** Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

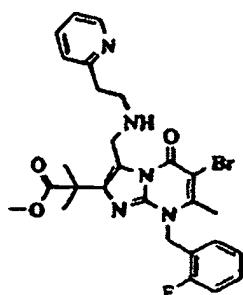


Beispiel	R <sub>1</sub>	MS (M+H) <sup>+</sup>
3A	(2-FPh)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	571
3B	(2-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	554
3C	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	581
3D	2-PyCH <sub>2</sub>	540
3E	EtOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	535

## BEISPIEL 4.1

## SYNTHESE VON

2-(1-METHOXYCARBONYL-1-METHYLETHYL)-3-{N-[*(2-PYRIDYL)ETHYL*]AMINOMETHYL}-5-BROM-6-METHYL-7-(2-FLUOR-BENZYL)IMIDAZOLO[1,2-A]PYRIMID-4-ON (ZWISCHENPRODUKT)



Schritt 4.1A 5-Brom-6-methyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7*H*-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0093]** Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 2-Amino-5-brom-4-hydroxy-6-methylpyrimidin (4,08 g, 20 mmol) in trockenem DMF (80 ml) Natriumhydrid (800 mg, 20 mmol, 60 % in Mineralöl) vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von der Zugabe von Methyl-4-brom-2,2-dimethylacetacet (20 mmol). Das Gemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Gemisch wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde in Aceton (50 ml) gelöst und mit Wasser (100 ml) verdünnt. Eine langsame Konzentration unter verminderter Druck führte zu einer Ausfällung. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, wobei das gewünschte Produkt erhalten wurde; MS: 328 (M+H); Protonen-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,64 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

Schritt 4.2B 5-Brom-6-methyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0094]** Zu einer Lösung von 5-Brom-6-methyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7*H*imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (2,4 mmol) in DME (5 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (4 ml, 1,0 M in THF) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2-Fluorbenzylbromid (0,45 ml, 1,5 Äq.). Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann konzentriert und durch Silicagelchromatografie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt als ein weißes Pulver erhalten wurde; MS: 436 (M+H); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,59 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,00–7,38 (m, 4H), 7,51 (s, 1H).

## Schritt 4.1C

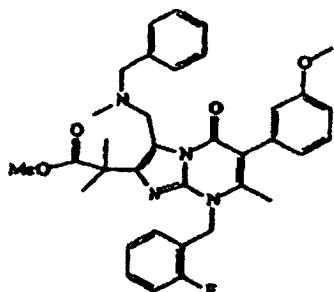
3-{N-[2-(2-Pyridyl)ethylaminomethyl]-5-brom-6-methyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on}

**[0095]** Zu einer Lösung von 2-(2-Pyridyl)ethylamin (12 mg, 0,1 mmol) und wässrigem Formaldehyd (0,01 ml) in Essigsäure (1 ml) wurde 5-Brom-6-methyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorophenylmethyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (22 mg, 0,05 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative HPLC direkt gereinigt, wobei das Produkt erhalten wurde; MS: 570 (M+H).

## BEISPIEL 4.2

## SYNTHESЕ VON

2-(1-METHOXYCARBONYL-1-METHYLETHYL)-3-(N-METHYL-N-BENZYLAMINOMETHYL)-5-(3-METHOXYPHENYL)-6-METHYL-7-(2-FLUORBENZYL)IMIDAZOLO[1,2-A]PYRIMID-4-ON



Schritt 4.2A 2-(1-Methoxycarbonyl-1-methylethyl)-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0096]** In ein Gemisch von 2-(1-Methoxycarbonyl-1-methylethyl)-5-(brom)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on (200 mg, 458 µmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (139 mg, 916 µmol), Kaliumcarbonat (190 mg, 1,4 mmol) in Toluol (4 ml) und H<sub>2</sub>O (2 ml) wurde unter N<sub>2</sub> Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (26 mg, 23 µmol) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde in einem ChemGlass-Druckrohr unter N<sub>2</sub> 2,5 Stunden gerührt und refluxiert. Die Lösung wurde mit EtOAc extrahiert und unter Verwendung einer Siliciumdioxid-Flash-Chromatografie (Hexan zu Hexan/EtOAc, 7/3) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt als ein naturfarbener Feststoff mit 83 % Ausbeute erhalten wurde; MS: 464 (M+H).

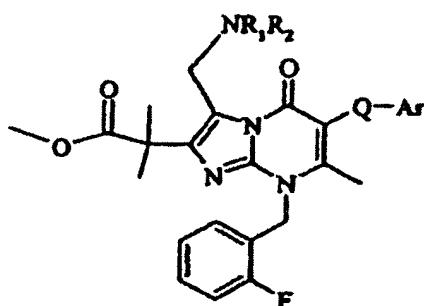
## Schritt 4.2B

2-(1-Methoxycarbonyl-1-methylethyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0097]** 2-(1-Methoxycarbonyl-1-methylethyl)-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorobenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on (17,7 mg, 38 µmol) wurde zu einer gerührten Lösung von wässrigem Formaldehyd (1 Tropfen) und N-Methylbenzylamin (0,1 ml, 775 µmol) in Essigsäure (1 ml) zugegeben und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

**[0098]** Die Lösung wurde unter N<sub>2</sub> getrocknet, mit NaNO<sub>3</sub> basisch gemacht, mit Dichlormethan extrahiert und unter Verwendung einer präparativen Siliciumdioxid-DSC (Hexan/EtOAc, 6/4) gereinigt, wobei das Produkt als ein Öl mit 94 % Ausbeute erhalten wurde. H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,69 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,75 (m, 13H).

**[0099]** Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

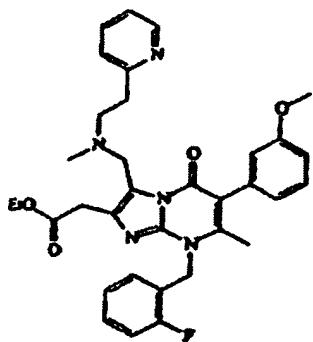


Beispiel	R <sub>1</sub> NR <sub>2</sub>	Q-Ar	MS (M+H) <sup>+</sup>
4A	BnNMe	3-OMe-Ph	597
4B	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	3-OMe-Ph	611
4C	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	3-OMe-Ph	612
4D	2-FuranCH <sub>2</sub> NMe	3-OMe-Ph	587
4E		3-OMe-Ph	651
4F		3-OMe-Ph	763
4G	2-PyCH <sub>2</sub> NH	3-OMe-Ph	584
4H	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	2-F-3-OMePh	630

## BEISPIEL 5

## SYNTHESE VON

2-ETHOXCARBONYLMETNYL-3-{N-METHYL-N-[2-(2-PYRIDYL)ETHYL]AMINOMETHYL}-5-(3-METHOXY PNENYL)-6-METHYL-7-(2-FLUORBENZYL)IMIDAZOLO[1,2-A]PYRIMID-4-ON



Schritt 5A 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-brom-6-methyl-7H-imidazo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0100]** Eine Lösung von 2-Amino-5-brom-6-methylpyrimid-4-on (8,16 g, 40 mmol) in DMF (30 ml) wurde mit einem Eisswasserbad heruntergekühlt. NaH (60 % in Öl, 1,76 g, 44 mmol) wurde in Portionen zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und anschließend während 1 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Ethyl-4-chloracetoacetat (6,91 g, 42 mmol) in 50 ml DMF wurde in 3 h tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O versetzt, um die Reaktion anzuhalten, und Niederschläge wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei die Titelverbindung (3,05 g, 24 %) erhalten wurde; MS 314 (M+H)<sup>+</sup>.

Schritt 5B 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-brom-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0101]** Eine Lösung von 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-brom-6-methyl-7H-imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (3,00 g, 9,55 mmol) in DME (35 ml) wurde mit 1M TBAF/THF (14,3 ml, 14,3 mmol) behandelt und 30 min bei Umgebungstemperatur gerührt. 2-Fluorbenzylbromid (2,71 g, 14,3 mmol) wurde eingebracht. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatografie (Siliciumdioxid, 40 % EtOAc/Hexane) gereinigt, wobei die gewünschte Verbindung (356 mg, 9 %) erhalten wurde. MS 424 (M+H)<sup>+</sup>.

Schritt 5C 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0102]** 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-brom-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (190 mg, 0,45 mmol) in Benzol/Wasser (8 ml/5 ml) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 mg, 1,12 mmol), 3-Methoxyphenylboronsäure (86 mg, 0,56 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (52 mg, 0,045 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit N<sub>2</sub> von Sauerstoff befreit und 16 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Salzlösung und EtOAc verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Natriumsulfat), eingedampft, durch Flash-Chromatografie (Siliciumdioxid, 45 EtOAc/Hexan) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (93 mg, 46 %); MS 450 (M+H)<sup>+</sup>.

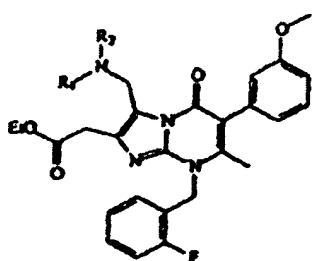
#### Schritt 5D

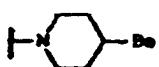
2-Ethoxycarbonylmethyl-3-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl}-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on

**[0103]** Ein Gemisch aus wässrigem Formaldehyd (37 %, 1 Tropfen) und Amin (1 Tropfen) in Essigsäure (1,5 ml) wurde mit 2-Ethoxycarbonylmethyl-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on (20 mg, 0,045 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>/Wasser verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet (Natriumsulfat), eingedampft und durch präparative DSC (Siliciumdioxid, 5 % MeOH/Dichlormethan) gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde; MS 598 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0104]** Das Ersetzen von 2-(2-Pyridyl)ethyl in der R<sub>1</sub>-Stellung durch Benzyl ergab 2-Ethoxycarbonylmethyl-3-{N-methyl-N-benzyl}-5-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on. MS 583 (M+H)<sup>+</sup>; H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,83 (2, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,78–7,65 (m, 13H).

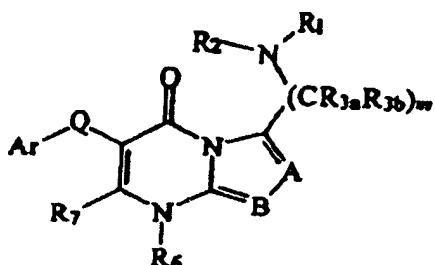
**[0105]** Unter Befolgung einer Arbeitsweise, die der vorstehend beschriebenen entsprach, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R <sub>1</sub> NR <sub>2</sub>	MS (M+H)
5A	2-PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	598
5B	BnNMe	583
5C	BuNMe	549
5D		637
5E		562

**Patentansprüche**

1. Verbindung mit der folgenden Struktur:



und Stereoisomere und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, worin:

A unabhängig ausgewählt ist aus N oder CR<sub>4</sub>;

B unabhängig ausgewählt ist aus N oder CR<sub>5</sub>;

Q eine direkte Bindung oder -(CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>)<sub>r</sub>-Z-(CR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>)<sub>s</sub> ist;

m, r und s gleich oder voneinander verschieden sind und ausgewählt sind aus einer ganzen Zahl von 0 bis 6; Z eine direkte Bindung oder -O-, -S-, -NR<sub>9</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -OSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>O-, -SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO-, -OCO-, -CONR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>CO-, -NR<sub>9</sub>CONR<sub>9a</sub>, -OCONR<sub>9</sub> oder -NR<sub>9</sub>COO- ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, -C(R<sub>1a</sub>)=(NR<sub>1b</sub>) oder -C(NR<sub>1a</sub>R<sub>1c</sub>)=(NR<sub>1b</sub>) ist;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl ist;

oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring oder einen substituierten heterocyclischen Ring bilden;

R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, substituiertem Alkyl, Aryl, substituiertem Aryl, Arylalkyl, einer heterocyclischen Gruppe, einer heterocyclischen Alkylgruppe, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> oder -COOR<sub>14</sub>;

oder R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3-6-gliedrigen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

oder R<sub>3a</sub> und R<sub>3b</sub> zusammen =NR<sub>3c</sub> bilden;

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl, substituiertes Alkyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, eine heterocyclische Alkylgruppe, eine substituierte heterocyclische Alkylgruppe, -COR<sub>11</sub>, -COOR<sub>11</sub>, -CONR<sub>12</sub>R<sub>12</sub>, -OR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub> oder -NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ist; oder R<sub>4</sub> und R<sub>1</sub> zusammen mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

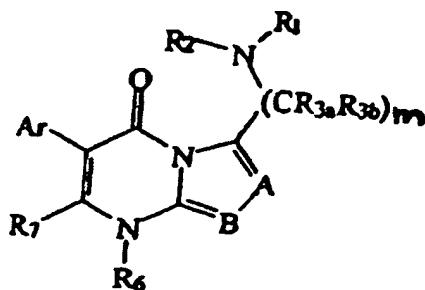
oder R<sub>4</sub> und R<sub>3a</sub> zusammen mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden;

R<sub>5</sub> Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Arylalkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Cyano oder Nitro ist;

R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder substituiertes Heteroarylalkyl ist;

$R_7$  Wasserstoff, Halogen, Cyano, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl oder Alkylamino ist; Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl oder substituiertes Heteroaryl ist; und  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$ ,  $R_{3c}$ ,  $R_{8a}$ ,  $R_{8b}$ ,  $R_9$ ,  $R_{9a}$ ,  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  und  $R_{15}$  gleich Oder voneinander verschieden sind und bei jedem Vorkommen unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, eine heterocyclische Gruppe, eine substituierte heterocyclische Gruppe, eine heterocyclische Alkylgruppe oder substituierte heterocyclische Alkylgruppe bedeuten; oder  $R_{1a}$  und  $R_{1b}$ ,  $R_{8a}$  und  $R_{8b}$ ,  $R_{10a}$  und  $R_{10b}$  oder  $R_{12}$  und  $R_{13}$  zusammen mit dem Atom oder den Atomen, an welches bzw. welche sie gebunden sind, einen homocyclischen Ring, substituierten homocyclischen Ring, heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q eine direkte Bindung ist und welche die folgende Struktur aufweist:



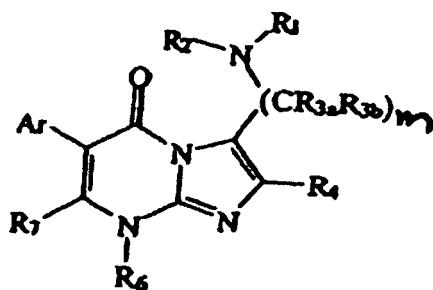
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q -( $CR_{8a}R_{8b}$ )<sub>r</sub>-Z-( $CR_{10a}R_{10b}$ )<sub>s</sub> ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin r Null ist.

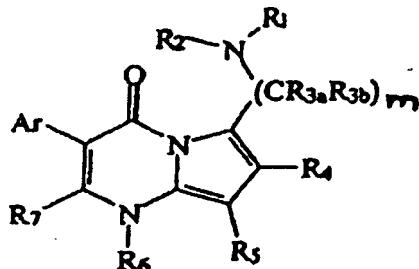
5. Verbindung nach Anspruch 3, worin s Null ist.

6. Verbindung nach Anspruch 3, worin Z Carbonyl ist.

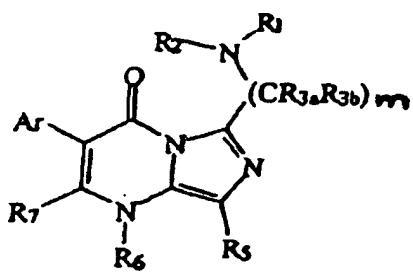
7. Verbindung nach Anspruch 2, worin A  $CR_4$  ist, B Stickstoff ist und welche die folgende Struktur aufweist:



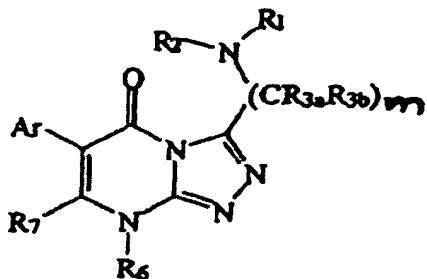
8. Verbindung nach Anspruch 2, worin A  $CR_4$  ist, B  $CR_5$  ist und welche die folgende Struktur aufweist:



9. Verbindung nach Anspruch 2, worin A N ist, B  $CR_5$  ist und welche die folgende Struktur aufweist:



10. Verbindung nach Anspruch 2, worin A N ist, B N ist und welche die folgende Struktur aufweist:



11. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_6$  Arylalkyl oder substituiertes Arylalkyl ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11, worin  $\text{R}_6$  Benzyl oder substituiertes Benzyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_7$  Alkyl ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin  $\text{R}_7$  Methyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_5$  Wasserstoff ist.

16. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_5$  Halogen, Nitro oder Cyano ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_4$  Alkyl oder substituiertes Alkyl ist.

18. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_{3a}$  und  $\text{R}_{3b}$  beide Wasserstoff sind.

19. Verbindung nach Anspruch 1, worin m 1 ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_2$  Alkyl ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_1$  Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl oder substituiertes Heteroarylalkyl ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, worin  $\text{R}_1$  Benzyl oder substituiertes Benzyl ist.

23. Verbindung nach Anspruch 21, worin  $\text{R}_1$  -CH<sub>2</sub>(Heteroaryl) oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Heteroaryl) ist.

24. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring oder substituierten heterocyclischen Ring bilden.

25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:

3-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazo-lo[1,2-a]pyrimid-4-on;

3-(N-(2-Pyridylmethyl))aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazo-lo[1,2-a]pyrimid-4-on;

3-(N-(2-Pyridylmethyl)-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)i midazolo[1,2-a]pyrimid-4-on;

3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imid azolo[1,2-a]pyrimid-4-on;

3-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-2-(tert-butyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imi

dazolo[1,2-a]pyrimid-4-on;  
3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on;  
1-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-6-(3-phenylpropylaminocarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on;  
1-[(N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-6-(3-phenylpropylaminocarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on;  
1-[(N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-2-(tert-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimid-7-on;  
3-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(t-butyl)-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazolo[3,4-a]pyrimid-7-on;  
1-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazolo[3,4-a]pyrimid-7-on;  
1-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-4-(2-fluorbenzyl)-5-methyl-6-(3-methoxyphenyl)imidazolo[3,4-a]pyrimid-7-on;  
3-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimid-4-on;  
3-[N-Methyl-N-(2-pyridylethyl)]aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimid-4-on;  
3-[N-(2-Furanmethyl)-N-methyl]aminomethyl-6-methyl-7-(2-fluorbenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimid-4-on;  
1-(N-Benzyl-N-methyl)aminomethyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on; oder  
1-[N-(2-Pyridylethyl)-N-methyl]aminomethyl-2-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-7-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-5-(3-methoxyphenyl)imidazolo[1,2-a]pyrimid-4-on ist.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel.

27. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung in einem Verfahren zum Antagonisieren des Gonadotropin-Releasing-Hormons in einem Subjekt, welches dieses benötigt, wobei das Verfahren das Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung an das Subjekt umfasst.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26 zur Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln eines mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zustands bzw. Leidens eines Subjekts, welches dieses benötigt, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei dem mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zustand bzw. Leiden um Krebs, benigne Prostatahypertrophie oder ein Uterusyom handelt.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei es sich bei dem Krebs um Prostatakrebs, Gebärmutterkrebs, Brustkrebs oder gonadotrope Hypophysenadenome handelt.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei es sich bei dem mit einem Sexualhormon zusammenhängenden Zustand bzw. Leiden um Endometriose, das Syndrom der polyzystischen Ovarien, Uterusfibroide oder vorzeitige Pubertät handelt.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26 zur Verwendung in einem Verfahren zum Verhüten einer Schwangerschaft eines Subjekts, welches dieses benötigt, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26 zur Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln von Lupus erythematoses, Reizkolon, prämenstruellem Syndrom, Nirsutismus, Kleinwuchs oder Schlafstörungen eines Subjekts, welches dieses benötigt, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung an das Subjekt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen