

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

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum**  
Internationales Büro



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum**  
**20. Dezember 2018 (20.12.2018)**

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer**  
**WO 2018/228907 A1**

**(51) Internationale Patentklassifikation:**

*C07D 471/08* (2006.01)      *A61K 31/5386* (2006.01)  
*C07D 498/08* (2006.01)      *A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/4995* (2006.01)      *A61P 25/00* (2006.01)

NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2018/064977

**(22) Internationales Anmeldedatum:**

07. Juni 2018 (07.06.2018)

**(25) Einreichungssprache:**

Deutsch

**(26) Veröffentlichungssprache:**

Deutsch

**(30) Angaben zur Priorität:**

17176046.5      14. Juni 2017 (14.06.2017) EP  
17193252.8      26. September 2017 (26.09.2017) EP

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*



**(72) Erfinder:** DELBECK, Martina; Müllerweg 10, 42579 Heiligenhaus (DE). HAHN, Michael; Rietherbach 42D, 40764 Langenfeld (DE). MÜLLER, Thomas; Parkstr. 24, 40764 Langenfeld (DE). LUSTIG, Clemens; Falkenberg 159, 42113 Wuppertal (DE). COLLINS, Karl; Fürstenwall 135, 40215 Düsseldorf (DE). LINDNER, Niels; Bodelschwinghweg 4, 42115 Wuppertal (DE). NICOLAI, Janine; Bernhardstr. 56, 45239 Essen (DE). BECKBROICHSSITTER, Moritz; Lindenstr. 169, 40233 Düsseldorf (DE). ALBUS, Udo; Am Römerkastell 9, 61197 Florstadt (DE). GEHRING, Doris; Frankfurter Str. 166, 65779 Kelkheim (DE). ROSENSTEIN, Björn; Mühlenstr. 2, 63628 Bad Soden-Salmünster (DE).

**(74) Anwalt:** BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).

**(81) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,

**(54) Title:** DIAZABICYCLIC SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIMIDINES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT OF BREATHING DISORDERS

**(54) Bezeichnung:** DIAZABICYCLISCH SUBSTITUIERTE IMIDAZOPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON ATEMSTÖRUNGEN

**(57) Abstract:** The present invention relates to novel diazabicyclic substituted imidazo[1,2-a]pyrimidine- derivatives, to methods for producing the same, to the use thereof either alone or in combination for the treatment and/or prevention of diseases, as well as to their use for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, especially for the treatment and/or prevention of breathing disorders, including sleep-related breathing disorders such as obstructive and central sleep apnea and snoring.

**(57) Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, diazabicyclisch substituierte Imidazo[1,2-a]pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, einschließlich schlafbedingter Atemstörungen wie obstruktiven und zentralen Schlafapnoen und Schnarchen.

**WO 2018/228907 A1**

## DIAZABICYCLISCH SUBSTITUIERTE IMIDAZOPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON ATEMSTÖRUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, diazabicyclisch substituierte Imidazo[1,2-a]pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von 5 Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, einschließlich schlafbedingter Atemstörungen wie obstruktiven und zentralen Schlafapnoen und Schnarchen.

Kaliumkanäle sind nahezu ubiquitär vorkommende Membranproteine, die an einer Vielzahl von unterschiedlichen physiologischen Prozessen beteiligt sind. Dazu gehört auch die Regulation des 10 Membranpotentials und der elektrischen Erregbarkeit von Neuronen und Muskelzellen. Kaliumkanäle werden in drei größere Gruppen unterteilt, welche sich in der Zahl der Transmembrandomänen (2, 4 oder 6) unterscheiden. Die Gruppe von Kaliumkanälen, bei der zwei porenbildende Domänen von vier Transmembrandomänen flankiert werden, wird K2P-Kanäle genannt. Funktionell vermitteln die K2P-Kanäle weitgehend zeit- und spannungsunabhängig  $K^+$ -Hintergrundströme 15 und tragen entscheidend zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials bei. Die Familie der K2P-Kanäle umfasst 15 Mitglieder, die in sechs Subfamilien untergliedert sind, basierend auf Ähnlichkeiten in Sequenz, Struktur und Funktion: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK und TRESK.

Von besonderem Interesse sind TASK-1 (KCNK3 oder K2P3.1) und TASK-3 (KCNK9 oder 20 K2P9.1) der TASK (*TWIK-related acid-sensitive  $K^+$  channel*)-Subfamilie. Diese Kanäle sind funktionell dadurch gekennzeichnet, dass durch sie bei Erhaltung der spannungsunabhängigen Kinetik sogenannte "Leck"- oder "Hintergrund"-Ströme fließen, wobei sie auf eine Vielzahl von physiologischen und pathologischen Einflüssen mit einer Zu- oder Abnahme der Aktivität reagieren. Charakteristisch für TASK-Kanäle ist die sensitive Reaktion auf eine Änderung des extrazellulären 25 pH-Wertes: Die Kanäle werden bei saurem pH-Wert inhibiert und bei alkalischem pH-Wert aktiviert.

TASK-1 wird überwiegend im Zentralnervensystem und im kardiovaskulären System exprimiert. Eine relevante Expression von TASK-1 konnte im Gehirn, in Spinalganglien, in Motoneuronen des *Nervus hypoglossus* und *Nervus trigeminus*, in Herz, *Glomus caroticum*, Pulmonalarterie, Aorta, 30 Lunge, Pankreas, Placenta, Uterus, Niere, Nebenniere, Dünndarm und Magen sowie auf T-Lymphozyten nachgewiesen werden. TASK-3 wird hauptsächlich im Zentralnervensystem exprimiert. Eine relevante Expression von TASK-3 konnte im Gehirn, in Motoneuronen des *Nervus hypoglossus* und *Nervus trigeminus* und in neuroepithelialen Zellen des *Glomus caroticum* und der Lunge

sowie auf T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Eine geringere Expression ist in Herz, Magen, Hodengewebe und Nebenniere zu finden.

TASK-1- und TASK-3-Kanäle spielen eine Rolle bei der Regulation der Atmung. Beide Kanäle werden in den respiratorischen Neuronen des Atemzentrums im Hirnstamm exprimiert, unter anderem in Neuronen, die den Atemrhythmus generieren (ventrale respiratorische Gruppe mit dem prä-Bötzinger-Komplex), und im noradrenergen *Locus caeruleus* sowie in serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne. Aufgrund der pH-Abhängigkeit übernehmen die TASK-Kanäle hier die Funktion eines Sensors, der extrazelluläre pH-Wert-Änderungen in entsprechende zelluläre Signale übersetzt [Bayliss *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. Auch im *Glomus caroticum*, einem peripheren Chemorezeptor, der pH, O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes misst und Signale an das Atemzentrum im Hirnstamm übermittelt, um die Atmung zu regulieren, werden TASK-1 und TASK-3 exprimiert. Es wurde gezeigt, dass TASK-1 knock-out-Mäuse eine verringerte ventilatorische Reaktion (Anstieg der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens) auf Hypoxie und normoxische Hyperkapnie aufweisen [Trapp *et al.*, *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Des Weiteren wurden TASK-1- und TASK-3-Kanäle in Motoneuronen des *Nervus hypoglossus*, dem XII. Hirnnerv, nachgewiesen, der eine wichtige Funktion für die Offenhaltung der oberen Atemwege hat [Berg *et al.*, *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].

In einem Schlafapnoe-Modell am anästhesierten Schwein führte die intranasale Gabe eines Kaliumkanal-Blockers, der im nanomolaren Bereich den TASK-1-Kanal blockiert, zu einer Hemmung der Kollapsibilität der pharyngealen Atemwegsmuskulatur und zu einer Sensibilisierung des negativen Druckreflexes der oberen Atemwege. Man vermutet, dass die intranasale Gabe des Kaliumkanal-Blockers Mechanorezeptoren in den oberen Atemwegen depolarisiert und über Aktivierung des negativen Druckreflexes zu einer verstärkten Aktivität der Muskulatur der oberen Atemwege führt, wodurch eine Stabilisierung der oberen Atemwege erfolgt und ein Kollaps verhindert wird. Über eine solche Stabilisierung der oberen Atemwege kann die TASK-Kanal-Blockade für obstruktive Schlafapnoe und auch Schnarchen von großer Bedeutung sein [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine schlafbezogene Atemstörung, die gekennzeichnet ist durch wiederholte Episoden der Obstruktion der oberen Atemwege. Bei der Einatmung wird die Durchgängigkeit der oberen Atemwege durch das Zusammenspiel zweier Gegenkräfte gewährleistet. Die dilatierenden Effekte der Muskulatur der oberen Atemwege wirken dem das Lumen verengenden negativen intraluminären Druck entgegen. Die aktive Kontraktion des Zwerchfells und der anderen Atemhilfsmuskeln erzeugt einen Unterdruck in den Atemwegen und stellt so die treibende Kraft für die Atmung dar. Die Stabilität der oberen Atemwege wird maßgeblich von der

Koordination und Kontraktionseigenschaft der dilatierenden Muskeln der oberen Atemwege bestimmt.

Der *Musculus genioglossus* spielt bei der Pathogenese der obstruktiven Schlafapnoe eine entscheidende Rolle. Die Aktivität des *Musculus genioglossus* nimmt mit abnehmendem Druck im Pharynx im Sinne eines dilatierenden Kompensationsmechanismus zu. Innerviert vom *Nervus hypoglossus* zieht er die Zunge nach vorne und unten und erweitert auf diese Weise den pharyngealen Luftweg [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. Die Anspannung der dilatierenden Muskeln der oberen Atemwege wird unter anderem über Mechanorezeptoren/Dehnungsrezeptoren im Nasen-Rachen-Raum moduliert [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. Durch Lokalanästhesie des oberen Luftwegs kann bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe im Schlaf eine zusätzliche Reduktion der Aktivität des *Musculus genioglossus* beobachtet werden [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben eine hohe Mortalität und Morbidität infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie z.B. Bluthochdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

Bei der zentralen Schlafapnoe kommt es infolge einer gestörten Hirnfunktion bzw. einer gestörten Atemregulation zu episodischen Hemmungen des Atemantriebs. Zentral bedingte Atemstörungen führen zu mechanischen Atemstillständen, d.h. es findet während dieser Episoden keine Atmungsaktivität statt, sämtliche Atemmuskeln einschließlich Zwerchfell stehen vorübergehend still. Bei der zentralen Schlafapnoe liegt keine Obstruktion der oberen Atemwege vor.

Beim primären Schnarchen kommt es ebenfalls nicht zu einer Obstruktion der oberen Atemwege. Durch die Verengung der oberen Atemwege erhöht sich allerdings die Strömungsgeschwindigkeit der ein- und ausgeatmeten Luft. Dies bewirkt im Verbund mit der erschlafften Muskulatur, dass die weichen Gewebe des Mund- und Rachenraumes im Luftstrom flattern. Dieses leichte Vibrieren erzeugt dann die typischen Schnarchgeräusche.

Das obstruktive Schnarchen (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring, Hypopnoe-Syndrom*) wird durch eine wiederkehrende partielle Obstruktion der oberen Atemwege im Schlaf verursacht. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstands und somit zu einem Anstieg der Atemarbeit mit erheblichen intrathorakalen Druckschwankungen. Die negative intrathorakale Druckentwicklung während der Inspiration kann dabei Werte erreichen, wie sie infolge einer kompletten Atemwegsobstruktion bei der obstruktiven Schlafapnoe auftreten. Die pathophysiologischen Auswirkungen auf Herz, Kreislauf und Schlafqualität entsprechen denen bei der obstruktiven Schlafapnoe. Die Pathogenese ist wie bei der obstruktiven Schlafapnoe in einem gestörten Reflexmechanismus der Pharynx-dilatierenden Muskeln im Schlaf während der Inspiration

anzunehmen. Das obstruktive Schnarchen stellt häufig die Vorstufe für die obstruktive Schlafapnoe dar [Hollandt *et al.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].

TASK-Kanäle scheinen darüber hinaus auch beim Zelltod von Neuronen eine Rolle zu spielen. Im Tiermodell der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-induzierten autoimmunen Enzephalomyelitis, einem Tiermodell für Multiple Sklerose, zeigten TASK-1 knock-out-Mäuse eine verminderte neuronale Degeneration. Die Hemmung von TASK-Kanälen scheint über eine Verhinderung der neuronalen Apoptose neuroprotektiv zu wirken und kann daher für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen von Interesse sein [Bittner *et al.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].

Weiterhin wurde beschrieben, dass T-Lymphozyten TASK-1- und TASK-3-Kanäle exprimieren und die Hemmung dieser Kanäle zu einer verminderten Zytokinproduktion und Proliferation nach Stimulation der T-Lymphozyten führt. Die selektive Hemmung von TASK-Kanälen auf T-Lymphozyten verbesserte den Krankheitsverlauf in einem Tiermodell der Multiplen Sklerose. Die Blockade von TASK-Kanälen kann daher auch für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein [Meuth *et al.*, *J. Biol. Chem.* 283, 14559-14579 (2008)].

15 TASK-1 und TASK-3 werden auch im Herzen exprimiert [Rinné *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Da TASK-1 besonders stark im Reizleitungssystem und im Vorhof exprimiert wird, könnte dieser Kanal bei der Auslösung von Reizleitungsstörungen oder supraventrikulären Arrhythmien eine Rolle spielen. Im Herzen scheint TASK-1 zu einem Hintergrund-Strom beizutragen, der seinerseits zur Aufrechterhaltung des Ruhepotentials, zur Aktionspotentialdauer und zur 20 Repolarisation beiträgt [Kim *et al.*, *Am. J. Physiol.* 277, H1669-1678 (1999)]. Es wurde an Herzmuskelzellen vom Menschen gezeigt, dass die Blockade des TASK-1-Ionenstroms zu einer Verlängerung des Aktionspotentials führt [Limberg *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 613-624 (2011)]. Des Weiteren wurde bei TASK-1 knock-out-Mäusen eine verlängerte QT-Zeit nachgewiesen [Decher *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 77-86 (2011)]. Die Hemmung von TASK-Kanälen 25 könnte somit für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, von Bedeutung sein.

TASK-Kanäle scheinen auch bei bestimmten Gefäßen bei der Regulation des Gefäßtonus eine Rolle zu spielen. Eine relevante Expression von TASK-1 konnte in der glatten Muskulatur von Pulmonal- und Mesenterialarterien festgestellt werden. In Untersuchungen an glatten Muskelzellen aus 30 humanen Pulmonalarterien wurde gezeigt, dass TASK-1 eine Rolle bei der Regulation des pulmonalen Gefäßtonus spielt. TASK-1 könnte an der hypoxischen und Azidose-induzierten pulmonalen Vasokonstriktion beteiligt sein [Tang *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 41, 476-483 (2009)].

In Glomerulosazellen der Nebennierenrinde spielt TASK-1 eine Rolle für die Kaliumleitfähigkeit [Czirjak *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 863-874 (2000)].

TASK-Kanäle haben möglicherweise auch bei Apoptose und Tumorgenese eine wichtige Bedeutung. In Brustkrebs-, Kolonkrebs- und Lungenkrebs-Biopsien sowie beim metastasierenden Prostatakrebs und in Melanomzellen wurde gefunden, dass TASK-3 stark überexprimiert ist [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003); Kim *et al.*, *APMIS* 112, 588-594 (2004); Pocsai *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2364-2376 (2006)]. Eine Punktmutation am TASK-3-Kanal, welche die Kanalfunktion abschaltet, hebt gleichzeitig die tumorbildende Wirkung (Proliferation, Tumorwachstum, Apoptose-Resistenz) auf [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003)]. Die Überexpression von TASK-3 und TASK-1 in einer murinen Fibroblasten-Zelllinie (C8-Zellen) hemmt intrazelluläre Apoptosewege [Liu *et al.*, *Brain Res.* 1031, 164-173 (2005)]. Die Blockade von TASK-Kanälen kann daher auch für die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen von Bedeutung sein.

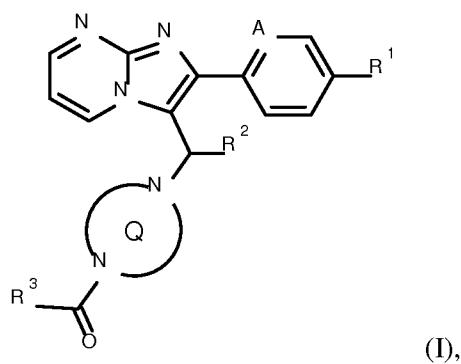
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt somit in der Bereitstellung neuer Substanzen, die als potente und selektive Blocker von TASK-1- und TASK-3-Kanälen agieren und sich als solche insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, einschließlich schlafbedingter Atemstörungen wie obstruktiven und zentralen Schlafapnoen und Schnarchen, sowie anderer Erkrankungen eignen.

In US 2002/0022624-A1 werden verschiedene Azaindol-Derivate, darunter auch Imidazo[1,2-a]-pyridine, als Substanz P-Antagonisten zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen beschrieben. Aus WO 02/02557-A2 und WO 2009/143156-A2 sind 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin-Derivate bekannt, die sich als Modulatoren von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren gleichfalls zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen eignen. In WO 2011/113606-A1 und WO 2012/143796-A2 werden bicyclische Imidazol-Derivate offenbart, die für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bzw. inflammatorischen Erkrankungen geeignet sind. Aus EP 2 671 582-A1 sind weitere bicyclische Imidazol-Derivate und ihre therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten als Inhibitoren von T-Typ-Calciumkanälen bekannt. In WO 2012/130322-A1 werden 2,6-Diaryl-3-(piperazinomethyl)imidazo[1,2-a]-pyridin-Derivate beschrieben, die sich aufgrund ihrer HIF-1 inhibierenden Aktivität insbesondere zur Behandlung von inflammatorischen und hyperproliferativen Erkrankungen eignen. In WO 2014/187922-A1 werden verschiedene 2-Phenyl-3-(heterocyclomethyl)imidazo[1,2-a]pyridin- und -imidazo[1,2-a]pyrazin-Derivate offenbart, die als Inhibitoren von Glucose-Transportern (GLUT) für die Behandlung von inflammatorischen, proliferativen, metabolischen, neurologischen und/oder Autoimmun-Erkrankungen eingesetzt werden können. Unter anderem in WO 2015/144605-A1 und WO 2017/050732-A1 werden acylierte bicyclische Amin-Verbindungen beschrieben, die als Inhibitoren von Autotaxin und der Lysophosphatidsäure-Produktion für die Behandlung ver-

schiedener Erkrankungen geeignet sind. In WO 2016/084866-A1, WO 2016/085783-A1 und WO 2016/088813-A1 werden acylierte diazabicyclische Verbindungen offenbart, die infolge ihrer antagonistischen Wirkung auf Orexin-Rezeptoren zur Behandlung von neurodegenerativen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, mentalen Störungen und Ess- und Schlafstörungen, 5 insbesondere von Schlaflosigkeit, verwendet werden können.

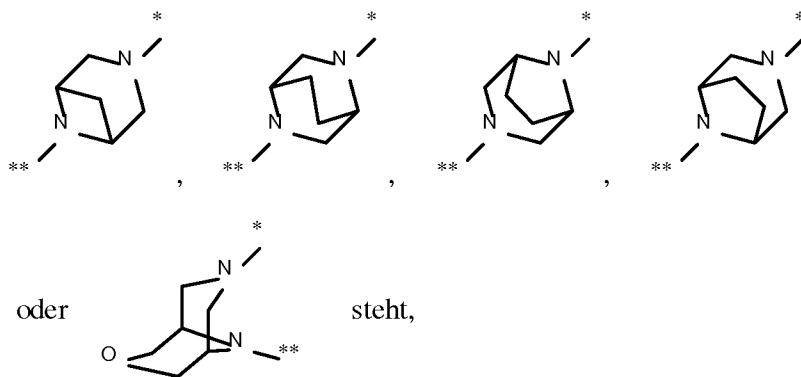
Weiterhin ist die Verbindung Ethyl-4-[(2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat [CAS Registry-Nr. 1783141-19-4] von *Chemical Abstracts* als "Chemical Library"-Substanz ohne Literaturreferenz indexiert; eine medizinisch-therapeutische Anwendung ist für diese Verbindung bislang nicht beschrieben.

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



in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



15 worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden  $\text{CHR}^2$ -Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

A für CH oder N steht,

$\text{R}^1$  für Halogen, Cyano, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann und Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu zweifach mit Fluor substituiert sein können,

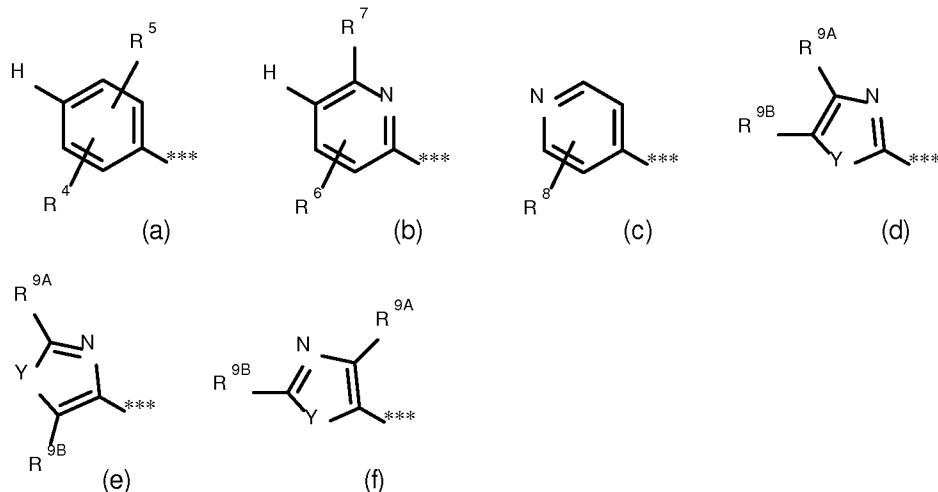
$R^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

5  $R^3$  für ( $C_4$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, worin eine Ring- $CH_2$ -Gruppe gegen -O- ausgetauscht sein kann, steht

oder

$R^3$  für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder (c) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



10

steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

$R^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

$R^5$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeutet,

15

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl und ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

$R^6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

20

$R^7$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, Cyclobutyloxy, Oxetan-3-yloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy, Mono-( $C_1$ - $C_3$ )-alkylamino, Di-( $C_1$ - $C_3$ )-alkylamino oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkylsulfanyl bedeutet,

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

$R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeutet,

$R^{9A}$  und  $R^{9B}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl, Cyclopropyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeuten,

5 wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl und ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und

$Y$  O oder S bedeutet,

oder

10  $R^3$  für eine Gruppe -OR<sup>10</sup> oder -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> steht, worin

$R^{10}$  ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_4$ - $C_6$ )-Cycloalkyl oder [( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl]methyl bedeutet,

$R^{11}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl bedeutet

und

$R^{12}$  ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

15 wobei ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann

und

wobei Phenyl sowie die Phenyl-Gruppe in Benzyl bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit einem Rest ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy und (Trifluormethyl)sulfanyl substituiert sein können,

20

oder

$R^{11}$  und  $R^{12}$  miteinander verknüpft sind und gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphinol- oder Thiomorpholin-Ring bilden,

25 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) und (I-E) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und 5 deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfahrung physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung, Reinigung oder 10 Lagerung der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffssäure, Bromwasserstoffssäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, 15 Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Benzoesäure und Embonsäure.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfahrung solche Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfahrung Hydrate bevorzugt. 20

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfahrung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren angewandt, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiralen bzw. achiralen Trennphasen. Im Falle von chiralen 25 Aminen als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ auch eine Trennung über diastereomere Salze mit Hilfe enantiomerenreiner Carbonsäuren erfolgen.

Sofern die erfundungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfahrung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie  $^2\text{H}$  (Deuterium),  $^3\text{H}$  (Tritium),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  und  $^{131}\text{I}$ . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit  $^3\text{H}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darauf hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise zu einer Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder zu einer Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein gebräuchlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem hierbei entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper auf beispielsweise metabolischem oder hydrolytischem Wege zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden.

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

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec.*-Butyl, *tert.*-Butyl, *n*-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, Neopentyl, *n*-Hexyl, 2-Hexyl und 3-Hexyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec.*-Butyl und *tert.*-Butyl.

5       (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl und Isopropyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy und Isopropoxy.

10      Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft seien genannt: Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino und Isopropylamino.

15      Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-methylamino, *N,N*-Di-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino und *N,N*-Diisopropylamino.

20      (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfanyl [auch als (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylthio bezeichnet] steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der über ein S-Atom mit dem Rest des Moleküls verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, *n*-Propylsulfanyl und Isopropylsulfanyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische, gesättigte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

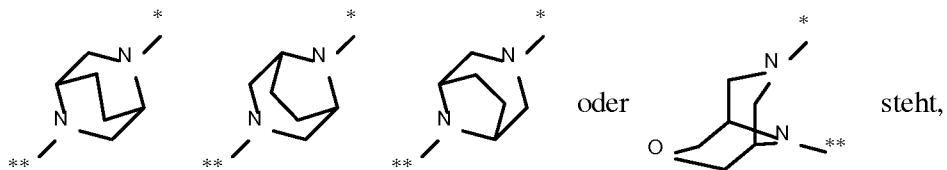
25      (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische, gesättigte Cycloalkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

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

30      Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Wenn Reste in den erfundungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert

sein. Eine Substitution mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



5

worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden  $\text{CHR}^2$ -Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

A für  $\text{CH}$  steht,

$\text{R}^1$  für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Isopropyl, *tert*.-Butyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

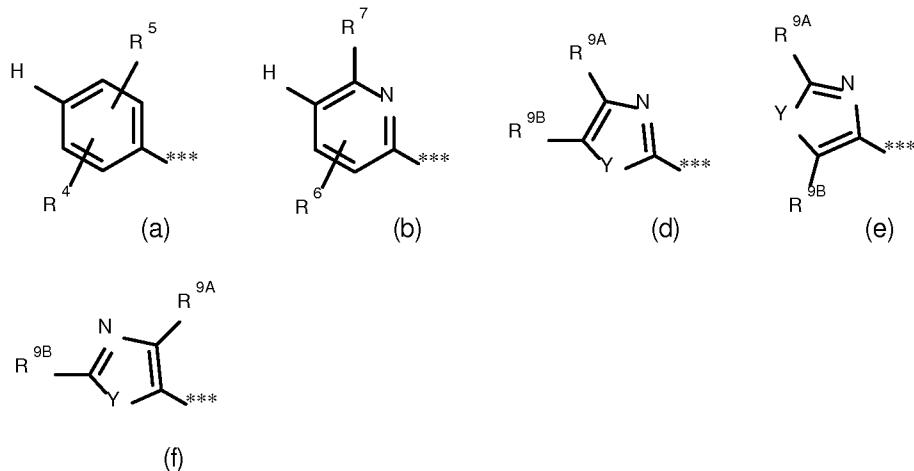
10  $\text{R}^2$  für Wasserstoff steht,

und

$\text{R}^3$  für Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht

oder

$\text{R}^3$  für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder eine 15 Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Trifluormethoxy bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

5 R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Cyclobutyloxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfanyl bedeutet,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

R<sup>9A</sup> und R<sup>9B</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

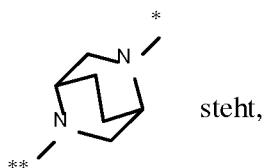
10 und

Y O oder S bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

15 der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel

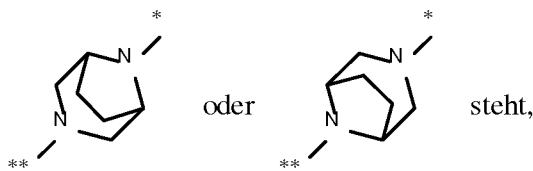


worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden CHR<sup>2</sup>-Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel

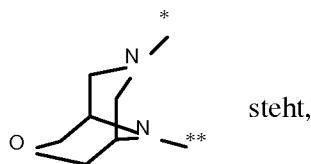


worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden  $\text{CHR}^2$ -Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 5 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



- 10 worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden  $\text{CHR}^2$ -Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für CH steht,

- 15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$\text{R}^1$  für Chlor, Brom, Isopropyl oder Cyclopropyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 20 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$\text{R}^2$  für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

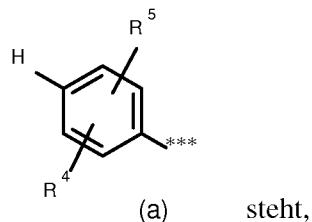
Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^3$  für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^3$  für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a)



10 worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert,

$R^4$  Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet

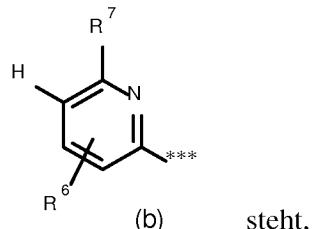
und

$R^5$  Fluor, Chlor, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^3$  für eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b)



worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert,

20  $R^6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet

und

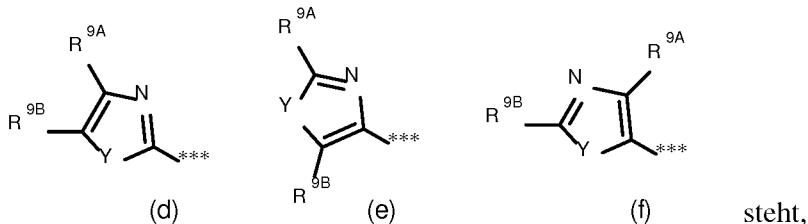
R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Cyclobutyloxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfanyl bedeutet,

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 5 Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in welcher

$R^3$  für eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert,

- 10 R<sup>9A</sup> und R<sup>9B</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

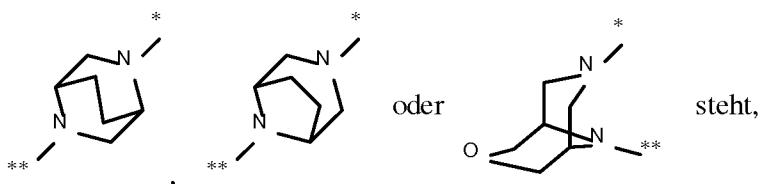
und

Y O oder S bedeutet,

- 15 sowie ihre Salze, Solyate und Solyate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



- 20 worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden CHR<sup>2</sup>-Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

A für CH steht,

R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Isopropyl oder Cyclopropyl steht,

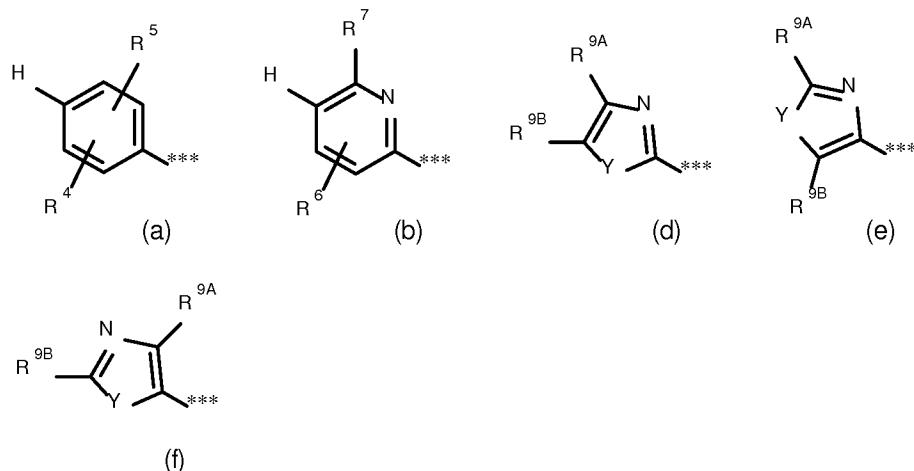
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

und

5 R<sup>3</sup> für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht

oder

R<sup>3</sup> für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



10 steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Methyl, Isopropyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

15 R<sup>7</sup> Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Isopropoxy, Cyclobutyloxy oder Methylsulfanyl bedeutet,

R<sup>9A</sup> und R<sup>9B</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Isopropyl oder Cyclopropyl bedeuten

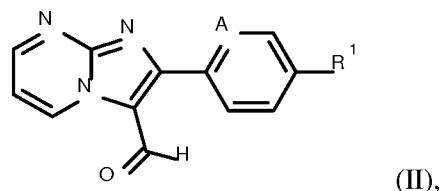
und

Y O oder S bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt. Besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

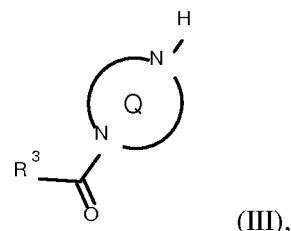
Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher der Rest R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



10 in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

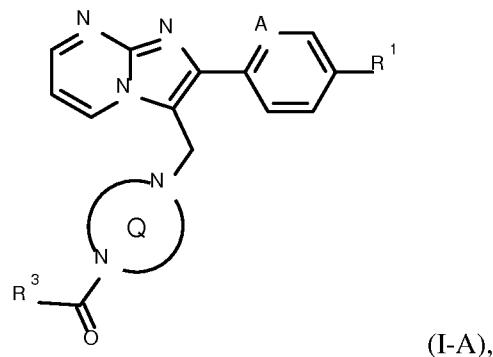
in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels entweder

[A] mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R<sup>3</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 zu einer Verbindung der Formel (I-A)

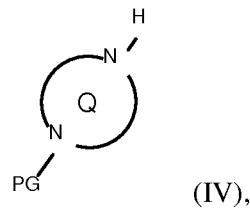


in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

[B] mit einem geschützten Diaza-Heterobicyclus der Formel (IV)

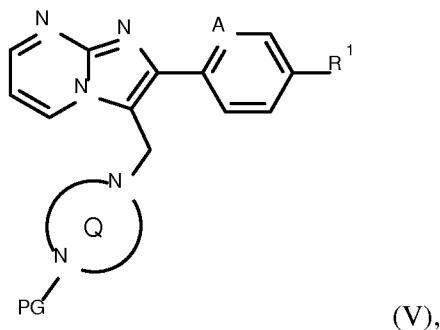


5 in welcher der Ring Q die oben angegebene Bedeutung hat

und

PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert*.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl steht,

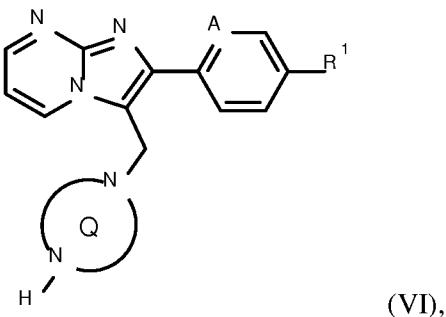
zunächst zu einer Verbindung der Formel (V)



10

in welcher A, PG, R¹ und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend die Schutzgruppe PG abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (VI)

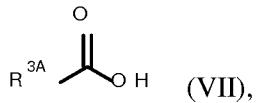


15

in welcher A, R¹ und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

dann in Abhängigkeit von der spezifischen Bedeutung des Restes R<sup>3</sup>

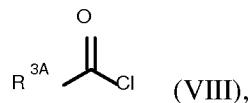
[B-1] mit einer Carbonsäure der Formel (VII)



in welcher

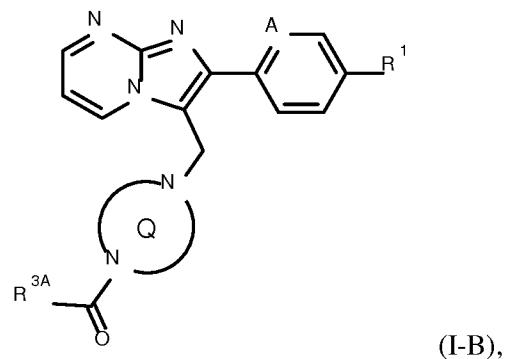
5 R<sup>3A</sup> für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, worin eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen -O- ausgetauscht  
sein kann, oder für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der  
Formel (b) oder (c) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f), wie oben  
beschrieben, steht,

10 unter Aktivierung der Carbonsäure-Funktion in (VII) oder mit dem korrespondierenden  
Säurechlorid der Formel (VIII)



in welcher R<sup>3A</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (I-B)

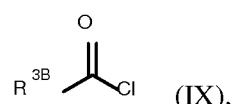


15 in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>3A</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

[B-2] mit einem Chlorformiat beziehungsweise Carbamoylchlorid der Formel (IX)



in welcher

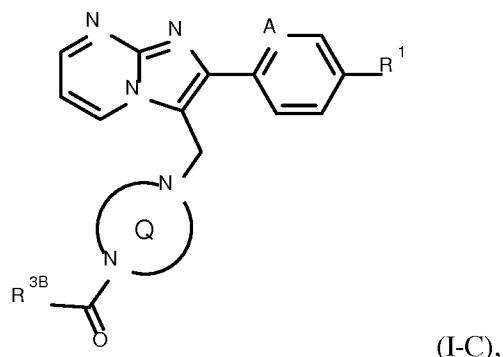
$R^{3B}$  für die Gruppe  $-OR^{10}$  oder  $-NR^{11A}R^{12}$  steht, worin

$R^{10}$  und  $R^{12}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

5  $R^{11A}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{11}$  hat, jedoch ungleich Wasserstoff ist,

zu einer Verbindung der Formel (I-C)

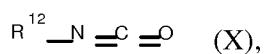


in welcher A,  $R^1$ ,  $R^{3B}$  und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 umsetzt

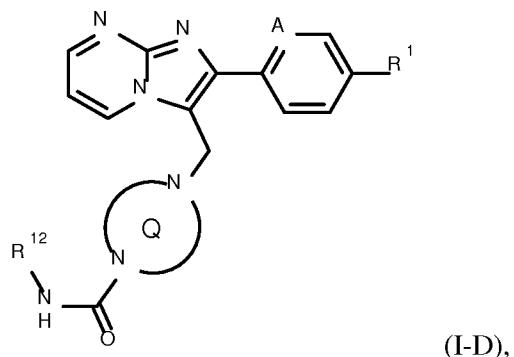
oder

[B-3] mit einem Isocyanat der Formel (X)



in welcher  $R^{12}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

15 zu einer Verbindung der Formel (I-D)



in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>12</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt

und die so erhaltenen Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C) beziehungsweise (I-D) gegebenenfalls in ihre Enantiomere und/oder Diastereomere trennt und/oder gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Als Reduktionsmittel für die Verfahrensschritte [A] (II) + (III) → (I-A) und [B] (II) + (IV) → (V) [reduktive Aminierungen] eignen sich für solche Zwecke übliche Alkaliborhydride wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxaborhydrid; vorzugsweise wird Natriumtriacetoxaborhydrid eingesetzt. Der Zusatz einer Säure, wie insbesondere Essigsäure, und/oder eines wasserentziehenden Mittels, wie beispielsweise Molekularsieb oder Trimethyl- oder Triethylorthoformiat, kann bei diesen Reaktionen von Vorteil sein.

Als Lösungsmittel für diese Umsetzungen sind insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, Ether wie Diisopropylether, Methyl-*tert*.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, polar-aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril oder N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Gemische solcher Lösungsmittel geeignet; bevorzugt wird Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktionen erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C.

Als Schutzgruppe PG in Verbindung (IV) kann eine übliche Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert*.-Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl (Fmoc) eingesetzt werden; bevorzugt wird *tert*.-Butoxycarbonyl (Boc) verwendet. Die Abspaltung der Schutzgruppe im Verfahrensschritt [B] (V) → (VI) erfolgt nach bekannten Methoden. So wird die *tert*.-Butoxycarbonyl-Gruppe üblicherweise durch Behandlung mit einer starken Säure, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure, in einem inerten Lösungsmittel wie Diethylether, 1,4-Dioxan, Dichlormethan oder Essigsäure abgespalten. Im Falle von Benzyloxycarbonyl als Schutzgruppe wird diese bevorzugt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, entfernt. Die (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl-Gruppe wird im Allgemeinen mit Hilfe einer sekundären Aminbase wie Diethylamin oder Piperidin abgespalten [siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3<sup>rd</sup> edition, Thieme, 2005].

Bestimmte Verbindungen der Formel (V), insbesondere solche, in denen PG für *tert*.-Butoxycarbonyl steht, weisen ebenfalls eine signifikante inhibitorische Aktivität gegenüber TASK-1 und/

oder TASK-3 auf und sind insoweit auch vom Bedeutungsumfang der vorliegenden Erfindung, d.h. den Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Der Verfahrensschritt [B-1] (VI) + (VII) → (I-B) [Amid-Bildung] wird nach bekannter Methodik mit Hilfe eines Kondensations- oder Aktivierungsmittels durchgeführt. Als solches Mittel eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), Phosgen-Derivate wie *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Isobutylchlorformiat, 1,2-Oxazolium-Verbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert.*-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, Acylamino-Verbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-di-5 hydrochinolin,  $\alpha$ -Chlorenamine wie 1-Chlor-*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin, 1,3,5-Triazin-Derivate wie 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid, Phosphor-Verbindungen wie *n*-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA), Cyanophosphonsäurediethylester, Diphenylphosphorylazid (DPPA), Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), oder Uronium-Verbindungen wie *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), *O*-(1*H*-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TCTU), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOEt), sowie als Base einem Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder einer tertiären Aminbase, wie Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin oder 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP). Als Kondensations- oder Aktivierungsmittel bevorzugt eingesetzt wird *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU) in Kombination mit *N,N*-Diisopropylethylamin als Base.

Das alternative Verfahren über das Carbonsäurechlorid (VIII) [(VI) + (VIII) → (I-B)] erfolgt im Allgemeinen in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin, *N*-Methylmorpholin (NMM), *N*-Methylpiperidin (NMP), Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU); bevorzugt wird Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin verwendet.

Geeignete inerte Lösungsmittel für diese Amidbildungsreaktionen sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-*tert.*-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimeth-

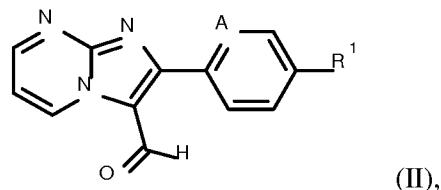
oxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan oder Cyclohexan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetra-chlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethen oder Chlorbenzol, oder polar-aprotische Lösungs-mittel wie Aceton, Methylethylketon, Ethylacetat, Acetonitril, Butyronitril, Pyridin, Dimethylsulf-  
5 oxid (DMSO), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N'*-Dimethylpropyleharnstoff (DMPU) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP); auch können Gemische solcher Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt werden Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Tetrahydrofuran, *N,N*-Dimethylformamid oder Gemische hiervon verwendet. Die Umsetzungen werden in der Regel in einem Temperatur-bereich von -20°C bis +60°C, bevorzugt bei 0°C bis +40°C durchgeführt.

- 10 Das Verfahren [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) [Bildung von Urethanen bzw. substituierten Harnstoffen] wird unter ähnlichen Reaktionsbedingungen bezüglich Lösungsmittel, Basenzusatz und Tempera-tur durchgeführt, wie zuvor für die Amid-Bildung [B-1] (VI) + (VIII) → (I-B) beschrieben.

Die Umsetzung [B-3] (VI) + (X) → (I-D) erfolgt gleichfalls in einem der zuvor aufgeführten in-ereten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis  
15 +60°C; auf den Zusatz einer Base kann bei dieser Reaktion gegebenenfalls verzichtet werden.

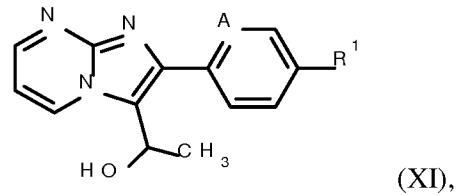
- Die Amin-Verbindung (VI) kann bei den Verfahrensschritten [B-1] (VI) + (VII) bzw. (VIII) → (I-B), [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) und [B-3] (VI) + (X) → (I-D) auch in Form eines Salzes, bei-spielsweise als Hydrochlorid oder Trifluoracetat, eingesetzt werden. In einem solchen Fall erfolgt die Umsetzung in Gegenwart einer entsprechend erhöhten Menge der jeweils verwendeten Hilfs-base.  
20

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher der Rest R<sup>2</sup> für Methyl steht, können dadurch erhalten werden, dass man den oben bereits erwähnten Carbaldehyd der Formel (II)



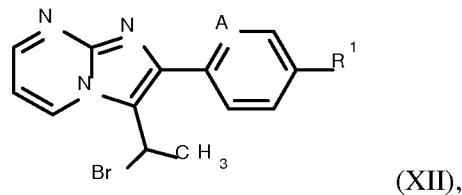
in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 25 zunächst mit Methylmagnesiumbromid zum sekundären Alkohol der Formel (XI)



in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

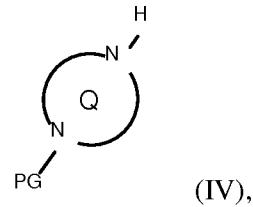
umsetzt, diesen dann mit Hilfe von Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in das korrespondierende Bromid der Formel (XII)



5

in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, anschließend mit einem geschützten Diaza-Heterobicyclus der Formel (IV)

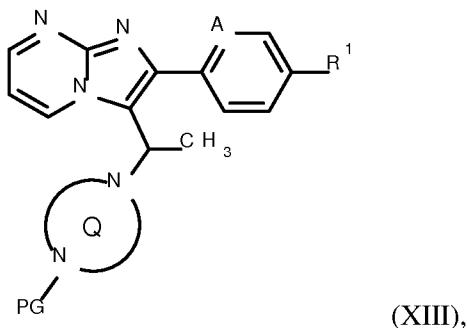


in welcher der Ring Q die oben angegebene Bedeutung hat

10 und

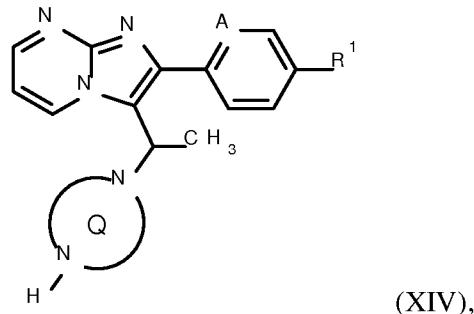
PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert*-Butoxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl oder (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (XIII)



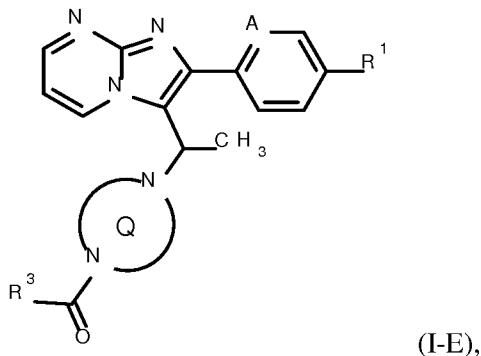
15 in welcher A, PG, R<sup>1</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, nachfolgend die Schutzgruppe PG abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (XIV)



in welcher A, R<sup>1</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 dann in Abhängigkeit von der spezifischen Bedeutung des Restes R<sup>3</sup> gemäß einem der oben beschriebenen Verfahren [B-1], [B-2] bzw. [B-3] in die Zielverbindung der Formel (I-E)



in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- überführt und letztere gegebenenfalls in ihre Enantiomere und/oder Diastereomere trennt und/oder  
10 gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren zu ihren Solvaten,  
Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die Umsetzung des Carbaldehyds (II) mit Methylmagnesiumbromid zum sekundären Alkohol (XI) erfolgt typischerweise in einem etherischen Lösungsmittel wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-*tert*-butylether, Tetrahydrofuran oder einem Gemisch hiervon in einem Temperaturbereich von -20°C bis +40°C. Die nachfolgende Überführung in das Bromid (XII) wird vorteilhaft unter milden Bedingungen mit Hilfe der Reagens-Kombination aus Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in Gegenwart von Triethylamin als Base ("Appel-Reaktion") bewerkstelligt. Die Reaktion wird bevorzugt in Dichlormethan als inertem Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von -10°C bis +30°C durchgeführt. Für die anschließende Umsetzung mit dem Diaza-Heterobicyclus (IV) wird das Bromid (XII) vorzugsweise nicht vorab isoliert, sondern direkt als Rohprodukt in einem Eintopf-Verfahren unter Wechsel des Lösungsmittels eingesetzt. Für diese Umsetzung (XII)

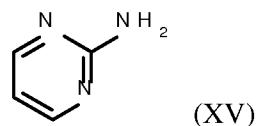
+ (IV) → (XIII) wird bevorzugt Acetonitril als Lösungsmittel verwendet, und die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +60°C.

Die Verfahrensschritte (XIII) → (XIV) und (XIV) → (I-E) schließlich werden auf analoge Weise durchgeführt wie zuvor für die Verfahren [B] (V) → (VI) sowie [B-1], [B-2] bzw. [B-3] beschrieben.  
5

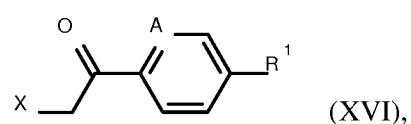
Die zuvor beschriebenen Verfahren können bei normalem, bei erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar); im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

Eine Trennung der erfindungsgemäßen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomere und/10 oder Diastereomere kann gegebenenfalls, je nach Zweckmäßigkeit, auch bereits auf der Stufe der Verbindungen (III), (IV), (V) oder (VI) bzw. (XI), (XIII) oder (XIV) erfolgen, welche dann in separierter Form gemäß den zuvor beschriebenen Verfahrensschritten weiter umgesetzt werden. Eine solche Auf trennung der Stereoisomeren lässt sich nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchführen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise chromatographische Verfahren an chiralen bzw. achiralen Trennphasen angewandt; im Falle von chiralen Aminen als Zwischen- oder Endprodukten kann alternativ auch eine Trennung über diastereomere Salze mit Hilfe enantiomerenreiner Carbonsäuren erfolgen.  
15

Die Verbindungen der Formel (II) ihrerseits können nach literaturbekanntem Verfahren dadurch hergestellt werden, dass man 2-Aminopyrimidin (XV)



unter dem Einfluss einer Base mit einer Verbindung der Formel (XVI)

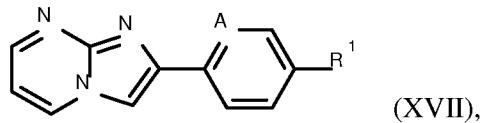


in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

25 X für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod steht,

zu einem Imidazo[1,2-a]pyrimidin-Derivat der Formel (XVII)



in welcher A und R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

kondensiert und dieses dann mit einer Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid zu (II) formyliert.

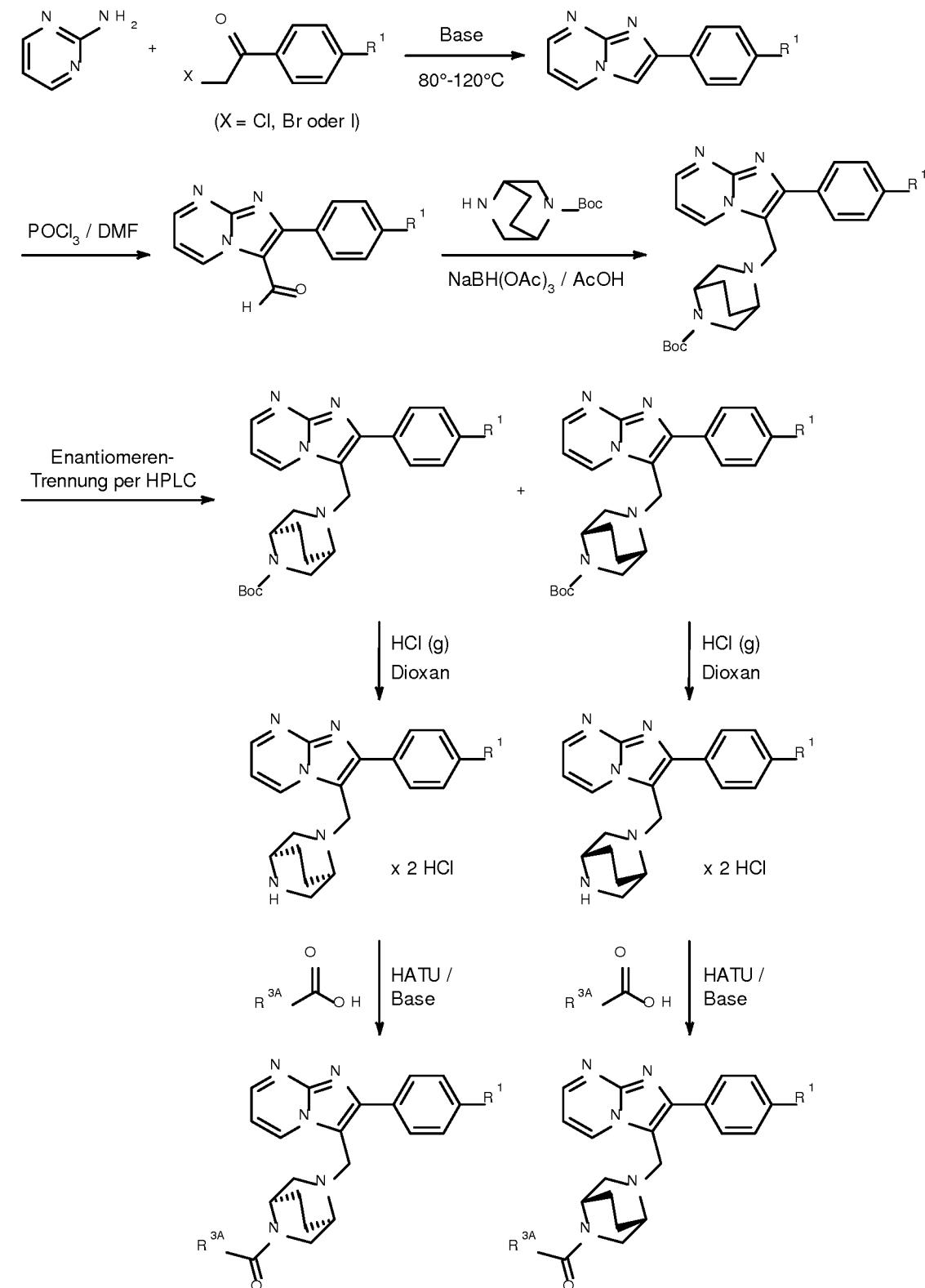
- 5 Die Kondensationsreaktion (XV) + (XVI) → (XVII) wird üblicherweise in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, in einem Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Bis(2-methoxyethyl)ether, in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidinon (NMP), oder auch in Wasser bei einer Temperatur im Bereich von +50°C bis +150°C durchgeführt; bevorzugt wird Ethanol oder Wasser als Lösungsmittel verwendet.
- 10 15

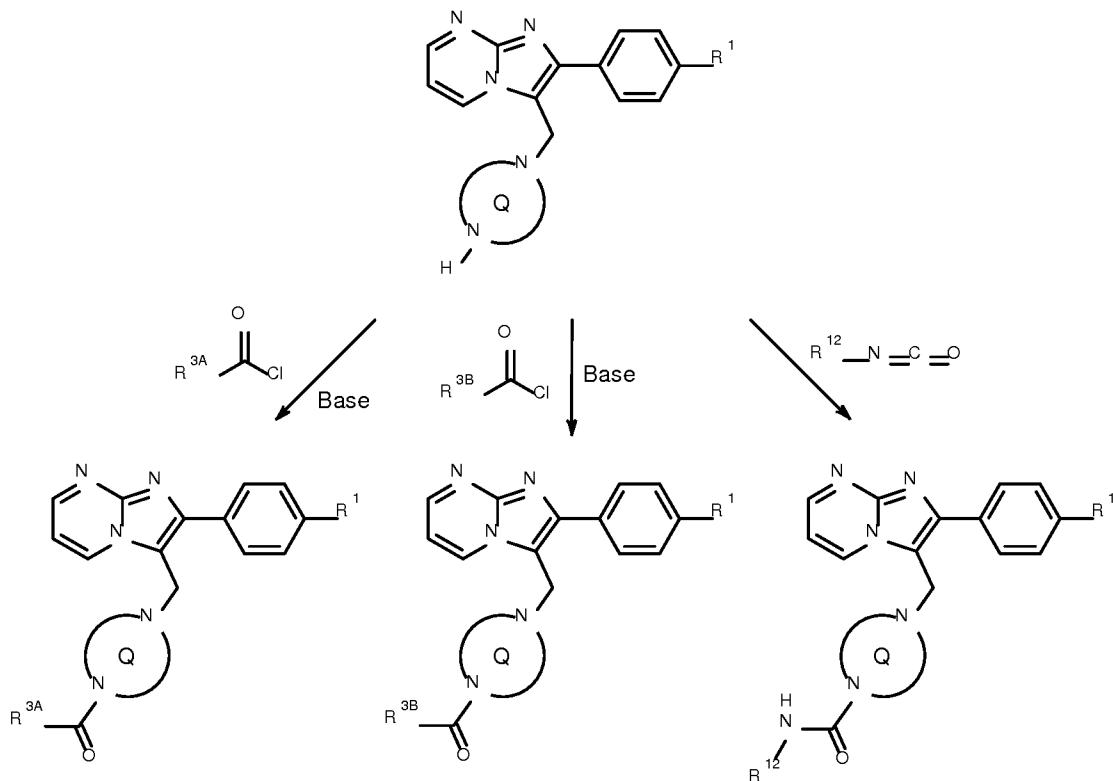
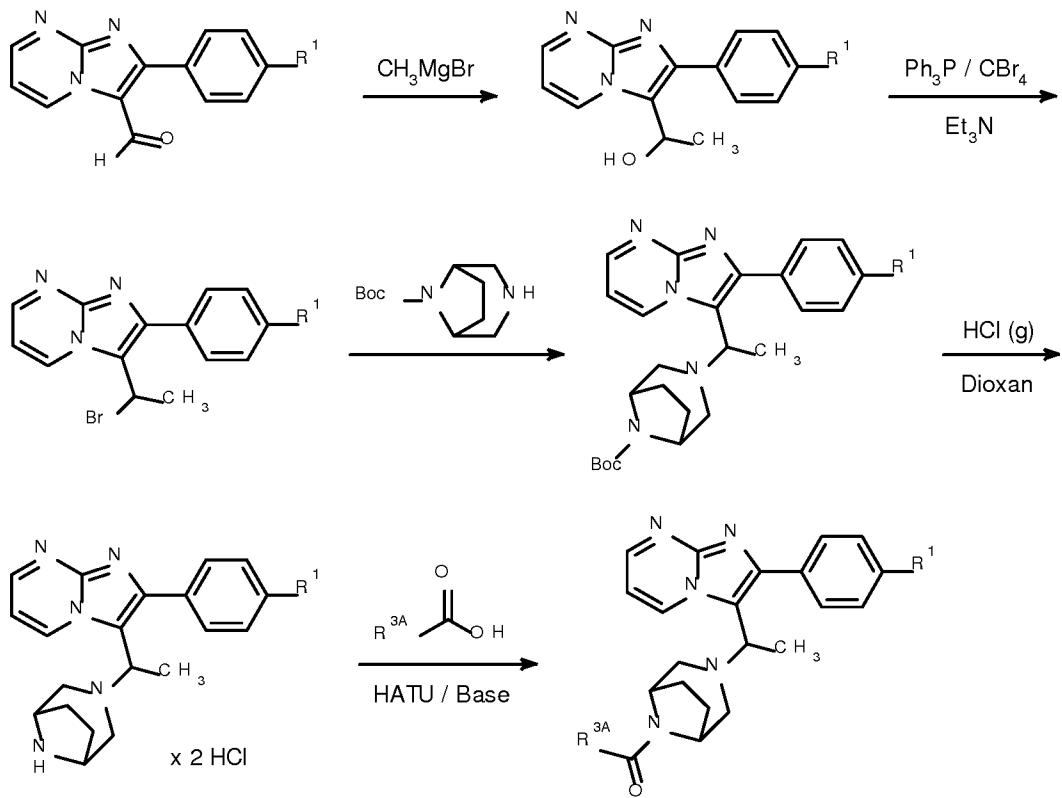
Für diese Reaktion geeignete Basen sind insbesondere Alkalihydrogencarbonate oder -carbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder auch Aluminiumoxid; bevorzugt wird Natriumhydrogencarbonat oder Natriumhydroxid eingesetzt. Gegebenenfalls kann die Umsetzung – bei entsprechender Erhöhung der Reaktionstemperatur – auch ohne Zusatz einer Base erfolgen.

Die regioselektive Formylierung (XVII) → (II) erfolgt unter den üblichen Bedingungen einer Vilsmaier-Haack-Reaktion durch Behandlung von (XVII) mit einer vorgebildeten Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid, welche im großen Überschuss eingesetzt wird und gleichzeitig auch als Lösungsmittel dient. Die Umsetzung wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV) und (XVI) sind entweder kommerziell erhältlich oder als solche in der Literatur beschrieben, oder sie können, ausgehend von anderen kommerziell erhältlichen Verbindungen, auf einfache Weise nach dem Fachmann geäußerten, literaturbekannten Methoden hergestellt werden. Zahlreiche detaillierte Vorschriften und weitere Literaturangaben befinden sich auch im Experimentellen Teil im Abschnitt zur Herstellung der Ausgangsverbindungen und Intermediate.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Reaktions-schemata beispielhaft veranschaulicht werden:

*Scheme 1*

Schema 2Schema 3

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen potente und selektive Blocker von TASK-1- und
- 5 TASK-3-Kanälen dar und eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen und pathologischen Prozessen, insbesondere solcher, die durch eine Aktivierung von TASK-1 und/oder TASK-3 oder durch aktiviertes TASK-1 und/oder TASK-3 hervorgerufen werden, sowie von Erkrankungen, die auf sekundärem Wege durch TASK-1- und/oder TASK-3-bedingte Schädigungen induziert werden.
- 10 Dazu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Erkrankungen aus der Gruppe der Atemstörungen und schlafbedingten Atemstörungen, wie die obstruktive Schlafapnoe (bei Erwachsenen und Kindern), primäres Schnarchen, obstruktives Schnarchen (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring*, Hypopnoe-Syndrom), zentrale Schlafapnoe, gemischte Schlafapnoen, Cheyne-Stoke'sche Atmung, primäre Schlafapnoe in der Kindheit, Frühgeborenenapnoe, zentrale
- 15 Schlafapnoe infolge Medikamenteneinnahme oder Gebrauch anderer Substanzen, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, gestörter zentraler Atemantrieb, plötzlicher Kindstod, primäres alveoläres Hypoventilationssyndrom, postoperative Hypoxie und Apnoe, muskulär bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie, schlafbezogene nicht-obstruktive alveoläre Hypoventilation und das kongenitale zentrale alveoläre Hypoventilationssyndrom.
- 20

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/oder Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise Demenz, Demenz mit Lewy-Körpern, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Pick, Morbus Wilson, progressive supranukleäre Parese, kortikobasale Degeneration, Silberkornkrankheit,
- 25 frontotemporale Demenz und Parkinsonismus des Chromosoms 17, Multisystematrophie, spinozerebelläre Ataxien, spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy, Friedreich-Ataxie, dentatorubro-pallidoluysische Atrophie, amyotrophe Lateralsklerose, primäre Lateralsklerose, spinale Muskelatrophie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und Varianten der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, infantile neuroaxonale Dystrophie, Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn, Frontotemporal-lappen-Degeneration mit Ubiquitin-Proteasom-System und die familiäre Enzephalopathie mit Neuroserpin-Einschlüssen.
- 30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus zur Behandlung und/oder Prävention von neuroinflammatorischen und neuroimmunologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) eingesetzt werden, wie beispielsweise multiple Sklerose (Encephalomyelitis disse-

minata), transverse Myelitis, Neuromyelitis optica, akute disseminierte Enzephalomyelitis, Optikusneuritis, Meningitis, Enzephalitis, demyelinisierende Erkrankungen sowie entzündliche Gefäßveränderungen des zentralen Nervensystems.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zudem zur Behandlung und/oder Prävention von  
5 Krebserkrankungen geeignet, wie beispielsweise von Hautkrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs, Kolonkrebs und Prostatakrebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich außerdem zur Behandlung und/oder Prävention von Herzrhythmusstörungen und Arrhythmien, wie beispielsweise Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern, Überleitungsstörungen wie atrio-ventrikuläre Blockaden des Grades I-III,  
10 supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus-Syndrom, Synkopen und AV-Knoten-Reentry-Tachykardie.

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, zu deren Behandlung und/oder Prävention die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden können, sind beispielsweise Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, Bluthochdruck (Hypertonie), pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) und andere Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), renale Hypertonie, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, akutes Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Boxerkardiomyopathie, Aneurysmen, Schock wie kardiogener Schock, septischer Schock und anaphylaktischer Schock, ferner thromboembolische Erkrankungen und Ischämien, wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorische und ischämische Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales  
20 Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, periphere Durchblutungsstörungen, Reperfusionssschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskel Schwäche, endotheliale Dysfunktion, mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vaskulitis), sowie zur Verhinderung von Restenosen beispielsweise nach Thrombolyse-Therapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), percutan-transluminalen Koronarangioplastien (PTCA),  
25 30 Herztransplantationen und Bypass-Operationen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz wie auch spezifische oder verwandte Krankheitsformen hiervon, wie akute dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie,

hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappensuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappensuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappensuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen sowie diastolische und systolische Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin verwendet werden zur Behandlung und/oder Prävention von asthmatischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade mit intermittierendem oder persistierendem Verlauf (refraktäres Asthma, bronchiales Asthma, allergisches Asthma, intrinsisches Asthma, extrinsisches Asthma, durch Medikamente oder durch Staub induziertes Asthma), von verschiedenen Formen der Bronchitis (chronische Bronchitis, infektiöse Bronchitis, eosinophile Bronchitis), von Bronchiektasien, Pneumonie, Farmerlunge und verwandten Krankheiten, Husten- und Erkältungskrankheiten (chronischer entzündlicher Husten, iatgener Husten), Nasenschleimhautentzündungen (einschließlich medikamentöse Rhinitis, vasomotorische Rhinitis und jahreszeitabhängige, allergische Rhinitis, z.B. Heuschnupfen) und von Polypen.

Zudem eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Nierenerkrankungen, insbesondere von Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen die Begriffe Niereninsuffizienz und Nierenversagen sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen hiervon wie auch diesen zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen, wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantat-Abstoßung und Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Hypertonie, Lungenödem,

Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen des Urogenitalsystems geeignet, wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostatahyperplasie (BPH), benigne Prostatavergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörungen (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS), neurogene überaktive Blase (OAB), Inkontinenz wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress- oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen sowie erektiler Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ferner zur Behandlung und/oder Prävention von entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Augenerkrankungen, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akutem Atemwegssyndrom (ARDS), akuter Lungenschädigung (ALI), alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem), zystischer Fibrose (CF), Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Pankreatitis, Peritonitis, Cystitis, Urethritis, Prostatitis, Epidimyritis, Oophoritis, Salpingitis und Vulvovaginitis, sowie zur Behandlung und/oder Prävention von fibrotischen Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, von dermatologischen Fibrosen und von fibrotischen Erkrankungen des Auges geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff fibrotische Erkrankungen insbesondere solche Erkrankungen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyokardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose, Peritonealfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung, Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitreoretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso verwendet werden zur Förderung der Wundheilung, zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. nach Glaukom-Operationen, und zu kosmetischen Zwecken bei alternder oder verhorner Haut.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Dyslipidämien (Hypolipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholesterolemie, Abetalipoproteinämie, Sitosterolemie), Xanthomatose, Tangier-Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas), metabolischen Erkrankungen (Metabolisches Syndrom, Hyperglykämie, Insulin-abhängiger Diabetes, nicht-Insulin-abhängiger Diabetes, Gestations-

diabetes, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz und diabetische Spätfolgen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie), Anämien wie hämolytischen Anämien, insbesondere Hämoglobinopathien wie Sichelzellanämie und Thalassämien, megaloblastären Anämien, Eisenmangel-Anämien, Anämien durch akuten Blutverlust, Verdrängungsanämien und aplastischen Anämien, von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Abdomen (Glossitis, Gingivitis, Periodontitis, Oesophagitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis, Proctitis, Pruritis ani, Diarrhöe, Zöliakie, Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Pankreatitis und Cholecystitis), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Schlaganfall, Epilepsie, Depressionen), Immunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose), Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ekzeme, Neurodermitis, vielfältige Formen der Dermatitis, Keratitis, Bullosis, Vasculitis, Cellulitis, Panniculitis, Lupus erythematoses, Erythema, Lymphome, Hautkrebs, Sweet-Syndrom, Weber-Christian-Syndrom, Narbenbildung, Warzenbildung, Frostbeulen), entzündlichen Augenerkrankungen (Saccoidosis, Blepharitis, Conjunctivitis, Iritis, Uveitis, Chorioiditis, Ophthalmritis), viralen Erkrankungen (durch Influenza-, Adeno- und Coronaviren, wie z.B. HPV, HCMV, HIV, SARS), von Erkrankungen des Skelettknochens, der Gelenke und der Skelettmuskel, von entzündlichen Arterienveränderungen (vielfältige Formen der Arteritis wie z.B. Endarteritis, Mesarteritis, Periarteritis, Panarteritis, Arteritis rheumatica, Arteritis deformans, Arteritis temporalis, Arteritis cranialis, Arteritis gigantocellularis und Arteritis granulomatosa, sowie das Horton-Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom und die Takayasu-Arteritis), des Muckle-Well-Syndroms, der Kikuchi-Krankheit, von Polychondritis, Sklerodermia sowie von weiteren Erkrankungen mit einer entzündlichen oder immunologischen Komponente, wie beispielsweise Katarakt, Kachexie, Osteoporose, Gicht, Inkontinenz, Lepra, Sezary-Syndrom und paraneoplastisches Syndrom, bei Abstossungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Wundheilung und Angiogenese insbesondere bei chronischen Wunden.

Aufgrund ihres Eigenschaftsprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, insbesondere von schlafbedingten Atemstörungen wie obstruktiven und zentralen Schlafapnoen sowie primärem und obstruktivem Schnarchen, zur Behandlung und/oder Prävention von Herzrhythmusstörungen und Arrhythmien sowie zur Behandlung und/oder Prävention von neurodegenerativen, neuroinflammatorischen und neuroimmunologischen Erkrankungen.

Die zuvor genannten, gut charakterisierten Krankheiten des Menschen können mit vergleichbarer Ätiologie auch in anderen Säugetieren vorkommen und dort ebenfalls mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher  
5 Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine  
10 Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.  
15

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

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.  
25

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

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegen-

stand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als hierfür geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 5     • Atemstimulantien, wie beispielhaft und vorzugsweise Theophyllin, Doxapram, Nicethamid oder Coffein;
- psychostimulierende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Modafinil oder Armodafinil;
- Amphetamine und Amphetamin-Derivate, wie beispielhaft und vorzugsweise Amphetamine, Metamphetamin oder Methylphenidat;
- 10     • Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertraline, Fluvoxamin oder Trazodon;
- Serotonin-Präkursoren, wie beispielhaft und vorzugsweise L-Tryptophan;
- selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Venlafaxin oder Duloxetin;
- 15     • noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, wie beispielhaft und vorzugsweise Mirtazapin;
- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Reboxetin;
- tricyclische Antidepressiva, wie beispielhaft und vorzugsweise Amitriptylin, Protriptylin, Doxepin, Trimipramin, Imipramin, Clomipramin oder Desipramin;
- 20     • alpha2-adrenerge Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Clonidin;
- GABA-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Baclofen;
- alpha-Sympathomimetika, wie beispielhaft und vorzugsweise Xylometazolin, Oxymetazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Tetrahydrozolin oder Tramazolin;
- 25     • Glucocorticoide, wie beispielhaft und vorzugsweise Fluticason, Budesonid, Beclometason, Mometason, Tixocortol oder Triamcinolon;
- Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten;
- Carboanhydrase-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Acetazolamid, Methazolamid oder Diclofenamid;

- Opioid- und Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Flumazenil, Naloxon oder Naltrexon;
  - Cholinesterase-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Neostigmin, Pyridostigmin, Physostigmin, Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin;
- 5     • *N*-Methyl-D-Aspartat- und Glutamat-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Amantanid, Memantin oder Sabeluzol;
- Nikotin-Rezeptor-Agonisten;
  - Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Montelukast oder Triptelukast;
- 10    • Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Dromperidon, Metoclopramid oder Benzamid-, Butyrophenon- oder Phenothiazin-Derivate;
- Appetitzügler, wie beispielhaft und vorzugsweise Sibutramin, Topiramat, Phentermin, Lipase-Inhibitoren oder Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten;
  - Protonenpumpen-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol oder Rabeprazol;
- 15    • organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidenmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Dasantafil, Avanafil, Mirodenafil oder Lodenafil;
- 20    • NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC), wie insbesondere Riociguat, Vericiguat sowie die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 und WO 2012/059549 beschriebenen Verbindungen;
- 25    • Prostacyclin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Beraprost, Treprostinil, Epoprostenol oder Selexipag;
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan;

- Verbindungen, die die humane neutrophile Elastase (HNE) inhibieren, wie beispielhaft und vorzugsweise Sivelestat oder DX-890 (Reltran);
- Verbindungen, die den Ab- und Umbau der Extrazellulärmatrix inhibieren, beispielhaft und vorzugsweise Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere Inhibitoren von Stromelysin, Kollagenasen, Gelatinasen und Aggrecanasen (hierbei vor allem von MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 und MMP-13) sowie der Metallo-Elastase (MMP-12);
- Verbindungen, die die Bindung von Serotonin an dessen Rezeptor blockieren, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten des 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptors wie PRX-08066;
- Antagonisten von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen, beispielhaft und vorzugsweise Antagonisten von TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 und Integrinen;
- die Rho-Kinase inhibierende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 oder BA-1049;
- den Energiestoffwechsel des Herzens beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Dichloracetat, Ranolazin oder Trimetazidin;
- die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Kinase-Inhibitoren, insbesondere aus der Gruppe der Tyrosinkinase- und/oder Serin/Threoninkinase-Inhibitoren, wie beispielhaft und vorzugsweise Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Cediranib, Axitinib, Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Vatalanib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Canertinib, Lestaurtinib, Pelitinib, Semaxanib oder Tandutinib;
- anti-obstruktiv wirkende Mittel, wie sie z.B. zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines Asthma bronchiale eingesetzt werden, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der inhalativ oder systemisch angewendeten beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten (beta-Mimetika) und der inhalativ angewendeten anti-muscarinergen Substanzen;
- entzündungshemmende, immunmodulierende, immunsuppressiv und/oder zytotoxische Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der systemisch oder inhalativ angewendeten Corticosteroide sowie Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, β-Interferone, Natalizumab, Teriflunomid, Mitoxantron, Immunglobuline, Acetylcystein, Montelukast, Tripelukast, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Azithromycin, Interferon-γ, Pirfenidon oder Etanercept;

- antifibrotisch wirkende Mittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Lysophosphatidsäure-Rezeptor 1 (LPA-1)-Antagonisten, CTGF-Inhibitoren, IL-4-Antagonisten, IL-13-Antagonisten, TGF- $\beta$ -Antagonisten oder Pirfenidon;
  - antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen;
  - den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasopeptidase-Inhibitoren, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder
- 10 • den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.
- 15

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-adrenergen Rezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Albuterol, Isoproterenol, Metaproterenol, Terbutalin, Fenoterol, Formoterol, Reproterol, Salbutamol oder Salmeterol, verabreicht.

- 20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einer anti-muscarinergen Substanz, wie beispielhaft und vorzugsweise Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid oder Oxitropiumbromid, verabreicht.

- 25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Corticosteroid, wie beispielhaft und vorzugsweise Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason, Beclometason, Flunisolid, Budesonid oder Fluticasone, verabreicht.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien und der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazolol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol,

Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin II-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugs-

5 weise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embusartan, verabreicht.

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren,

15 SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

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

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbitid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Atemstimulantien, psychostimulierenden Verbindungen, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, noradrenergen, serotonergen und tricyclischen Antidepressiva, sGC-Stimulatoren, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, entzündungshemmend wirkenden Mitteln, immunmodulierend wirkenden Mitteln, immun-suppressiv wirkenden Mitteln und zytotoxisch wirkenden Mitteln.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können bei Bedarf auch in Zusammenhang mit dem Einsatz eines oder mehrerer medizinisch-technischer Geräte oder Hilfsmittel verwendet werden, solange dies nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebeneffekten führt. Für eine solche Kombinationsanwendung in Betracht kommende medizinische Geräte und Hilfsmittel sind beispielhaft und vorzugsweise:

- Geräte zur Atemwegs-Überdruckbeatmung, wie beispielhaft und vorzugsweise CPAP (*continuous positive airway pressure*)-Geräte, BiPAP (*bilevel positive airway pressure*)-Geräte und IPPV (*intermittent positive pressure ventilation*)-Geräte;
- Neurostimulatoren des *Nervus hypoglossus*;
- intraorale Hilfsmittel, wie beispielhaft und vorzugsweise Protrusionsspangen;
- nasale Einwegventile;
- Nasenstents.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-

toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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

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

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

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhaltoren, Nebulizer, Dosieraerosole), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, Rachensprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Augentropfen, -salben oder -bäder, okulare Inserte, Ohrentropfen, -sprays, -pulver, -spülungen oder -tampons, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Emulsionen, Mikroemulsionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische  
25 Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale, die intravenöse, die intranasale und die pharyngeale Applikation.

Gemäß einer Ausführungsform erfolgt die Applikation intranasal. Gemäß einer Ausführungsform erfolgt die intranasale Applikation mit Hilfe von Nasentropfen oder eines Nasensprays. Gemäß einer Ausführungsform erfolgt die intranasale Applikation mit Hilfe eines Nasensprays.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a.

- Füll- und Trägerstoffe (beispielsweise Cellulose, mikrokristalline Cellulose wie z.B. Avicel®, Lactose, Mannitol, Stärke, Calciumphosphate wie z.B. Di-Cafos®);

- Salbengrundlagen (beispielsweise Vaseline, Paraffine, Triglyceride, Wachse, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Lanolin, hydrophile Salbe, Polyethylenglycole);

- Suppositoriengrundlagen (zum Beispiel Polyethylenglycole, Kakaobutter, Hartfett);

- Lösungsmittel (z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Glycerol, Propylenglycol, mittelkettige Triglyceride, Fettöle, flüssige Polyethylenglycole, Paraffine);

- Tenside, Emulgatoren, Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Lecithin, Phospholipide, Fettalkohole wie z.B. Lanette®, Sorbitanfettsäureester wie z.B. Span®, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester wie z.B. Tween®, Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride wie z.B. Cremophor®, Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkoholether, Glycerolfettsäureester, Poloxamere wie z.B. Pluronic®);

- Puffersubstanzen sowie Säuren und Basen (beispielsweise Phosphate, Carbonate, Citronensäure, Essigsäure, Salzsäure, Natronlauge, Ammoniumcarbonat, Trometamol, Triethanolamin);

- Isotonisierungsmittel (beispielsweise Glucose, Natriumchlorid);

- Adsorptionsmittel (beispielsweise hochdisperse Siliziumdioxide);

- viskositätserhöhende Mittel, Gelbildner, Verdickungs- bzw. Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose-Natrium, Stärke, Carbomere, Polyacrylsäuren wie z.B. Carbopol®, Alginate, Gelatine);

- Sprengmittel (beispielsweise modifizierte Stärke, Carboxymethylcellulose-Natrium, Natriumstärkeglycolat wie z.B. Explotab®, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose-Natrium wie z.B. AcDiSol®);

- Fließregulier-, Schmier-, Gleit- und Formtrennmittel (beispielsweise Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, hochdisperse Siliziumdioxide wie z.B. Aerosil®);

- Überzugsmittel (beispielsweise Zucker, Schellack) sowie Filmbildemittel für sich schnell oder modifiziert auflösende Filme bzw. Diffusionsmembranen (beispielsweise Polyvinylpyrrolidone wie z.B. Kollidon®, Polyvinylalkohol, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Polyacrylate, Polymethacrylate wie z.B. Eudragit®);
- Kapselmaterialien (z.B. Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose);
- natürliche Polymere (beispielsweise Albumine);
- synthetische Polymere (beispielsweise Polylactide, Polyglycolide, Polyacrylate, Polymethacrylate wie z.B. Eudragit®, Polyvinylpyrrolidone wie z.B. Kollidon®, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetate, Polyethylenoxide, Polyethylenglycole und deren Copolymeren und Block-Copolymere);
- Weichmacher (beispielsweise Polyethylenglycole, Propylenglycol, Glycerol, Triacetin, Triacylcitrat, Dibutylphthalat);
- Penetrationsverstärker;
- Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure, Natriumascorbat, Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Propylgallat);
- Konservierungsmittel (beispielsweise Parabene, Sorbinsäure, Natriumbenzoat, Thiomersal, Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidinacetat);
- Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide, Titandioxid);
- Aromen, Süßungsmittel, Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Wirkstoffmengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Bei intrapulmonaler Applikation beträgt die Wirkstoffmenge im Allgemeinen etwa 0.1 bis 50 mg je Inhalation.

Gemäß einer Ausführungsform beträgt die Dosierung bei intranasaler Applikation etwa 0.1 µg bis 500 µg pro Tag. Gemäß einer weiteren Ausführungsform beträgt die Dosierung bei intranasaler Applikation etwa 1 µg bis 250 µg pro Tag. Gemäß einer weiteren Ausführungsform beträgt die Dosierung bei intranasaler Applikation etwa 1 µg bis 120 µg pro Tag. Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die Dosis von etwa 0.1 µg bis 500 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 250 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 120 µg pro Tag, einmal täglich vor dem Schlafen intranasal appli-

ziert. Gemäß einer Ausführungsform wird die Dosis von etwa 0.1 µg bis 500 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 250 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 120 µg pro Tag, einmal täglich je zur Hälfte in jede Nasenöffnung appliziert. Gemäß einer Ausführungsform wird die Dosis von etwa 0.1 µg bis 500 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 250 µg pro Tag, oder von etwa 1 µg bis 120 µg pro 5 Tag, einmal täglich vor dem Schlafen je zur Hälfte in jede Nasenöffnung appliziert.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Wirkstoffmengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.  
10

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

15

## A. Beispiele

### Abkürzungen und Akronyme:

abs.	absolut
Ac	Acetyl
aq.	wässrig, wässrige Lösung
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
br.	breit (bei NMR-Signal)
Bsp.	Beispiel
Bu	Butyl
c	Konzentration
ca.	<i>circa</i> , ungefähr
cat.	katalytisch
CI	chemische Ionisation (bei MS)
d	Dublett (bei NMR)
d	Tag(e)
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett von Dublett (bei NMR)

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dq	Dublett von Quartett (bei NMR)
dt	Dublett von Triplet (bei NMR)
d. Th.	der Theorie (bei chemischer Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol-Hydrat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
iPr	Isopropyl
konz.	konzentriert (bei Lösung)
LC	Flüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Lit.	Literatur(stelle)
m	Multiplett (bei NMR)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
q	Quartett (bei NMR)
quant.	quantitativ (bei chemischer Ausbeute)
RP	reverse phase (Umkehrphase, bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC, LC-MS)
s	Singulett (bei NMR)
SFC	superkritische Flüssigchromatographie
t	Triplet (bei NMR)
tBu	<i>tert</i> .-Butyl
TFA	Trifluoressigsäure

THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
zus.	zusammen

### **LC-MS- und HPLC-Methoden:**

#### **Methode 1 (LC-MS):**

Instrument: Waters Acquity SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 5 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Temperatur: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

#### **Methode 2 (LC-MS):**

Instrument MS: Thermo Scientific FT-MS; Gerätetyp UHPLC: Thermo Scientific UltiMate 3000; Säule: Waters HSS T3 C18 1.8 µm, 75 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisen-10 säure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B; Temperatur: 50°C; Fluss: 0.90 ml/min; UV-Detektion: 210 nm / optimum integration path 210-300 nm.

#### **Methode 3 (LC-MS):**

Instrument MS: Waters Micromass QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent 15 ZORBAX Extend-C18 3.5 µm, 50 mm x 3.0 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammonium-carbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2 min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Temperatur: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

#### **Methode 4 (LC-MS):**

Instrument MS: Waters Micromass Quattro Micro; Instrument HPLC: Waters UPLC Acquity; 20 Säule: Waters BEH C18 1.7 µm, 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammonium-formiat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 95% A → 0.1 min 95% A → 2.0 min 15% A → 2.5 min 15% A → 2.51 min 10% A → 3.0 min 10% A; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

#### **Methode 5 (LC-MS):**

25 Instrument: Agilent MS Quad 6150 mit HPLC Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A →

1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A; Fluss: 1.20 ml/min; Temperatur: 50°C; UV-Detektion: 205-305 nm.

Methode 6 (LC-MS):

Instrument MS: Waters Single Quad MS-System; Instrument HPLC: Waters UPLC Acquity; 5 Säule: Waters BEH C18 1.7 µm, 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 1.0 ml 25% Ammoniak, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 92% A → 0.1 min 92% A → 1.8 min 5% A → 3.5 min 5% A; Temperatur: 50°C; Fluss: 0.45 ml/min; UV-Detektion: 210 nm (208-400 nm).

Methode 7 (LC-MS):

Instrument MS: Waters SQD; Instrument HPLC: Waters UPLC; Säule: Zorbax SB-Aq (Agilent), 10 50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm; Eluent A: Wasser + 0.025% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.025% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.9 min 25% A → 1.0 min 5% A → 1.4 min 5% A → 1.41 min 98% A → 1.5 min 98% A; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: DAD, 210 nm.

Methode 8 (präparative HPLC):

15 Instrument: Abimed Gilson 305; Säule: Reprosil C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-3 min 10% B, 3-27 min 10% B → 95% B, 27-34.5 min 95% B, 34.5-35.5 min 95% B → 10% B, 35.5-36.5 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Raumtemperatur; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (präparative HPLC):

20 Instrument: Waters Prep LC/MS-System; Säule: XBridge C18 5 µm, 100 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradientenprofil: 0-2 min 10% B, 2-2.2 min auf 30% B, 2.2-7 min auf 70% B, 7-7.5 min auf 92% B, 7.5-9 min 92% B; Fluss: 65 ml/min + 5 ml 2% Ammoniak in Wasser; Raumtemperatur; UV-Detektion: 200-400 nm; at-column-Injektion (Komplettinjektion).

Weitere Angaben:

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

Reinheitsangaben beziehen sich in der Regel auf entsprechende Peak-Integrationen im LC-MS-30 Chromatogramm, können aber zusätzlich auch unter Zuhilfenahme des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ermittelt worden sein. Wenn keine Reinheit angegeben ist, handelt es sich in der Regel um eine

Reinheit >95% laut automatischer Peak-Integration im LC-MS-Chromatogramm oder die Reinheit wurde nicht explizit ermittelt.

Angaben zu Ausbeuten in % d. Th. sind in der Regel reinheitskorrigiert, sofern eine Reinheit <100% angegeben ist. Bei lösungsmittelhaltigen oder verunreinigten Chargen kann die Ausbeute 5 formal ">100%" betragen; in diesen Fällen ist die Ausbeute nicht lösungsmittel- bzw. reinheitskorrigiert.

In den Fällen, in denen Reaktionsprodukte durch Ausröhren, Verrühren oder Umkristallisieren gewonnen wurden, war es oft möglich, weitere Produktmengen aus der jeweiligen Mutterlauge durch Chromatographie zu isolieren. Auf die Beschreibung dieser Chromatographie wird im Folgenden 10 jedoch verzichtet, es denn, ein großer Teil der Gesamtausbeute konnte erst in diesem Schritt isoliert werden.

Schmelzpunkte und Schmelzbereiche, soweit angegeben, sind nicht korrigiert.

Die nachfolgenden Beschreibungen der Kopplungsmuster von  $^1\text{H}$ -NMR-Signalen wurden teilweise direkt den Vorschlägen des ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) 15 entnommen und nicht notwendigerweise streng hinterfragt. Teilweise wurden die Vorschläge des SpecManagers manuell angepasst. Manuell angepasste bzw. zugewiesene Beschreibungen orientieren sich in der Regel an dem optischen Erscheinungsbild der betreffenden Signale und entsprechen nicht notwendigerweise einer strengen, physikalisch korrekten Interpretation. In der Regel bezieht sich die Angabe zur chemischen Verschiebung auf das Zentrum des betreffenden Signals. Bei breiten 20 Multipletts erfolgt die Angabe eines Intervalls. Durch Lösungsmittel oder Wasser verdeckte Signale wurden entweder tentativ zugeordnet oder sind nicht aufgeführt.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen können auch in Form von  $^1\text{H}$ -NMR-Peaklisten angegeben sein. Hierin wird zu jedem Signalpeak erst der  $\delta$ -Wert in ppm und dann die Signalintensität in runden Klammern aufgeführt. Die  $\delta$ -Wert/Signalintensität-Zahlenpaare von verschiedenen Signalpeaks werden durch Kommata voneinander getrennt aufgelistet; die Peakliste zu einer Verbindung hat daher die Form:  $\delta_1$  (Intensität<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (Intensität<sub>2</sub>), ...,  $\delta_i$  (Intensität<sub>i</sub>), ...,  $\delta_n$  (Intensität<sub>n</sub>).

Die Intensität scharfer Signale korreliert mit der Höhe der Signale (in cm) in einem ausgedruckten Beispiel eines NMR-Spektrums und zeigt im Vergleich mit anderen Signalen die wirklichen Verhältnisse der Signalintensitäten. Bei breiten Signalen können mehrere Peaks oder die Mitte des Signals sowie deren relative Intensität im Vergleich zum intensivsten Signal im Spektrum aufgeführt sein. Die Listen der  $^1\text{H}$ -NMR-Peaks sind ähnlich den klassischen  $^1\text{H}$ -NMR-Ausdrucken und enthalten somit gewöhnlich alle Peaks, die bei einer klassischen NMR-Interpretation aufgeführt 30 werden.

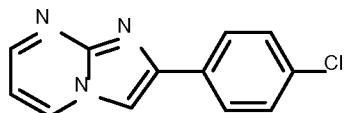
werden. Darüber hinaus können sie wie klassische  $^1\text{H}$ -NMR-Ausdrucke Lösungsmittel-Signale, Signale von Stereoisomeren der betreffenden Zielverbindung, Peaks von Verunreinigungen,  $^{13}\text{C}$ -Satelliten-Peaks und/oder Rotations-Seitenbanden aufweisen. Peaks von Stereoisomeren der Zielverbindung und/oder Peaks von Verunreinigungen haben gewöhnlich im Durchschnitt eine 5 geringere Intensität als die Peaks der Zielverbindung (zum Beispiel bei einer Reinheit von >90%). Solche Stereoisomere und/oder Verunreinigungen können typisch für das jeweilige Herstellungsverfahren sein. Ihre Peaks können insofern dabei helfen, eine Reproduktion des Herstellungsverfahrens anhand von "Nebenprodukt-Fingerabdrücken" zu erkennen. Ein Experte, der die Peaks einer Zielverbindung mit Hilfe bekannter Verfahren (MestreC, ACD-Simulation oder unter Verwendung von empirisch bestimmten Erwartungswerten) berechnet, kann je nach Bedarf die Peaks 10 der Zielverbindung isolieren, wobei gegebenenfalls zusätzliche Intensitätsfilter eingesetzt werden. Diese Isolierung wäre ähnlich dem betreffenden "Peak-Picking" bei der klassischen  $^1\text{H}$ -NMR-Interpretation.

Eine detaillierte Beschreibung der Darstellung von NMR-Daten in Form von Peaklisten kann der 15 Publikation "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (siehe <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014). In der Peak Picking-Routine, die in der angegebenen Research Disclosure beschrieben ist, kann der Parameter "MinimumHeight" zwischen 1% und 4% eingestellt werden. In Abhängigkeit von der Art der chemischen Struktur und/oder der Konzentration der zu vermessenden Verbindung kann es jedoch auch sinnvoll sein, den Parameter "MinimumHeight" auf Werte <1% einzustellen. 20

Für alle Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden nicht explizit beschrieben ist, gilt, dass sie von allgemein zugänglichen Quellen kommerziell bezogen wurden. Für alle übrigen Reaktanden oder Reagenzien, deren Herstellung im Folgenden ebenfalls nicht beschrieben 25 ist, und die nicht kommerziell erhältlich waren, oder von Quellen bezogen wurden, die nicht allgemein zugänglich sind, ist ein Verweis auf die veröffentlichte Literatur angegeben, in der ihre Herstellung beschrieben ist.

**Ausgangsverbindungen und Intermediate:****Beispiel 1A**

2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



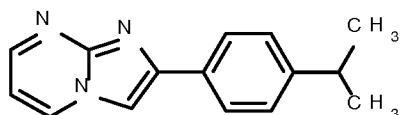
- 5 Eine Lösung von 2-Brom-1-(4-chlorphenyl)ethanon (20.0 g, 85.7 mmol) und Pyrimidin-2-amin (8.96 g, 94.2 mmol) in 200 ml Ethanol wurde mit Natriumhydrogencarbonat (10.8 g, 128 mmol) versetzt und 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0°C abgekühlt (Eisbad). Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit einem Ethanol/Wasser-Gemisch (1:1) zweimal gewaschen. Der Feststoff wurde dann im Vakuum über Nacht bei 40°C getrocknet.
- 10 Es wurden 15.9 g (69.23 mmol, 80.8% d. Th.) des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.25$  min;  $m/z = 230$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 7.07 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H).

**Beispiel 2A**

- 15 2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



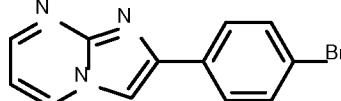
- Eine Lösung von 2-Brom-1-(4-isopropylphenyl)ethanon (1.0 g, 4.15 mmol) und Pyrimidin-2-amin (0.43 g, 4.6 mmol) in 50 ml Ethanol wurde mit Natriumhydrogencarbonat (0.52 g, 6.22 mmol) versetzt und 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz bis zur Trockene eingeengt.
- 20 Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt und der verbliebene Feststoff abfiltriert und im Vakuum über Nacht bei 40°C getrocknet. Es wurden 1.15 g des rohen Zielpunkts erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in Folgereaktionen eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.48$  min;  $m/z = 238$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1.24 (d, 6H), 2.87-3.00 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.34 (d,

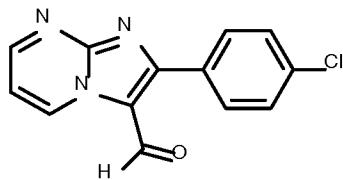
- 25 2H), 7.92 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H).

Analog zu den Beispielen 1A und 2A wurde die folgende Verbindung aus den angegebenen Edukten hergestellt:

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
3A	<p>2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin</p>  <p>aus 2-Brom-1-(4-bromophenyl)ethanon und Pyrimidin-2-amin</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.07 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.34 min; m/z = 274/276 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

### Beispiel 4A

5 2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd



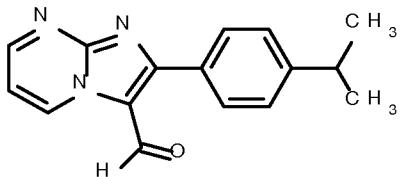
300 ml DMF wurden vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde langsam Phosphoroxychlorid (16 ml, 173 mmol) zugetropft. Die Lösung wurde danach langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde portionsweise 2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin (15.9 g, 69.2 mmol) zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf 80°C erhitzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0°C abgekühlt (Eisbad). Der erhaltene Feststoff wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Nacht im Hochvakuum-Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Es wurden 13.75 g (53.36 mmol, 77% d. Th.) des Zielprodukts erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.44 min; m/z = 258 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H).

### Beispiel 5A

2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd



50 ml DMF wurden vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde langsam Phosphoroxychlorid (2.86 ml, 30.66 mmol) zugetropft. Die Lösung wurde danach langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde portionsweise 2-(4-Iso-  
5 propylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin (2.91 g, 12.26 mmol) zugegeben. Nach Beendigung der Zu-  
gabe wurde das Reaktionsgemisch auf 80°C erhitzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.  
Anschließend wurde der Ansatz auf 0°C abgekühlt (Eisbad). Der erhaltene Feststoff wurde abge-  
saugt und im Vakuum getrocknet. Das resultierende Rohprodukt wurde nachfolgend mittels zwei-  
maliger Säulenchromatographie gereinigt (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-Säule, Laufmit-  
10 tel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 3 g (11.3 mmol, 92% d. Th.) der Ziel-  
verbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.75$  min;  $m/z = 266$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

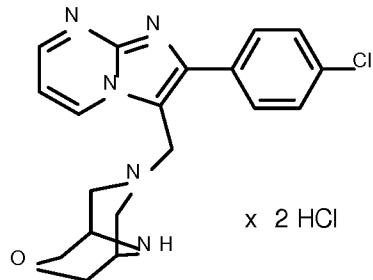
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (d, 6H), 2.92-3.07 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H),  
7.90 (d, 2H), 8.89 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.08 (s, 1H).

15 Analog zu den Beispielen 4A und 5A wurde die folgende Verbindung aus dem angegebenen Edukt hergestellt:

Beispiel	Name / Struktur / Edukt	Analytische Daten
<b>6A</b>	<p>2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd</p> <p>aus 2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1):  <math>R_t = 0.78</math> min; <math>m/z = 302/304</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

### Beispiel 7A

7-[{2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-  
20 Dihydrochlorid

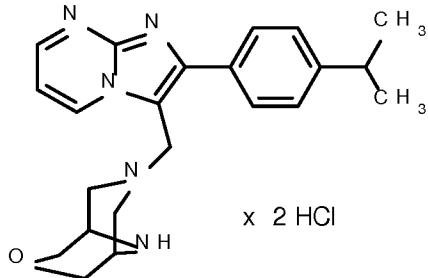


*tert.*-Butyl-7-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (1.52 g, 3.23 mmol) wurde unter Rühren mit 12 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 1.76 g des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.71$  min;  $m/z = 370$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 8A

10      7-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-Dihydrochlorid

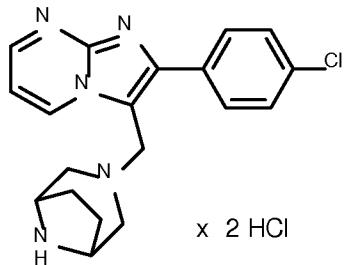


15      *tert.*-Butyl-7-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (420 mg, 0.88 mmol) wurde unter Rühren mit 2.2 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 430 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.87$  min;  $m/z = 378$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 9A

20      2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid



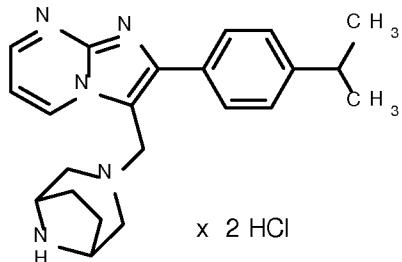
*tert.*-Butyl-3-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-carboxylat (2.72 g, 6.00 mmol) wurde unter Rühren mit 15 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

- 5 Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 3.5 g des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.36$  min;  $m/z = 354$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 10A

10 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydro-chlorid

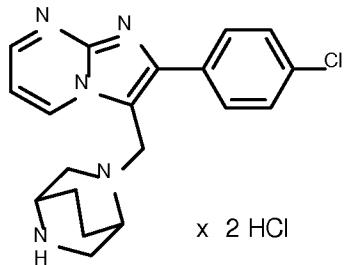


15 *tert.*-Butyl-3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat (493 mg, 1.03 mmol) wurde unter Rühren mit 2.57 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 393 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.93$  min;  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 11A

20 2-(4-Chlorophenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydro-chlorid (*Enantiomer I*)

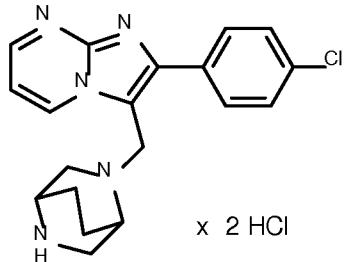


*tert.*-Butyl-5-[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-octan-2-carboxylat (Enantiomer 1; 1.29 g, 2.84 mmol) wurde unter Rühren mit 7.1 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 1.4 g des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.79$  min;  $m/z = 354$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 12A

10 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2)

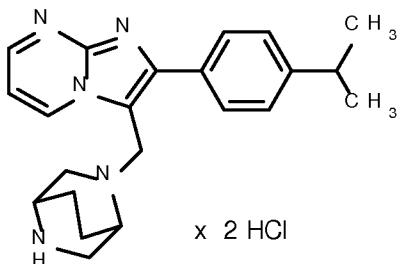


15 *tert.*-Butyl-5-[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-octan-2-carboxylat (Enantiomer 2; 710 mg, 1.56 mmol) wurde unter Rühren mit 3.9 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 740 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.49$  min;  $m/z = 354$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 13A

20 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 1)

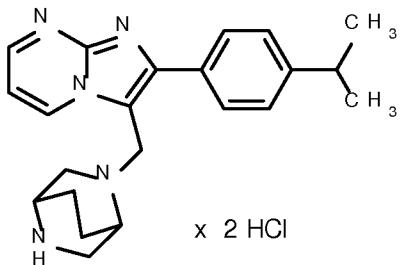


*tert*.-Butyl-5-[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (Enantiomer 1; 774 mg, 1.88 mmol) wurde unter Rühren mit 4.2 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 850 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.54$  min;  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 14A

10 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2)

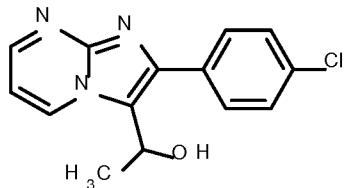


*tert*.-Butyl-5-[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (Enantiomer 2; 734 mg, 1.59 mmol) wurde unter Rühren mit 4.0 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 761 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.55$  min;  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20 Beispiel 15A

1-[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethanol (Racemat)

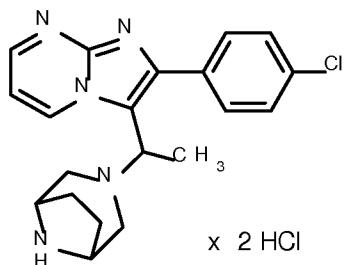


2-(4-Chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (500 mg, 1.94 mmol) wurde in 5 ml THF suspendiert. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3.0 M, 710 µl, 2.1 mmol) versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5 weitere 4 ml THF und nochmals Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3.0 M, 237 µl, 0.7 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt und mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer 10 bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether verrührt. Der verbliebene Feststoff wurde abgesaugt und über Nacht im Hochvakuum-Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Es wurden 370 mg (1.35 mmol, 70% d. Th.) des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.22 min; m/z = 274 (M+H)<sup>+</sup>.

### Beispiel 16A

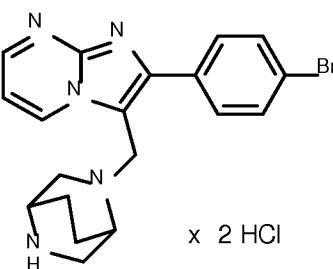
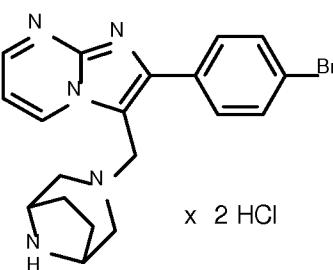
15 2-(4-Chlorophenyl)-3-[1-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (*Racemat*)



20 *tert*-Butyl-3-{1-[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-carboxylat (*Racemat*; 39.8 mg, 0.09 mmol) wurde unter Rühren mit 0.21 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und mit 0.2 ml Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 41 mg des Zielprodukts erhalten.

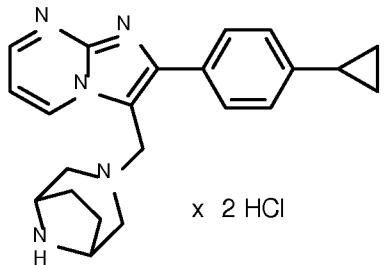
LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.86 min; m/z = 256/258 (M+H)<sup>+</sup>.

Analog zu den Beispielen 7A–14A wurden die folgenden Verbindungen aus dem jeweils angegebenen Edukt hergestellt:

Beispiel	Name / Struktur / Edukt	Analytische Daten
17A	<p>2-(4-Bromphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Racemat</i>)</p>  <p>aus <i>tert</i>.-Butyl-5-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (<i>Racemat</i>)</p>	<p>LC-MS (Methode 6):  <math>R_t = 1.65 \text{ min; } m/z = 398/400</math>  <math>(M+H)^+</math>.</p>
18A	<p>2-(4-Bromphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]-oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid</p>  <p>aus <i>tert</i>.-Butyl-3-{[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>	<p>LC-MS (Methode 6):  <math>R_t = 1.56 \text{ min; } m/z = 398/400</math>  <math>(M+H)^+</math>.</p>

### Beispiel 19A

- 5 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid

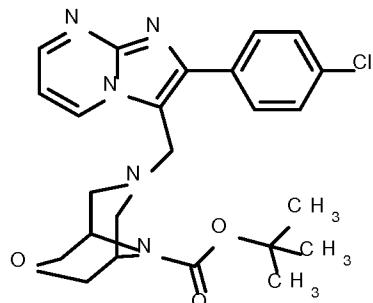


*tert.*-Butyl-3-{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat (720 mg, 1.57 mmol) wurde in 3 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit 3.92 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wurde über 5 Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 808 mg des Zielprodukts erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.48$  min;  $m/z = 360$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

*tert.*-Butyl-7-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



5

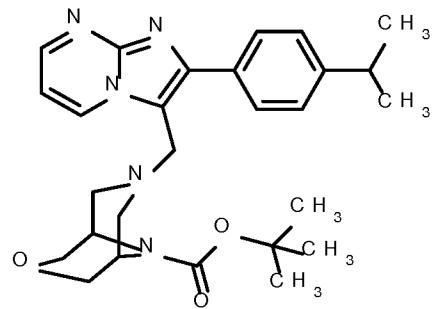
Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (1.50 g, 5.82 mmol) in 25 ml THF gelöst und mit *tert.*-Butyl-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (1.59 g, 6.99 mmol) und Essigsäure (670 µl, 12 mmol) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Natriumtriacetoxyborhydrid (1.85 g, 8.73 mmol) hinzugegeben und die Reaktions-  
10 lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zuge-  
tropft (Vorsicht: Gasentwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultie-  
rende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethyl-  
ester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-  
Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsver-  
dampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Diethylether kristallisiert.  
15 Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt und über Nacht im Hochvakuum-Trockenschrank bei  
40°C getrocknet. Es wurden 1.52 g (3.23 mmol, 56% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.65 min; m/z = 470/472 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 2.42 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 3.57  
20 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d,  
2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

**Beispiel 2**

*tert.*-Butyl-7-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diaza-  
bicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (500 mg, 1.89 mmol) in 10 ml THF gelöst und mit *tert*.-Butyl-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (516 mg, 2.26 mmol) und Essigsäure (220 µl, 3.77 mmol) versetzt.

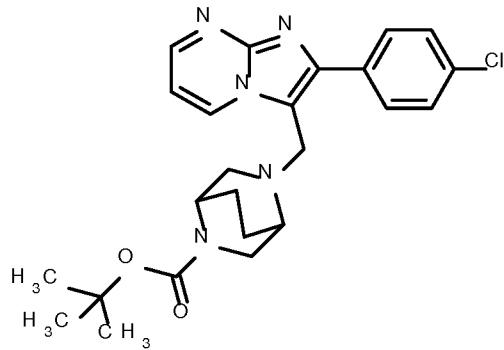
- 5 Anschließend wurde portionsweise Natriumtriacetoxyborhydrid (599 mg, 2.83 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zugetropft (Vorsicht: Gasentwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  
10 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-Säule, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 431 mg (0.9 mmol, 48% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

- 15 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.79$  min;  $m/z = 478$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.39 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.57 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

### Beispiel 3

- 20 *tert*.-Butyl-5-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-octan-2-carboxylat (*Racemat*)

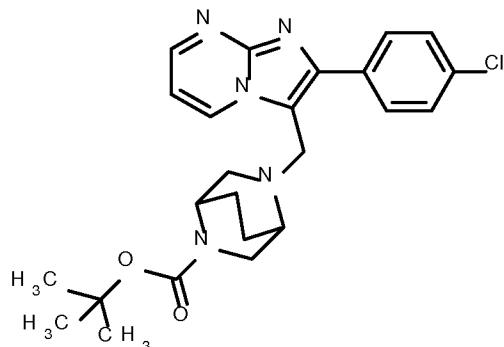


Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (4.00 g, 15.5 mmol) in 100 ml THF gelöst und mit *tert*.-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (3.95 g, 18.6 mmol) und Essigsäure (1.8 ml, 31 mmol) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Natriumtriacetoxyborhydrid (4.93 g, 23.3 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde weiteres *tert*.-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (1.6 g, 7.76 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (1.2 g, 5.8 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung nochmals über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zugetropft (Vorsicht: Gasentwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-Säule, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 3.17 g (6.7 mmol, 43% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.55$  min;  $m/z = 454/456$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 4 und Beispiel 5

*tert*.-Butyl-5-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-octan-2-carboxylat (*Enantiomer 1 und 2*)



3.17 g (6.70 mmol) des racemischen *tert*-Butyl-5-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylats (Beispiel 3) wurden durch präparative SFC-HPLC an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt [Säule: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 µm, 250 mm x 30 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/Ethanol 85:15 (v/v); Fluss: 150 ml/min; Druck: 5 135 bar; UV-Detektion: 210 nm; Temperatur: 38°C]:

Beispiel 4 (Enantiomer 1):

Ausbeute: 1.29 g

R<sub>t</sub> = 4.15 min; chemische Reinheit >99%; >99% ee

[Säule: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 µm, 100 mm x 4.6 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/Ethanol 10 85:15 (v/v); Fluss: 3 ml/min; Druck: 130 bar; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm].

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.55 min; m/z = 454/456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

15 Beispiel 5 (Enantiomer 2):

Ausbeute: 720 mg

R<sub>t</sub> = 6.6 min; chemische Reinheit >99%; >99% ee

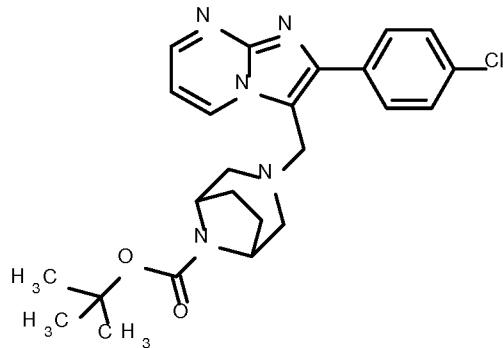
[Säule: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 µm, 100 mm x 4.6 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/Ethanol 85:15 (v/v); Fluss: 3 ml/min; Druck: 130 bar; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm].

20 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.56 min; m/z = 454/456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.14 (br. dd, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

Beispiel 6

25 *tert*-Butyl-3-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-carboxylat



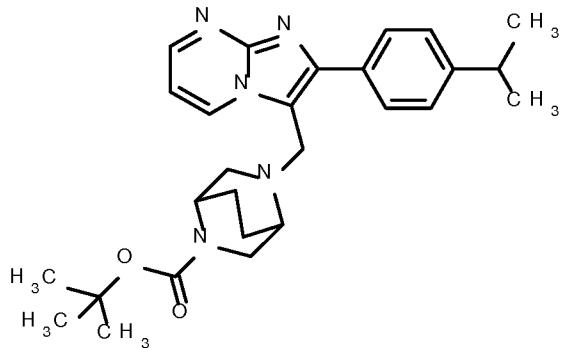
Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (1.50 g, 5.82 mmol) in 25 ml THF gelöst und mit *tert.*-Butyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (1.48 g, 6.99 mmol) und Essigsäure (670 µl, 12 mmol) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Natriumtriacetoxyborhydrid (1.85 g, 8.73 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zugeropft (Vorsicht: Gasentwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethyl-ester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Diethylether kristallisiert. Die entstandenen Kristalle wurden in Acetonitril aufgenommen, und der verbliebene Niederschlag wurde abgesaugt und über Nacht im Hochvakuum-Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Es wurden 840 mg (1.85 mmol, 32% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.06 min; m/z = 454/456 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.64 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.42-2.60 (m, 2H, verdeckt durch DMSO-Signal), 3.96-4.05 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

### Beispiel 7

tert.-Butyl-5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo-[2.2.2]octan-2-carboxylat (*Racemat*)

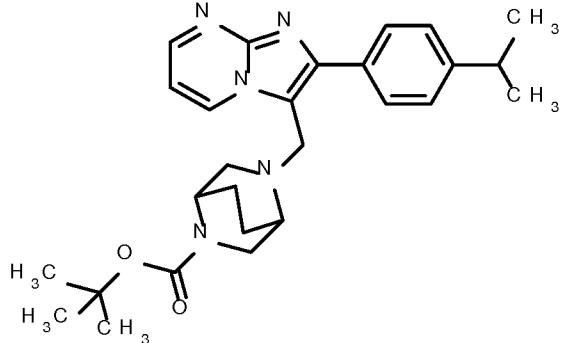


Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (1.50 g, 5.65 mmol) in 20 ml THF gelöst und mit *tert*.-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (Racemat; 1.44 g, 6.78 mmol) und Essigsäure (650 µl, 11.31 mmol) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Natriumtriacetoxyborhydrid (1.8 g, 8.48 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zugetropft (Vorsicht: Gasentwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-Säule, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 1760 mg (3.81 mmol, 67% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.71$  min;  $m/z = 462$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 8 und Beispiel 9

*tert*.-Butyl-5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (*Enantiomer 1 und 2*)



1.66 g (3.59 mmol) des racemischen *tert*-Butyl-5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylats (Beispiel 7) wurden durch präparative SFC-HPLC an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt [Säule: Daicel Chiralpak OX-H (SFC), 5 µm, 250 mm x 30 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/Methanol 62:38 (v/v); Fluss: 5 80 g/min; Druck: 120 bar; UV-Detektion: 210 nm; Temperatur: 38°C]:

Beispiel 8 (Enantiomer 1):

Ausbeute: 774 mg

R<sub>t</sub> = 4.91 min; chemische Reinheit >99%; >99% ee

[Säule: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 µm, 100 mm x 4.6 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/10 Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 3 ml/min; Druck: 130 bar; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm].

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.85 min; m/z = 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.21° (c = 0.270, Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. 15 d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

Beispiel 9 (Enantiomer 2):

Ausbeute: 734 mg

R<sub>t</sub> = 6.88 min; chemische Reinheit >99%; >99% ee

20 [Säule: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 µm, 100 mm x 4.6 mm; Elutionsmittel: Kohlendioxid/Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 3 ml/min; Druck: 130 bar; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm].

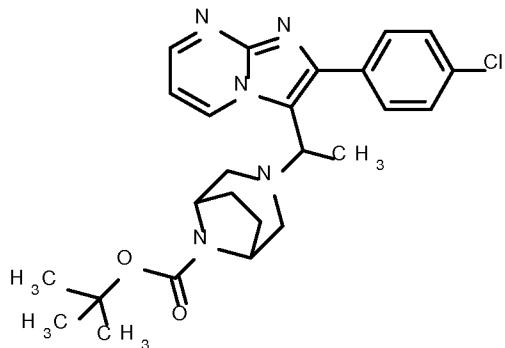
LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.85 min; m/z = 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15.67° (c = 0.270, Methanol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 3H), 2.95 (dt, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

**Beispiel 10**

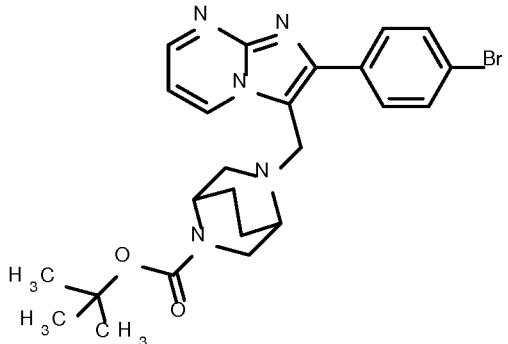
*tert.*-Butyl-3-{1-[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-carboxylat (*Racemat*)

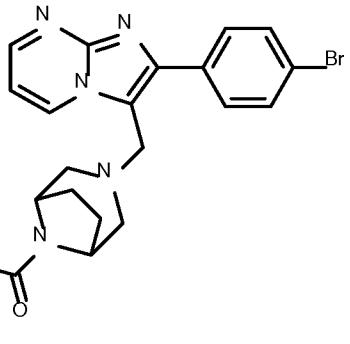


- 5    1-[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]ethanol (473 mg, 1.73 mmol) und Triphenylphosphin (906 mg, 3.46 mmol) wurden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und unter Kühlung (Eisbad) portionsweise mit Tetrabromkohlenstoff (1.15 g, 3.46 mmol) versetzt. Anschließend wurde Triethylamin (480 µl, 3.5 mmol) hinzugefügt und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur nachgeführ. Der Ansatz wurde danach eingedampft und der Rückstand in 10 ml Acetonitril gelöst. *tert.*-  
10    11    Butyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (734 mg, 3.46 mmol) wurde hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 40°C gerührt. Das Gemisch wurde dann wieder zur Trockene eingeengt. 400 mg des so erhaltenen Rückstands wurden direkt über präparative HPLC (Methode 8) in die Komponenten aufgetrennt. Die restliche Menge des Rückstands wurde auf Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie vorgereinigt (Biotage Isolera, Biotage  
15    SNAP-KP-NH-Säule, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Das so vorgereinigte Produkt wurde dann über präparative HPLC (Methode 8) nachgereinigt. Es wurden auf diese Weise 50 mg (0.11 mmol, 6% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.14 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 468/470 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

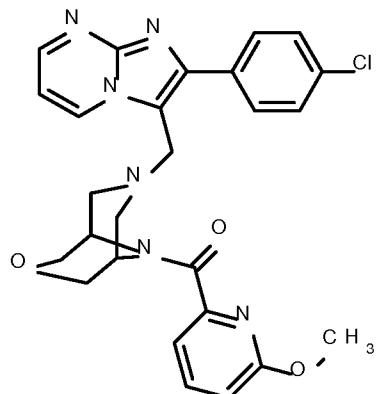
- Analog zu den Beispielen 1-3 sowie 6-7 wurden die folgenden Verbindungen aus den jeweils angegebenen Edukten hergestellt:  
20

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
11	<p><i>tert.</i>-Butyl-5-{{[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (<i>Racemat</i>)</p>  <p>aus <i>tert.</i>-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (<i>Racemat</i>) und 2-(4-Bromphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = -0.149 (0.44), -0.008 (3.64), 0.008 (3.55), 0.146 (0.45), 1.345 (14.48), 1.374 (16.00), 1.402 (4.45), 1.489 (0.55), 1.654 (0.95), 1.859 (0.54), 2.328 (0.58), 2.670 (1.91), 2.709 (1.58), 2.774 (0.64), 3.118 (0.57), 3.146 (0.65), 3.155 (0.60), 3.515 (0.56), 3.774 (0.61), 3.827 (0.68), 4.235 (4.16), 5.754 (5.06), 7.108 (1.24), 7.119 (1.32), 7.125 (1.31), 7.136 (1.29), 7.679 (3.52), 7.700 (4.83), 7.812 (1.99), 7.824 (1.97), 7.833 (1.62), 7.845 (1.39), 8.579 (1.48), 8.584 (1.62), 8.590 (1.53), 8.594 (1.45), 9.013 (1.24), 9.030 (1.21).</p> <p>LC-MS (Methode 2):  <math>R_t = 1.68 \text{ min; } m/z = 498/500</math>  <math>(M+H)^+</math>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
12	<p><i>tert.</i>-Butyl-3-{{[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>aus <i>tert.</i>-Butyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat und 2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.46-2.60 (m, 2H, verdeckt durch DMSO-Signal), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.42 min; m/z = 498/500 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

### Beispiel 13

(7-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon



5

6-Methoxypyridin-2-carbonsäure (35.1 mg, 230 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid 10 (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präpa-

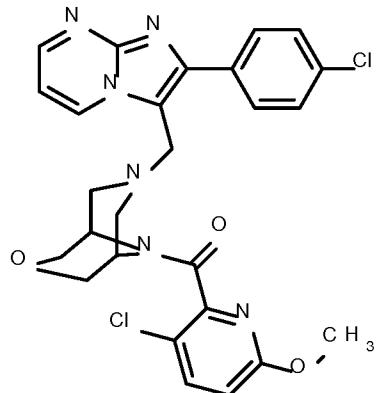
rative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 74 mg (0.15 mmol, 70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.48$  min;  $m/z = 505/507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.46-2.66 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.91 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

### Beispiel 14

(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(7-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)methanon

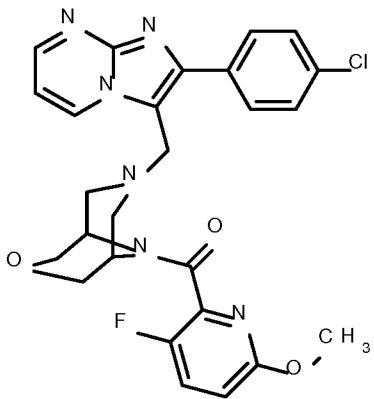


3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (43.1 mg, 230  $\mu$ mol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313  $\mu$ mol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180  $\mu$ l, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 78 mg (0.15 mmol, 70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.86$  min;  $m/z = 539/541$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 15

(7-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon



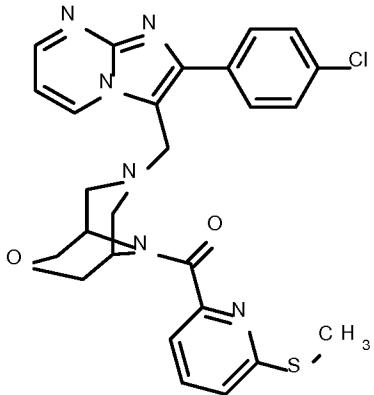
3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (39.3 mg, 230 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 82 mg (0.16 mmol, 76% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.82$  min;  $m/z = 523/525$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.45-2.60 (m, 2H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.45 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

15 **Beispiel 16**

(7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)[6-(methylsulfanyl)pyridin-2-yl]methanon



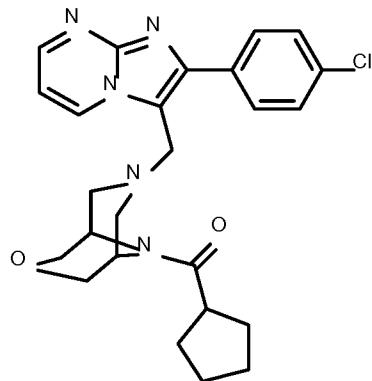
6-(Methylsulfanyl)pyridin-2-carbonsäure (38.8 mg, 230 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 84 mg (0.16 mmol, 77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.85$  min;  $m/z = 521/523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10   <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.91 (br. d, 1H), 3.06 (br. d, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 3H), 4.15 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

### Beispiel 17

15   (7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(cyclopentyl)methanon



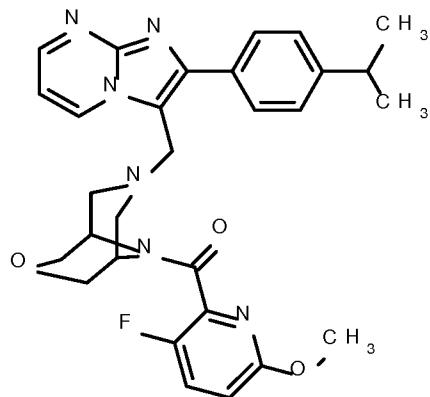
Cyclopentancarbonsäure (18 µl, 230 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 72 mg (0.15 mmol, 74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

25   LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.81$  min;  $m/z = 466/468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.43-1.81 (m, 8H), 2.31-2.61 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.86-2.97 (m, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.04 (br. s, 1H), 4.32 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

### 5 Beispiel 18

(3-Fluor-6-methoxypyridin-2-yl)(7-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)methanon



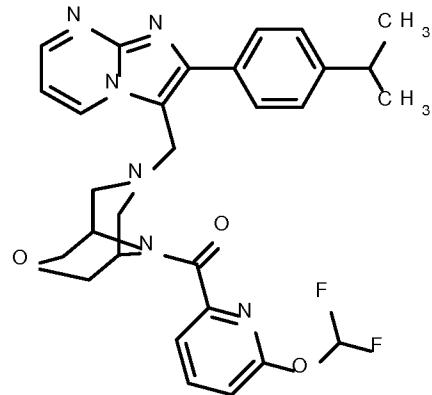
3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (39 mg, 0.23 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit  
10 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (117 mg, 0.31 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt  
15 über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 83 mg (0.16 mmol, 76% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.84 min; m/z = 531 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.46-2.58 (m, 2H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.57-3.70 (m, 3H), 3.75 (br. d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H).

### Beispiel 19

[6-(Difluormethoxy)pyridin-2-yl](7-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)methanon



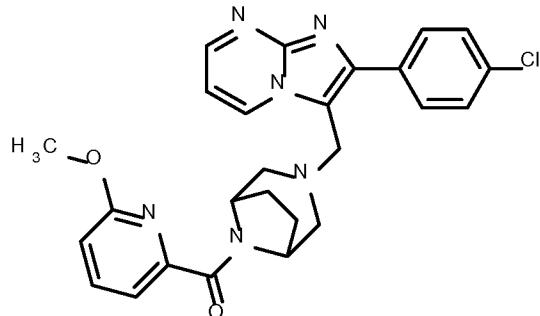
6-(Difluormethoxy)pyridin-2-carbonsäure (43 mg, 0.23 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (117 mg, 0.31 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 7-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-ylmethyl]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.0 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 72 mg (0.13 mmol, 61% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.89$  min;  $m/z = 549$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.45-2.64 (m, 3H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.65-3.79 (m, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

### 15 Beispiel 20

(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-ylmethyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(6-methoxypyridin-2-yl)methanon



6-Methoxypyridin-2-carbonsäure (36.4 mg, 237 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313

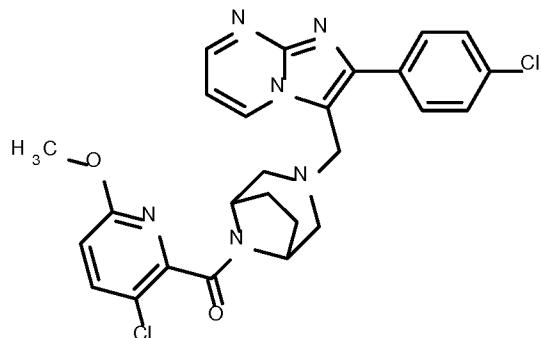
$\mu\text{mol}$ ) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190  $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 79 mg (0.16 mmol, 74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.76 \text{ min}$ ;  $m/z = 489/491 (\text{M}+\text{H})^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.63-1.84 (m, 4H), 2.45 (br. d, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.67 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

### Beispiel 21

(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(3-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)methanon



15 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (44.5 mg, 237  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 313  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190  $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 56 mg (0.11 mmol, 49% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.81 \text{ min}$ ;  $m/z = 523/524/525 (\text{M}+\text{H})^+$ .

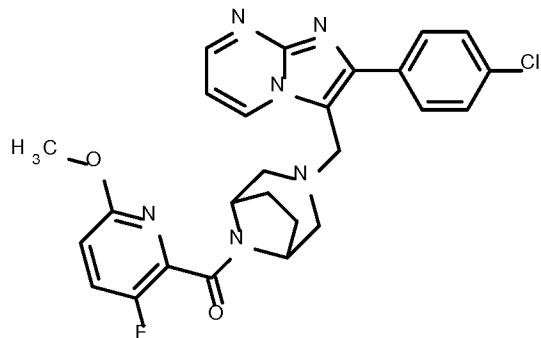
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.62-1.82 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.47-2.59 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 2H),

4.59 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).

### Beispiel 22

(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-

5 (3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon



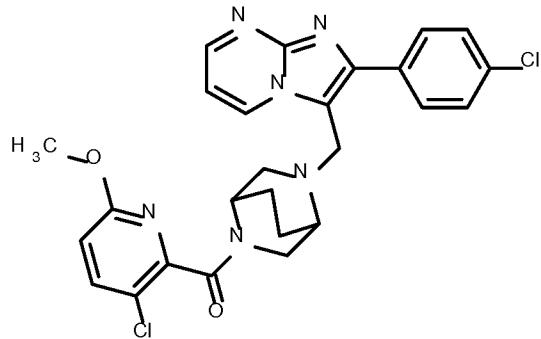
3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (40.6 mg, 237 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (123 mg, 324 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 93 mg (0.18 mmol, 85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.73 min; m/z = 507/509 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.62-1.83 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

### Beispiel 23

(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)methanon (*Enantiomer I*)



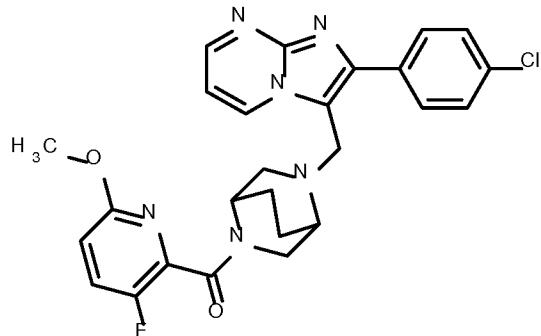
3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (44.5 mg, 237 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (123 mg, 324 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 1; 100 mg) sowie N,N-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 87 mg (0.16 mmol, 74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.62 min; m/z = 523/524/525 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.57-3.24 (m, 3.75H), 3.35-3.46 (m, 1.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.40 (m, 2.25H), 6.84-6.96 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.98-9.07 (m, 1H).

#### Beispiel 24

15 (5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon (*Enantiomer 2*)



3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (40.6 mg, 237 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (123 mg, 324 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlor-

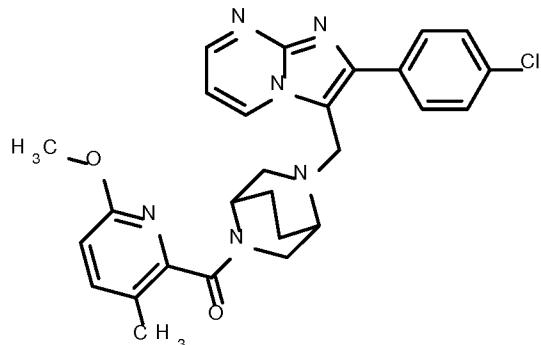
phenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2; 100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 84 mg (0.17 mmol, 77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.52$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 507/509$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50-2.00 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H).

### Beispiel 25

(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(6-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)methanon (*Enantiomer 1*)



15 6-Methoxy-3-methylpyridin-2-carbonsäure (39.7 mg, 237 µmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (123 mg, 324 µmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 1; 100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 25 mg (0.05 mmol, 23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.55$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 503/505$  [M+H]<sup>+</sup>.

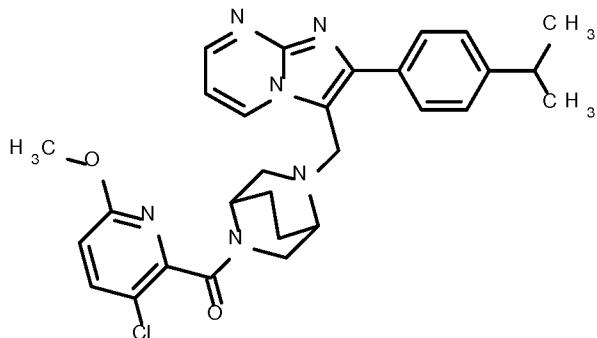
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.49-1.97 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 3H), 2.58-2.84 (m, 2.25H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.23 (br. s, 0.75H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.65-3.83 (m, 3.75H), 4.19-4.42

(m, 2.25H), 6.71-6.81 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H).

### Beispiel 26

(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-

5 2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)methanon (*Enantiomer 2*)



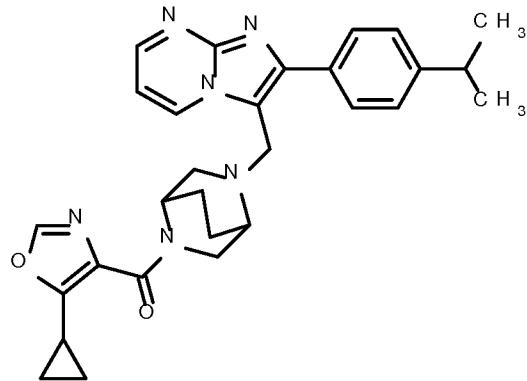
3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (43 mg, 0.21 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (121 mg, 0.32 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 3-(2,5-  
10 10) Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2; 100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.1 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 82 mg (0.15 mmol, Gehalt 96%, 70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.73 min; m/z = 531/533 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.53-2.01 (m, 4H), 2.62 (br. d, 0.75H), 2.69-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.70-7.87 (m, 2.75H), 7.90 (d, 0.25H), 8.56 (dd, 1H), 8.95-9.04 (m, 1H).

### Beispiel 27

(5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(5-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-  
2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)methanon (*Enantiomer 2*)



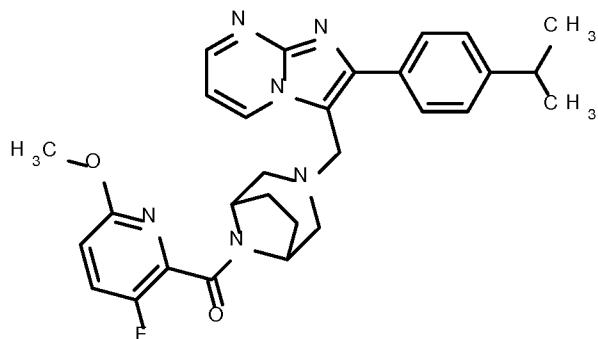
5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure (32 mg, 0.21 mmol) wurde in 1.35 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (109 mg, 0.29 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2; 90 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (170 µl, 0.96 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 67 mg (0.14 mmol, 71% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.51 min; m/z = 497 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.83-0.95 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.67-1.99 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.57-2.66 (m, 0.3H), 2.73-3.01 (m, 4H), 3.37 (dd, 0.7H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.03 (br. d, 0.3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.53-8.59 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).

### Beispiel 28

(3-Fluor-6-methoxypyridin-2-yl)(3-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)methanon



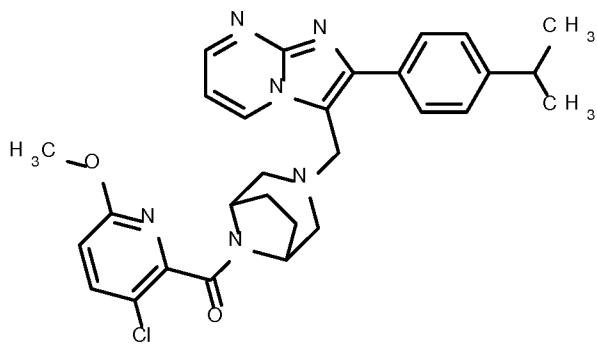
3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (39.2 mg, 0.21 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (119 mg, 0.31 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid 5 (98 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.04 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 65 mg (0.13 mmol, 61% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 515$  [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.60 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.76 (dd, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).

### Beispiel 29

15 (3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(3-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)methanon

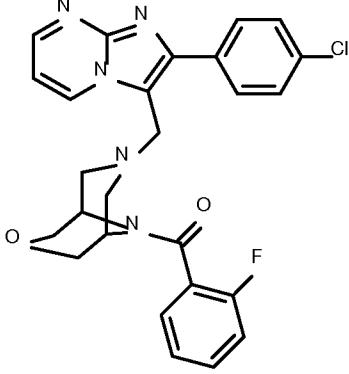


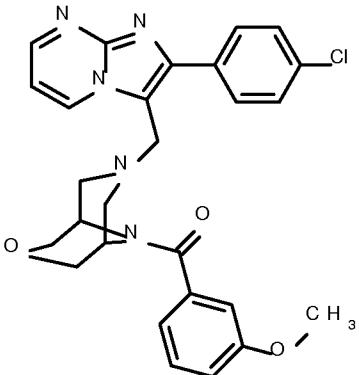
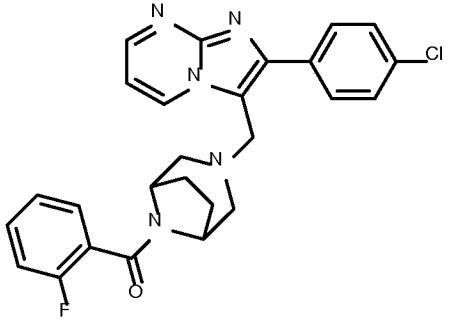
20 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure (43 mg, 0.23 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (118 mg, 0.31 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (98 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (180 µl, 1.04 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 8) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 67 mg (0.13 mmol, 60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

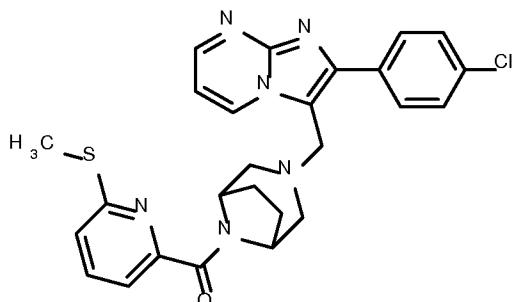
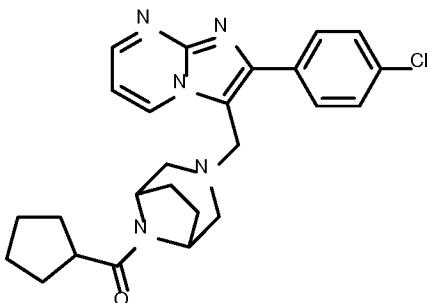
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 531/533$  [M+H]<sup>+</sup>.

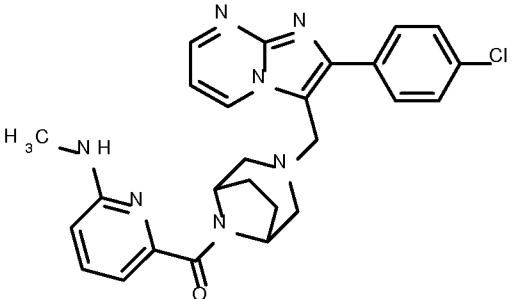
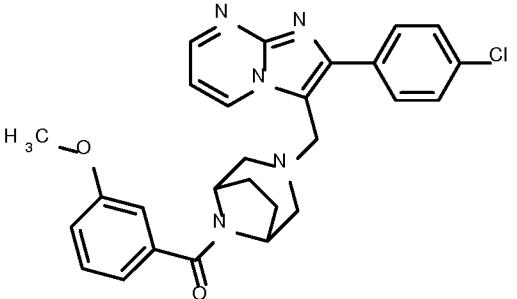
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.84 (m, 4H), 2.41 (br. t, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.75 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.63 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).

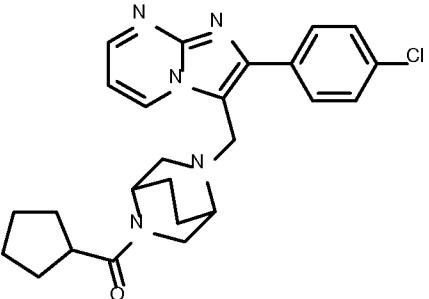
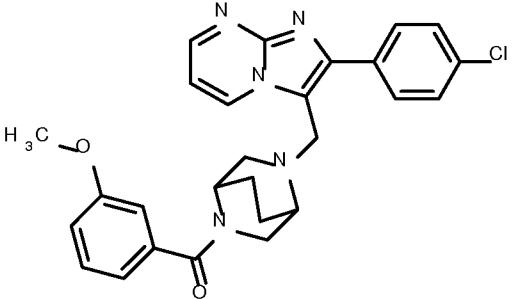
- 5 Analog zu den Beispielen 13-29 wurden die folgenden Verbindungen aus den jeweils angegebenen Edukten hergestellt:

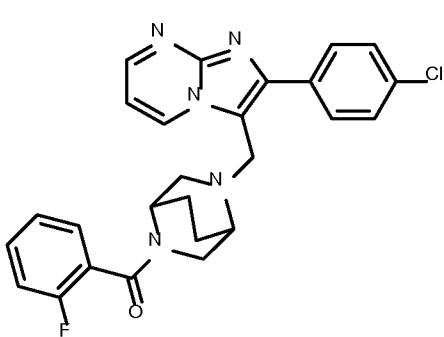
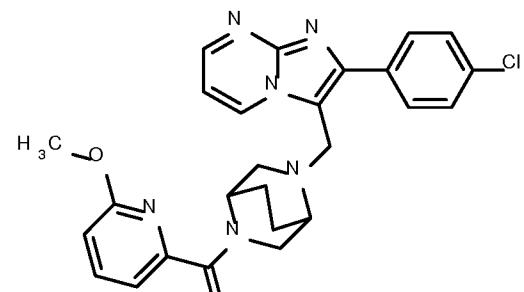
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
30	<p>(7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]-non-9-yl)(2-fluorophenyl)methanon</p>  <p>aus 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.43 (br. d, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.87 (br. d, 1H), 3.02 (br. d, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):  <math>R_t = 1.53 \text{ min}</math>; m/z = 492/494 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

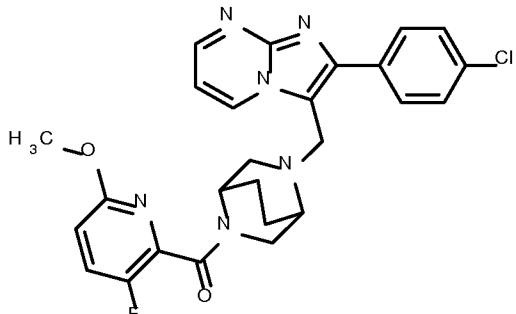
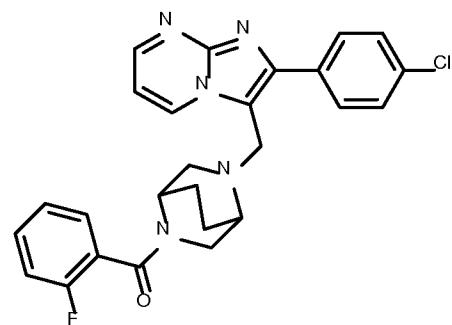
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
31	<p>(7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)(3-methoxyphenyl)methanon</p>  <p>aus 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 3-Methoxybenzoesäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.46-2.55 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.59 (br. d, 1H), 2.86 (br. d, 1H), 2.99 (br. d, 1H), 3.54-3.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.39 (br. s, 1H), 6.91-7.12 (m, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.53 min; m/z = 504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
32	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(2-fluorophenyl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoesäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.60-1.79 (m, 4H), 2.25 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.73 min; m/z = 476/478 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

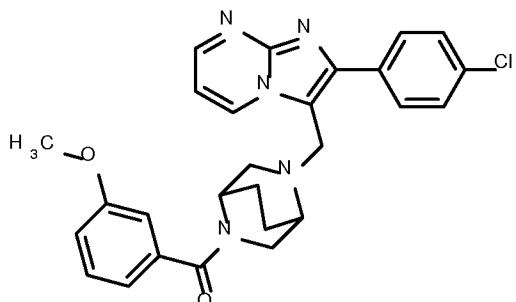
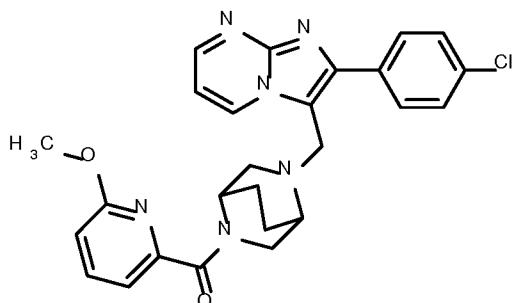
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
33	(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[6-(methylsulfanyl)pyridin-2-yl]methanon   aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-(Methylsulfanyl)pyridin-2-carbonsäure	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 1.64-1.83 (m, 4H), 2.40-2.63 (m, 3H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.43 (s, 3H), 2.74 (br. d, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.63 (br. s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.06 (d, 1H).  LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.86 min; m/z = 505/507 (M+H) <sup>+</sup> .
34	(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(cyclopentyl)methanon   aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und Cyclopentancarbonsäure	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.66 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).  LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.83 min; m/z = 450/452 (M+H) <sup>+</sup> .

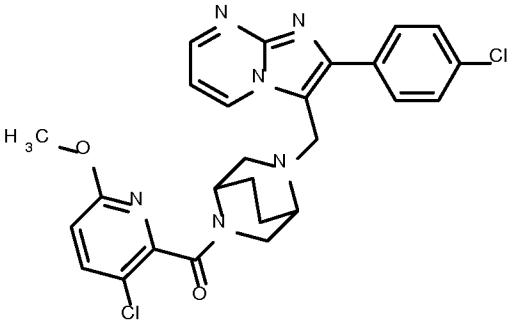
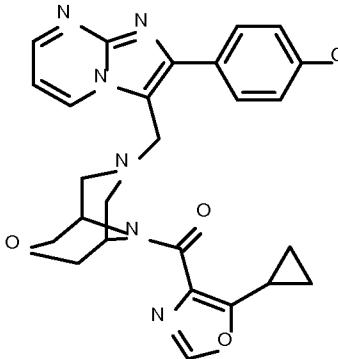
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
35	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[6-(methylamino)pyridin-2-yl]methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-(Methylamino)pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.63-1.81 (m, 4H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.62 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.67 (d, 3H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.51 min; m/z = 532/534 (M-H+HCOOH)<sup>-</sup>.</p>
36	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[3-methoxyphenyl]methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 3-Methoxybenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.64-1.80 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 6.92-7.08 (m, 3H), 7.30 (br. t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.71 (br. d, 1H), 9.15 (br. d, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.73 min; m/z = 488/490 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

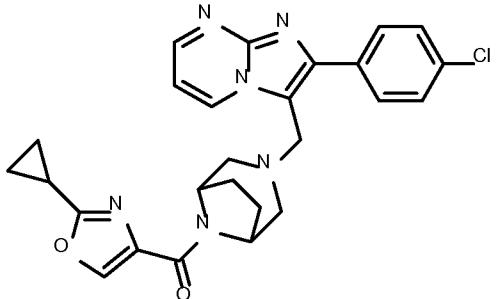
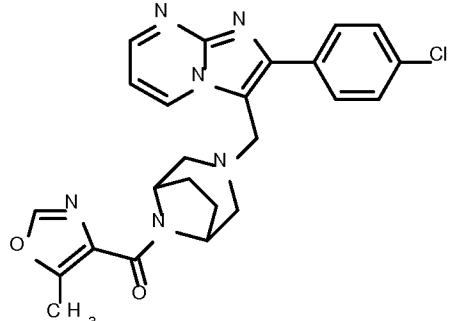
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
37	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-cyclopentylmethanon (<i>Enantiomer I</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer I</i>) und Cyclopentancarbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.38-1.79 (m, 11H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 4H), 3.19 (dd, 0.5H), 3.37 (dd, 0.5H), 3.54 (br. d, 0.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.93 (br. d, 0.5H), 4.18-4.31 (m, 2.5H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dt, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.42 min; m/z = 450/452 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
38	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(3-methoxyphenyl)methanon (<i>Enantiomer I</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer I</i>) und 3-Methoxybenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.69-3.82 (m, 3.75H), 4.21-4.34 (m, 2.25H), 6.80-6.88 (m, 1.5H), 6.94-7.06 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.46 min; m/z = 488/490 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

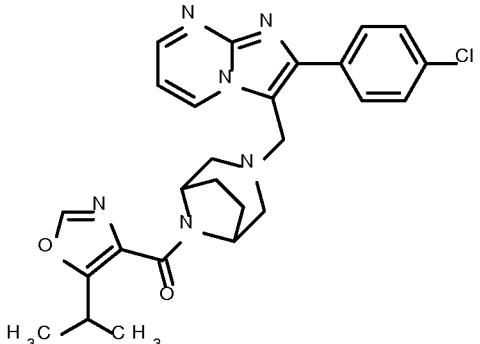
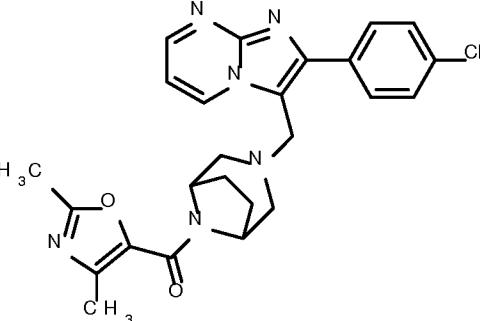
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
39	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (2-fluorophenyl)methanon (<i>Enantiomer 1</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo-[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.47-1.82 (m, 3H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.60-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.42 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.25H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.49 min; m/z = 476/478 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
40	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (6-methoxypyridin-2-yl)methanon (<i>Enantiomer 1</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo-[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.48 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.74-7.94 (m, 3H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.41 min; m/z = 489/491 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

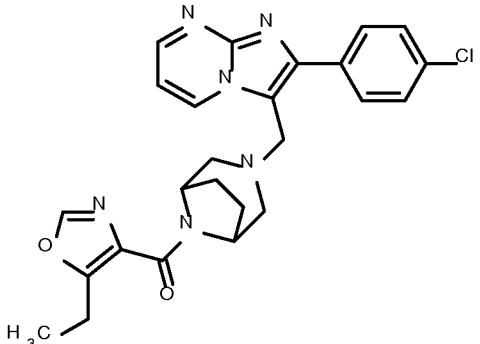
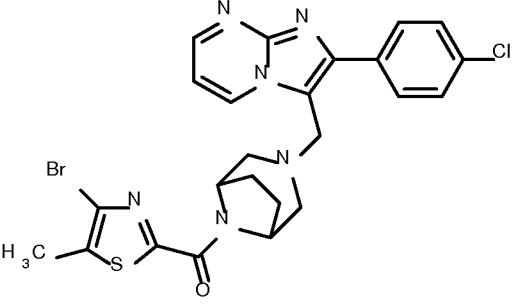
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
41	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon <i>(Enantiomer 1)</i></p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.49-2.01 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.87-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.51 min; m/z = 507/509 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
42	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (2-fluorophenyl)methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.48-1.83 (m, 3H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.60-2.88 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.43 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.50 min; m/z = 476/478 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

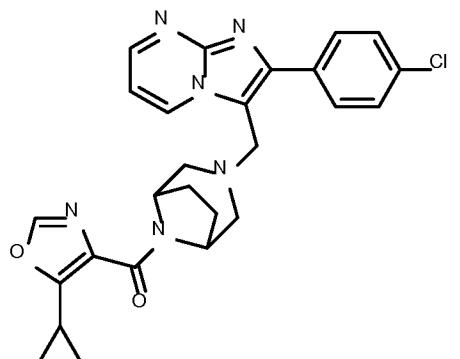
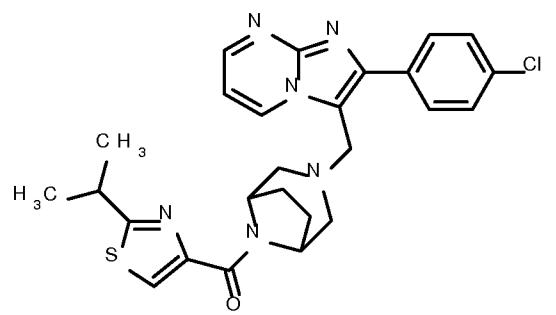
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
43	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (3-methoxyphenyl)methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 3-Methoxybenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.67-3.82 (m, 3.75H), 4.18-4.35 (m, 2.25H), 6.76-6.87 (m, 1.5H), 6.92-7.05 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.84-7.96 (m, 2H), 8.52-8.63 (m, 1H), 8.98-9.09 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.46 min; m/z = 488/490 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
44	<p>(5-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)- (6-methoxypyridin-2-yl)methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.49 (br. d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.73-7.95 (m, 3H), 8.54-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.41 min; m/z = 489/491 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

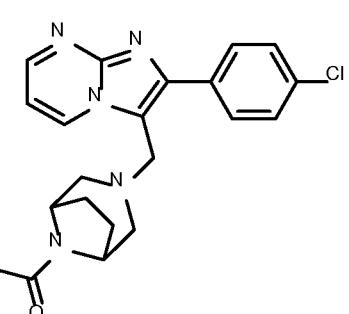
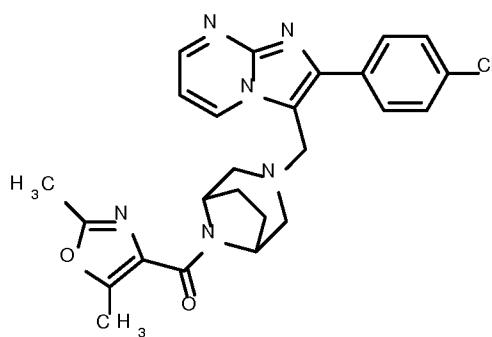
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
45	<p>(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)methanon (Enantiomer 2)</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (Enantiomer 2) und 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.72 (br. d, 0.75H), 2.73 (br. d, 1H), 2.80 (br. s, 0.5H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.20 (br. s, 0.75H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.97 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.94 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.63 min; MS (ESIpos): m/z = 523/524/525 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
46	<p>(7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(5-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 7-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.88-0.97 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 2H), 2.44-2.65 (m, 3H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 505/507 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

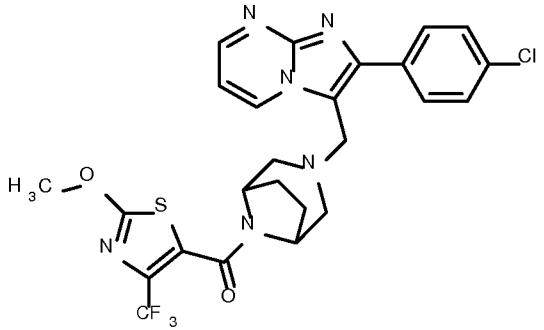
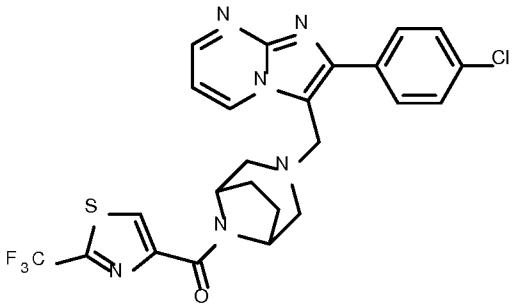
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
47	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.89-0.98 (m, 2H), 1.00-1.09 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.53 (br. s, 1H), 5.15 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.75 min; MS (ESIpos):</p> <p>m/z = 489/491 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
48	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(5-methyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Methyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.59-1.84 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.52 (s, 3H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.60-2.69 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.59 min; MS (ESIpos):</p> <p>m/z = 463/465 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

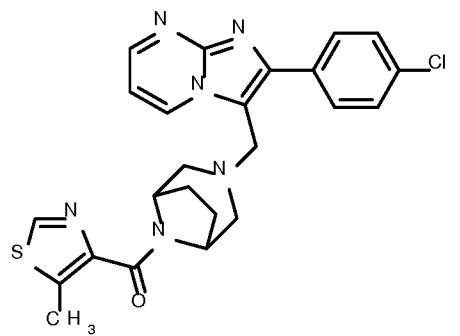
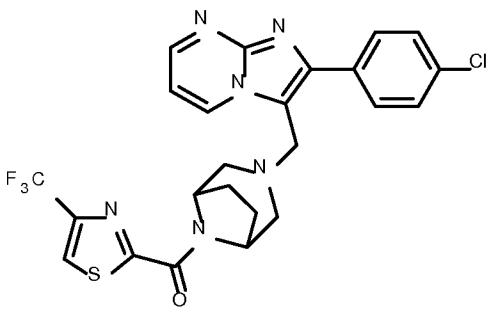
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
49	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(5-isopropyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Isopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.21 (t, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 2.39 (br. t, 2H), 2.64 (br. t, 2H), 3.62 (quin, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 491/493 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
50	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(2,4-dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.74 (br. s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.58 (br. s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

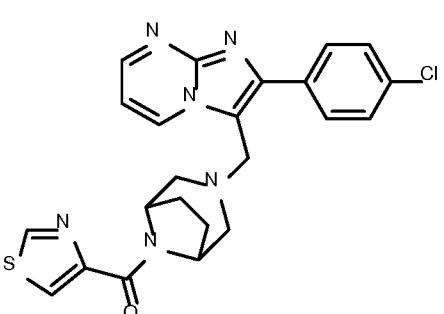
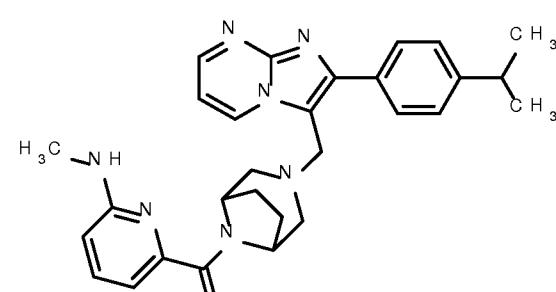
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
51	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (5-ethyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Ethyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.17 (t, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 2.39 (br. d, 2H), 2.64 (br. d, 2H), 2.95 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.07 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
52	<p>(4-Brom-5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)(3-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 4-Brom-5-methyl-1,3-thiazol-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.67-1.77 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (br. d, 1H), 2.72 (br. d, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 557/559 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

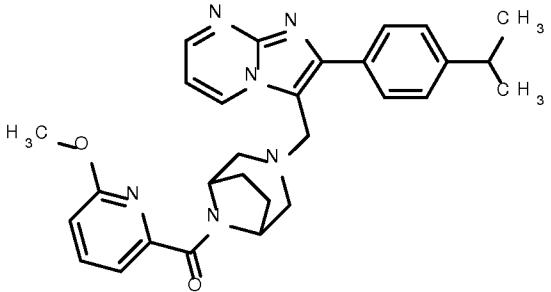
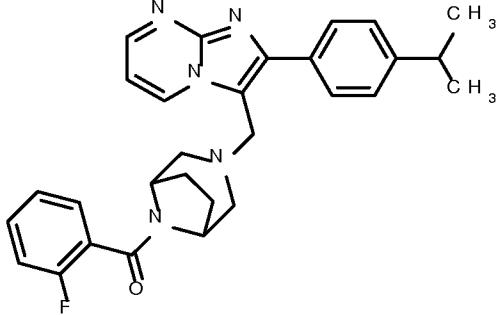
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
53	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (5-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.86-0.99 (m, 2H), 1.02-1.13 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
54	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (2-isopropyl-1,3-thiazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Isopropyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.31 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65 (br. d, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H, teilweise verdeckt durch H<sub>2</sub>O-Signal), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 507/509 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

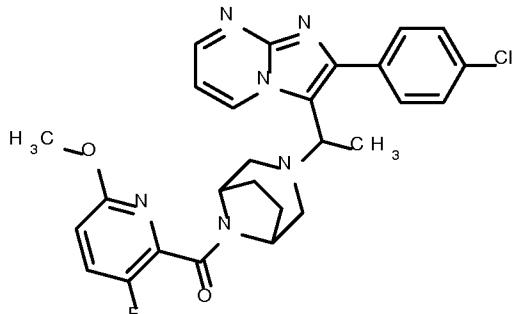
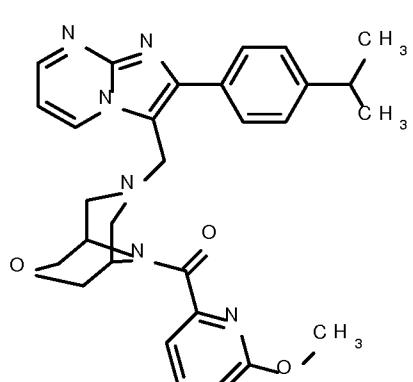
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
55	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(1,3-thiazol-5-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 1,3-Thiazol-5-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.62-1.94 (m, 4H), 2.39-2.59 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.68 (dd, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.37-4.65 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 465/467 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
56	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2,5-Dimethyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.60-1.81 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (br. d, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 5.18 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

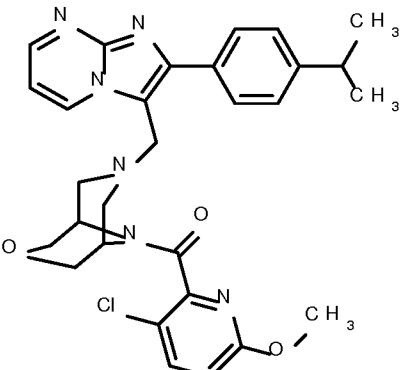
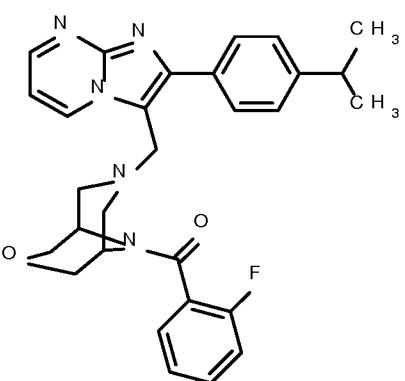
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
57	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[2-methoxy-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-5-yl]-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Methoxy-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-5-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.62-1.77 (m, 4H), 2.21-2.40 (m, 2H), 2.63 (br. d, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.51 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 563/565 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
58	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.65-1.89 (m, 4H), 2.45 (br. d, 2H), 2.67 (br. t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

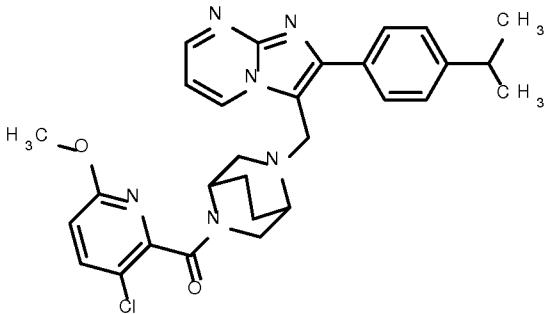
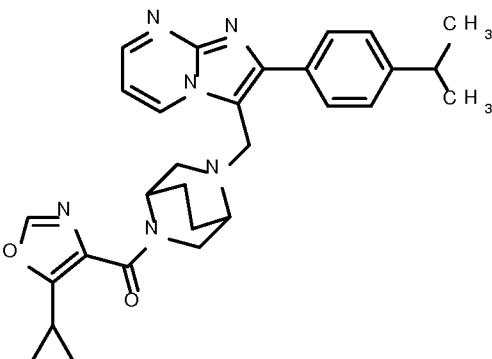
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
<b>59</b>	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.63-1.79 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.55 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 479/481 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
<b>60</b>	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- [4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.68-1.80 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.45 (br. d, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.65 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

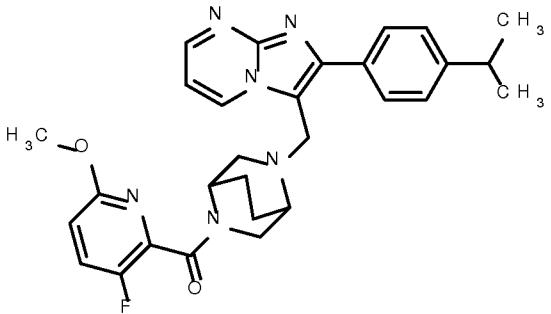
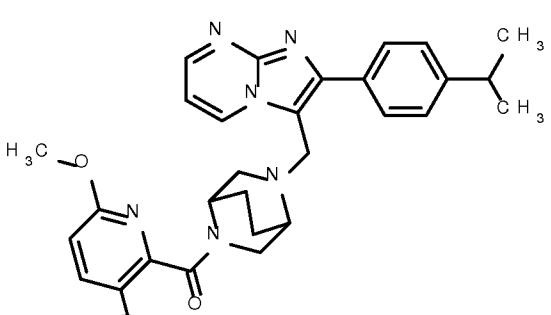
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
61	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(1,3-thiazol-4-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 1,3-Thiazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.75 (br. d, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.66 (br. t, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 465/467 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
62	<p>(3-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)[6-(methylamino)pyridin-2-yl]-methanon</p>  <p>aus 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-(Methylamino)pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.41 (br. d, 1H), 2.58 (br. s, 1.75H), 2.65-2.76 (m, 4.25H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

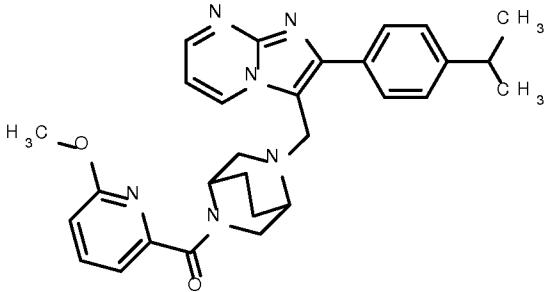
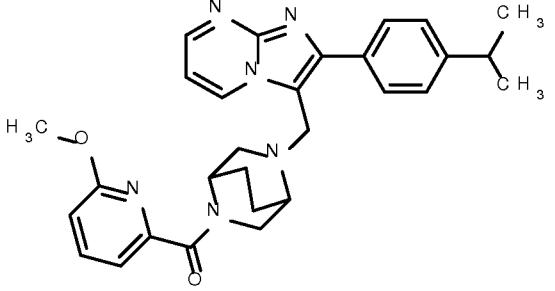
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
63	<p>(3-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon</p>  <p>aus 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.44 (br. d, 1H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.95 (quin, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.77-7.88 (m, 3H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
64	<p>(2-Fluorophenyl)(3-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)methanon</p>  <p>aus 3-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.58 (br. d, 1H), 2.68 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.67 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

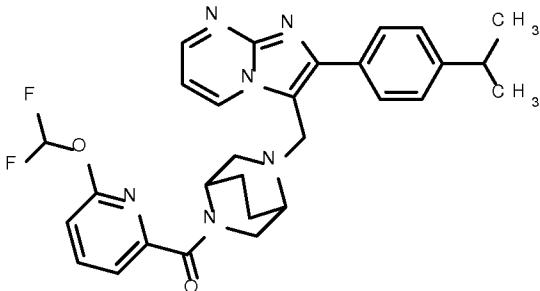
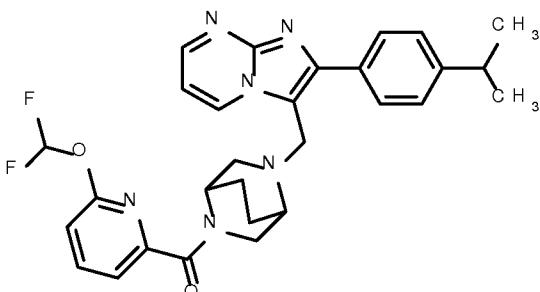
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
65	<p>(3-{1-[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]ethyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon <i>(Racemat)</i></p>  <p>aus 2-(4-Chlorphenyl)-3-[1-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Racemat</i>) und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.41-1.60 (m, 4H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.01 (br. d, 0.5H), 2.06-2.24 (m, 2.5H), 2.34 (br. d, 1H), 3.12 (br. d, 0.5H), 3.23 (br. dd, 0.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.85 (s, 1.5H), 4.04 (br. d, 0.5H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.43 (br. d, 0.5H), 4.71 (br. d, 0.5H), 6.89 (dd, 0.5H), 6.98 (dd, 0.5H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.66-7.84 (m, 3H), 8.53-8.63 (m, 1H), 9.27 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 521/523 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
66	<p>(7-{{2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl}methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon</p>  <p>aus 7-{{2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl}methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.44-2.65 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.82 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.75-7.87 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.82 min; m/z = 513 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

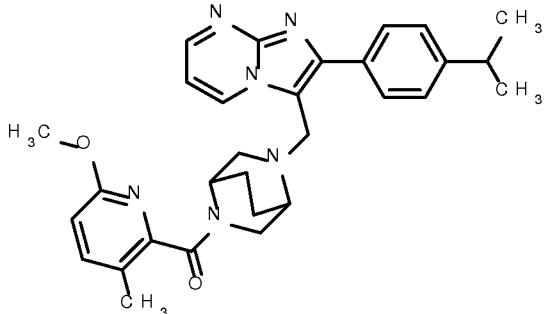
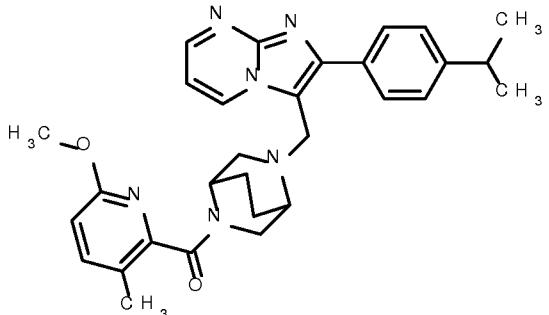
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
67	<p>(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(7-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)methanon</p>  <p>aus 7-{{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.44-2.57 (m, 2H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.34 (br. s, 1H, teilweise verdeckt H<sub>2</sub>O-Signal), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.88 min; m/z = 547/549 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
68	<p>(2-Fluorphenyl)(7-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)methanon</p>  <p>aus 7-{{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.41 (br. d, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H, verdeckt durch DMSO-Signal), 2.84-3.06 (m, 3H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.71 (br. t, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.84 min; m/z = 500 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

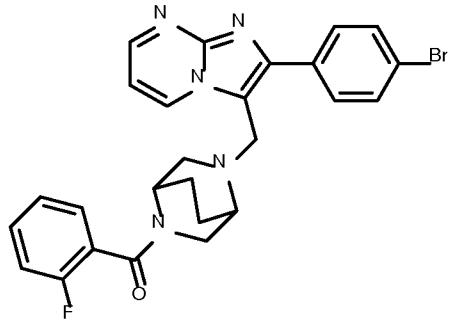
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
69	<p>(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer I</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer I</i>) und 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.52-2.00 (m, 4H), 2.62 (br. dd, 0.75H), 2.70-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.86 (m, 2.7H), 7.90 (d, 0.3H), 8.56 (dd, 1H), 8.94-9.04 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.73 min; m/z = 531/533 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
70	<p>(5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(5-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer I</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer I</i>) und 5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.81-0.95 (m, 2H), 0.96-1.09 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.66-2.00 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.57-2.65 (m, 0.3H), 2.73-3.02 (m, 4H), 3.36 (dd, 0.7H), 3.63-3.76 (m, 1H), 4.04 (br. d, 0.3H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.36 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.52 min; m/z = 497 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

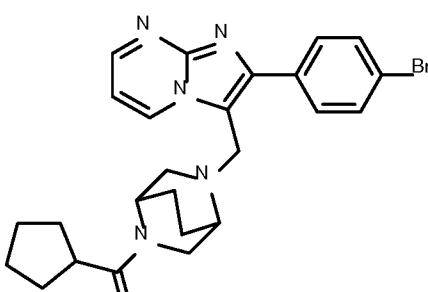
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
71	<p>(3-Fluor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 1</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.88 (m, 1.25H), 2.90-3.01 (m, 1.75H), 3.13 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.62 min; m/z = 515 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
72	<p>(3-Fluor-6-methoxypyridin-2-yl)(5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.87 (m, 1.25H), 2.89-3.02 (m, 1.75H), 3.14 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.70-7.84 (m, 3H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.63 min; m/z = 515 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

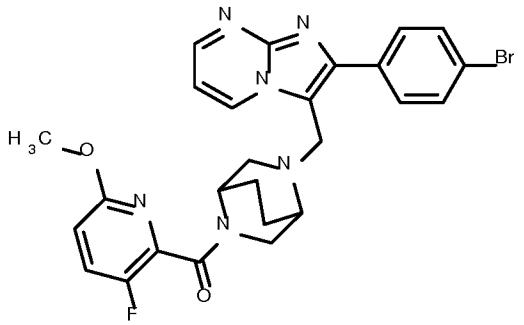
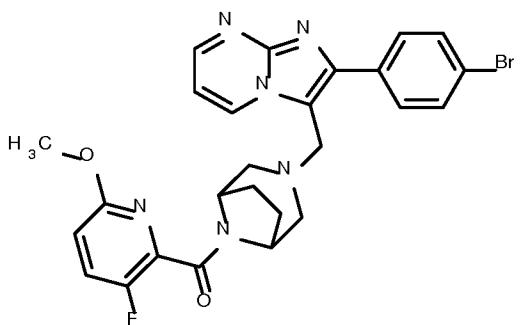
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
73	<p>(5-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon <i>(Enantiomer 1)</i></p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.95 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.26-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.56 min; m/z = 497 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
74	<p>(5-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon <i>(Enantiomer 2)</i></p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.55 min; m/z = 497 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

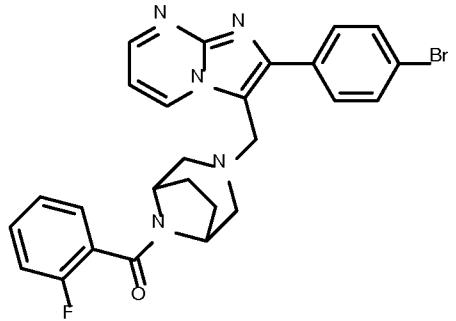
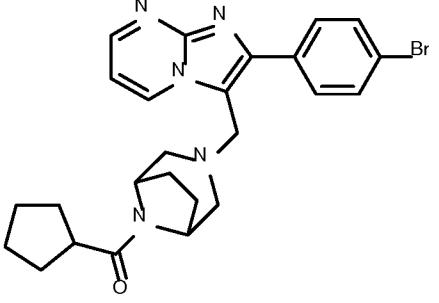
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
75	<p>[6-(Difluormethoxy)pyridin-2-yl](5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 6-(Difluormethoxy)pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.29 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.83-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.48-7.71 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.68 min; m/z = 533 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
76	<p>[6-(Difluormethoxy)pyridin-2-yl](5-{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 1</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 6-(Difluormethoxy)pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.82-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.49-7.71 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.69 min; m/z = 533 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
77	<p>(5-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-yl)(6-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 2</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 2</i>) und 6-Methoxy-3-methylpyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 6): R<sub>t</sub> = 1.68 min; m/z = 511 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
78	<p>(5-{[2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-yl)(6-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)-methanon (<i>Enantiomer 1</i>)</p>  <p>aus 3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Enantiomer 1</i>) und 6-Methoxy-3-methylpyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.94-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 6): R<sub>t</sub> = 1.68 min; m/z = 511 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
79	<p>(5-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(2-fluorophenyl)methanon (<i>Racemat</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Racemat</i>) und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.45-2.01 (m, 4H), 2.44-2.57 (m, 0.5H), 2.59-2.86 (m, 2.5H), 2.89-3.07 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.77 (br. d, 0.7H), 4.17-4.43 (m, 2.3H), 7.04-7.19 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.76-7.91 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2):  <math>R_t = 1.54 \text{ min}</math>; m/z = 520/522 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

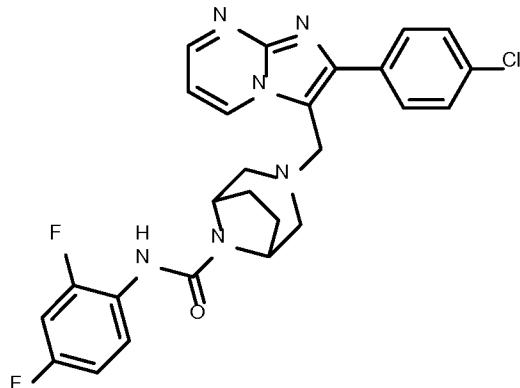
Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
80	<p>(5-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)(cyclopentyl)methanon (<i>Racemat</i>)</p>  <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Racemat</i>) und Cyclopentancarbonsäure</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = -0.149 (0.54), -0.008 (4.35), 0.008 (3.57), 0.146 (0.49), 1.468 (2.71), 1.487 (3.20), 1.501 (3.94), 1.516 (4.35), 1.528 (4.98), 1.538 (4.91), 1.552 (4.91), 1.578 (3.45), 1.589 (3.88), 1.605 (4.88), 1.624 (5.35), 1.643 (3.91), 1.685 (3.00), 1.707 (4.06), 1.726 (3.25), 1.750 (1.24), 1.876 (1.41), 2.328 (0.63), 2.646 (0.95), 2.671 (2.30), 2.714 (7.31), 2.746 (4.33), 2.775 (1.34), 2.793 (1.64), 2.822 (3.00), 3.172 (2.01), 3.199 (2.37), 3.359 (1.56), 3.382 (1.69), 3.527 (1.95), 3.558 (1.66), 3.731 (1.41), 3.757 (1.20), 3.926 (2.76), 4.199 (1.20), 4.236 (6.26), 4.243 (9.84), 4.251 (6.91), 4.287 (1.22), 7.110 (4.45), 7.120 (4.69), 7.127 (4.62), 7.138 (4.61), 7.680 (11.67), 7.701 (16.00), 7.815 (8.75), 7.818 (11.65), 7.836 (7.72), 7.839 (7.96), 8.585 (4.37), 8.591 (4.13), 8.595 (4.20), 9.014 (3.08), 9.018 (5.06), 9.023 (2.68), 9.031 (3.23), 9.036 (4.89), 9.040 (2.42).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.45 min; m/z = 494/496 (M+H)<sup>+</sup>.</p>	

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
81	<p>(5-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon <i>(Racemat)</i></p>  <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (<i>Racemat</i>) und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.52-1.99 (m, 4H), 2.67 (dd, 0.75H), 2.72 (br. s, 0.25H), 2.77-2.86 (m, 1.25H), 2.93 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.43 (dd, 0.75H), 3.48 (br. s, 0.75H), 3.57 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.36-4.41 (m, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.64-7.88 (m, 5H), 8.57-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.55 min; m/z = 551/553 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
82	<p>(3-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.60-1.83 (m, 4H), 2.39-2.58 (m, 3H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.93 min; m/z = 551/553 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
83	(3-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(2-fluorophenyl)methanon   <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 1.64-1.81 (m, 4H), 2.24 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).  LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 0.93 min; m/z = 520/522 (M+H) <sup>+</sup> .
84	(3-{[2-(4-Bromphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(cyclopentyl)methanon   <p>aus 2-(4-Bromphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und Cyclopentancarbonsäure</p>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. dd, 2H), 2.46-2.65 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).  LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 0.97 min; m/z = 494/496 (M+H) <sup>+</sup> .

**Beispiel 85**

3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,4-difluorophenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid



15.5 mg (0.10 mmol) 2,4-Difluorophenylisocyanat wurden in einer Vertiefung einer 96er-Multititerplatte vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Separat wurden 46.3 mg 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diaza-5  
bicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid in 0.8 ml 1,2-Dichlorethan  
5 gelöst, mit 0.052 ml (0.3 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und auf 8°C gekühlt. Die bei-  
den Lösungen wurden auf der Multititerplatte vereint, mit 4Å-Molekularsieb versetzt und zunächst  
1 h bei 0°C geschüttelt. Anschließend wurde auf RT erwärmen gelassen und weiter bei RT über  
Nacht geschüttelt. Danach wurde das Lösungsmittel mittels Zentrifugaltrockner vollständig ent-  
fernt. Der Rückstand wurde in 0.6 ml DMF gelöst, filtriert und das Filtrat per präparativer LC-MS  
10 nach einer der folgenden Methoden in seine Komponenten aufgetrennt:

Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters; Säule: Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A,  
AXIA Tech., 50 mm x 21.2 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, mit Eluentengradient;  
Fluss: 38.5 ml/min + 1.5 ml/min 10% aq. Ameisensäure; UV-Detektion: DAD, 210-400 nm

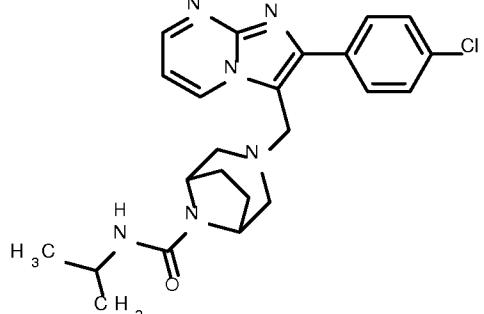
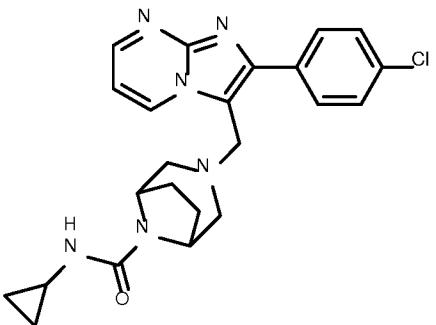
bzw.

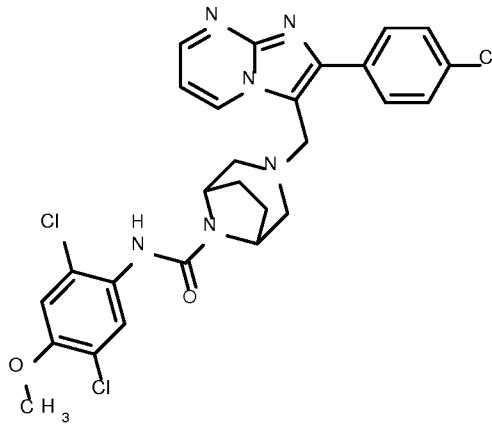
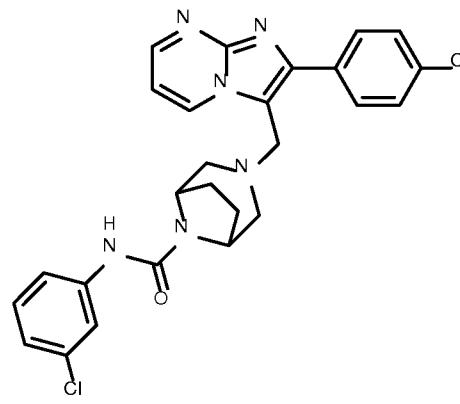
15 Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters; Säule: Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A,  
AXIA Tech., 50 mm x 21.2 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Methanol, mit Eluentengradient;  
Fluss: 38.5 ml/min + 1.5 ml/min 10% Ammoniak in Wasser; UV-Detektion: DAD, 210-400 nm.

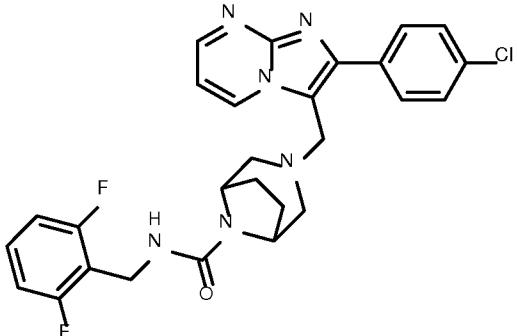
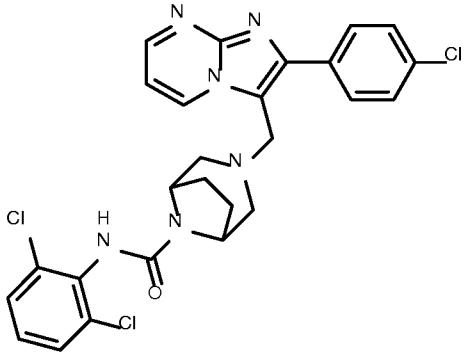
Es wurden so 17.9 mg (35% d. Th., Reinheit 100%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 7, ESIpos): R<sub>t</sub> = 1.14 min; m/z = 509 (M+H)<sup>+</sup>.

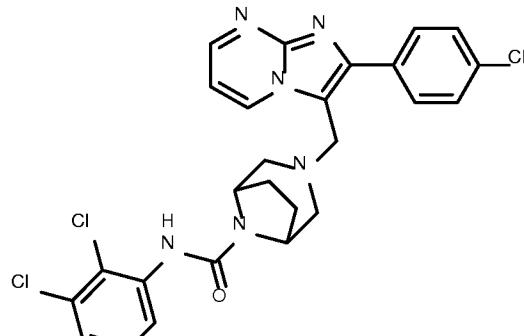
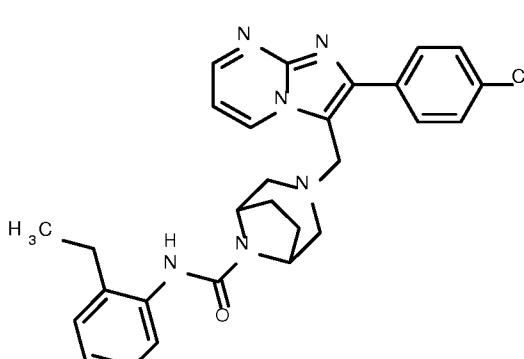
20 Auf zu Beispiel 85 analoge, parallel-synthetische Weise wurden die folgenden Verbindungen aus-  
gehend von 2-(4-Chlorphenyl)-3-(3,8-diaza-5bicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-  
Dihydrochlorid und dem entsprechenden Isocyanat, Carbamoylchlorid bzw. Chlorformiat herge-  
stellt:

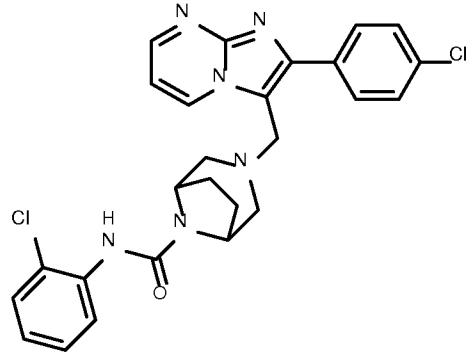
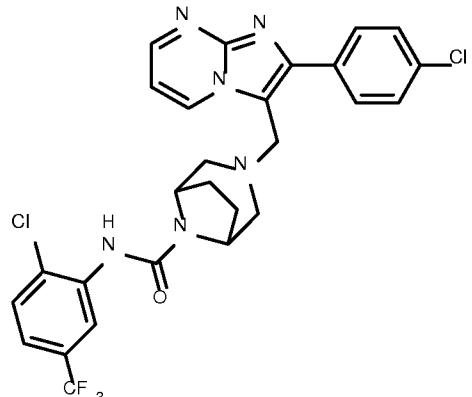
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>86</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-isopropyl-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>11.1 mg (90% Reinheit, 23% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.03 \text{ min; } m/z = 439 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
<b>87</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-cyclopropyl-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>900 µg (100% Reinheit, 2% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 0.99 \text{ min; } m/z = 437 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>88</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,5-dichlor-4-methoxyphenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>8.3 mg (90% Reinheit, 13% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.22 \text{ min; } m/z = 571 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
<b>89</b>	<p><i>N</i>-(3-Chlorphenyl)-3-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>9.7 mg (100% Reinheit, 19% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.19 \text{ min; } m/z = 507 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

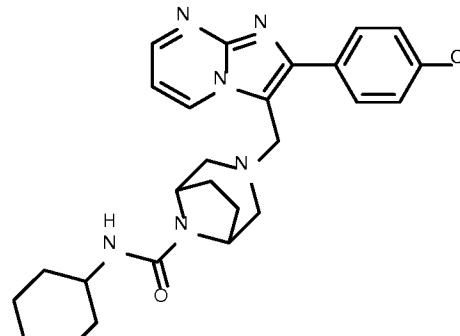
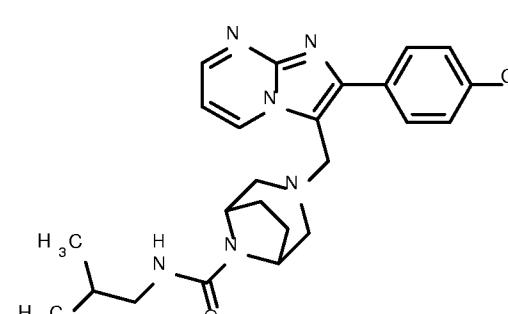
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>90</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,6-difluorbenzyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>17.2 mg (100% Reinheit, 33% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.14 \text{ min; } m/z = 523 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
<b>91</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,6-dichlorphenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>16.4 mg (98% Reinheit, 30% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.15 \text{ min; } m/z = 541 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

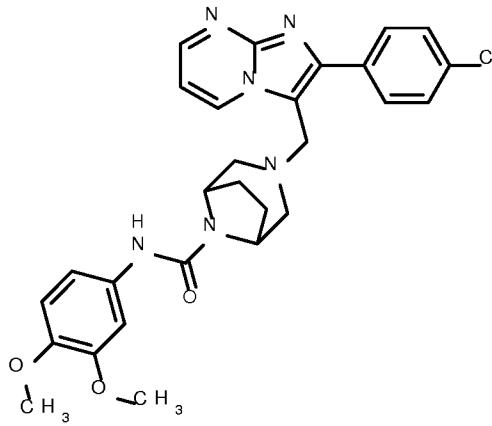
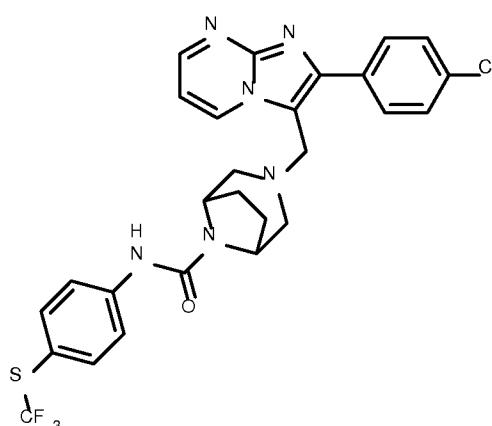
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
92	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,6-dimethylphenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p> <p>18.5 mg (99% Reinheit, 37% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.14 \text{ min; } m/z = 501 \text{ [M+H]}^+</math></p>
93	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2-fluorophenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p> <p>24.8 mg (98% Reinheit, 49% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.13 \text{ min; } m/z = 491 \text{ [M+H]}^+</math></p>

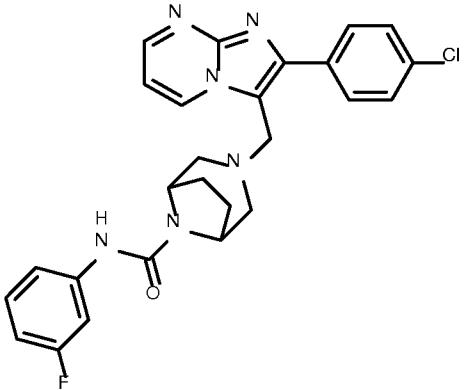
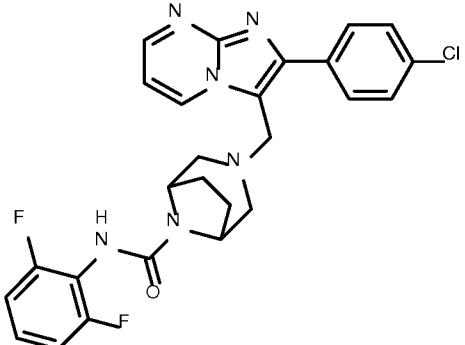
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>94</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,3-dichlorphenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>20.8 mg (99% Reinheit, 38% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.24 \text{ min; } m/z = 541 \text{ [M+H]}^+</math></p>
<b>95</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2-ethylphenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>6.0 mg (100% Reinheit, 12% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.17 \text{ min; } m/z = 501 \text{ [M+H]}^+</math></p>

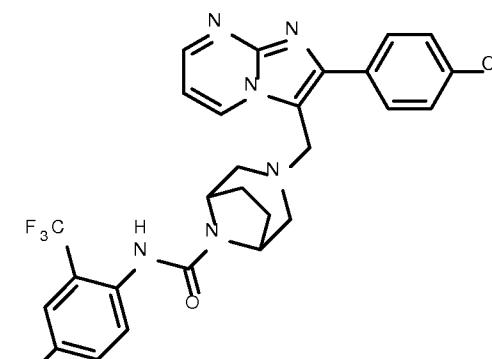
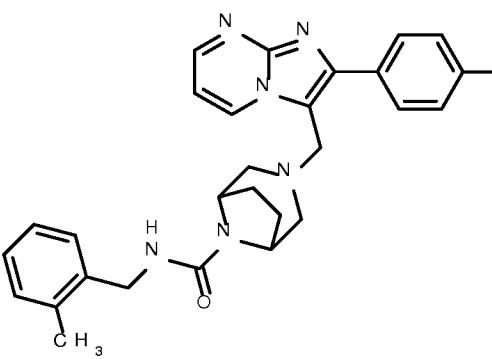
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
96	<p>N-(2-Chlorphenyl)-3-{{[2-(4-chlorphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid}</p>  <p>600 µg (100% Reinheit, 1% d. Th.)</p>	<p>R<sub>t</sub> = 1.17 min; m/z = 507 [M+H]<sup>+</sup></p>
97	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-[2-chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid}</p>  <p>26.9 mg (99% Reinheit, 47% d. Th.)</p>	<p>R<sub>t</sub> = 1.29 min; m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup></p>

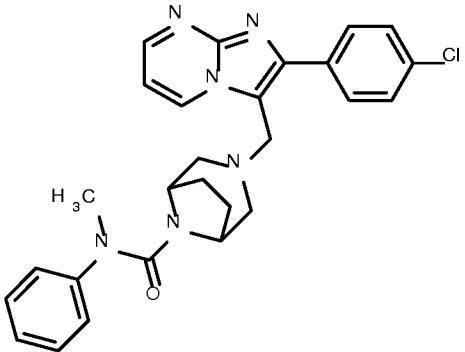
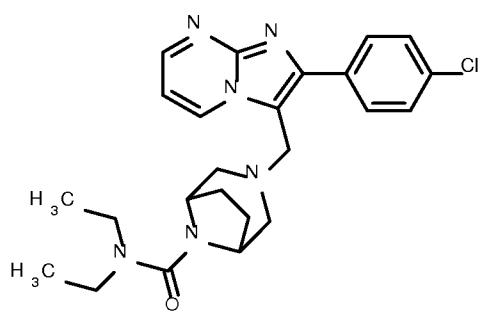
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>98</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2-ethyl-6-methylphenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p> <p>7.8 mg (97% Reinheit, 15% d. Th.)</p>	<p>R<sub>t</sub> = 1.18 min; m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup></p>
<b>99</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,5-dimethylphenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p> <p>16.1 mg (94% Reinheit, 30% d. Th.)</p>	<p>R<sub>t</sub> = 1.17 min; m/z = 501 [M+H]<sup>+</sup></p>

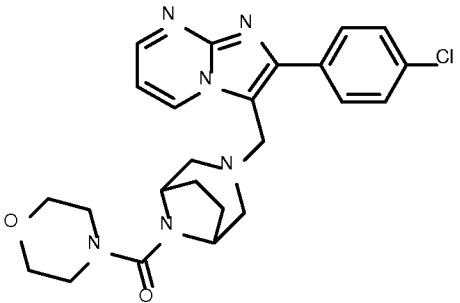
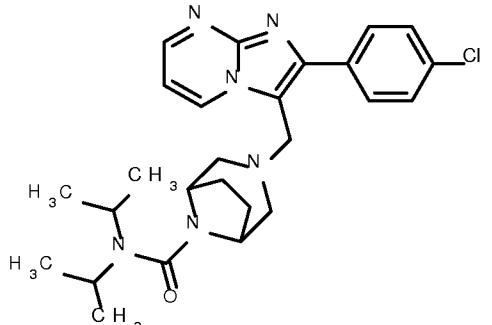
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>100</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-cyclohexyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>27.3 mg (100% Reinheit, 57% d. Th.)</p>	$R_t = 1.14 \text{ min; } m/z = 479 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>101</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-isobutyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>5.1 mg (100% Reinheit, 11% d. Th.)</p>	$R_t = 1.09 \text{ min; } m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+$

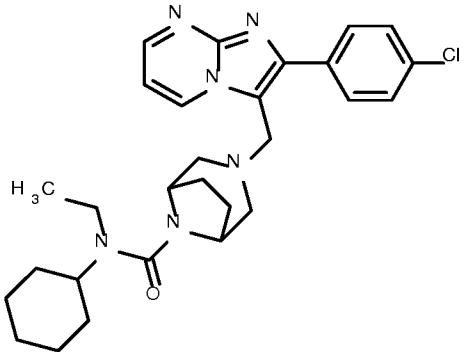
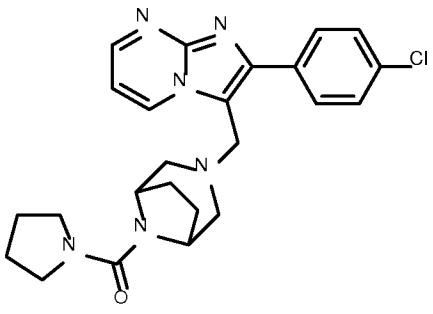
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
102	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>14.6 mg (90% Reinheit, 25% d. Th.)</p>	$R_t = 1.07 \text{ min; } m/z = 533 [M+H]^+$
103	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]phenyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>2.0 mg (100% Reinheit, 3% d. Th.)</p>	$R_t = 1.27 \text{ min; } m/z = 573 [M+H]^+$

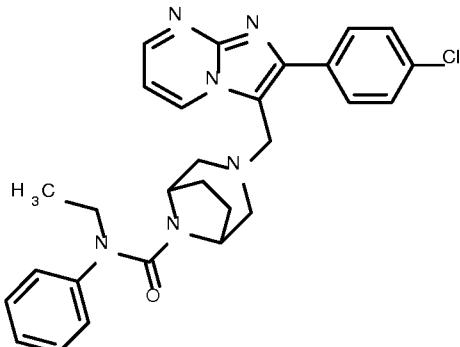
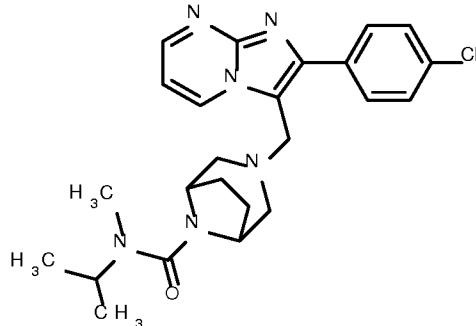
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>104</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(3-fluorophenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>26.2 mg (97% Reinheit, 52% d. Th.)</p>	$R_t = 1.16 \text{ min; } m/z = 491 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>105</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2,6-difluorophenyl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>12.8 mg (100% Reinheit, 25% d. Th.)</p>	$R_t = 1.10 \text{ min; } m/z = 509 [\text{M}+\text{H}]^+$

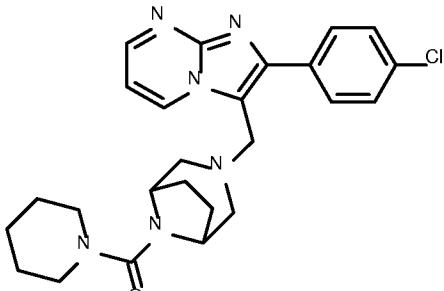
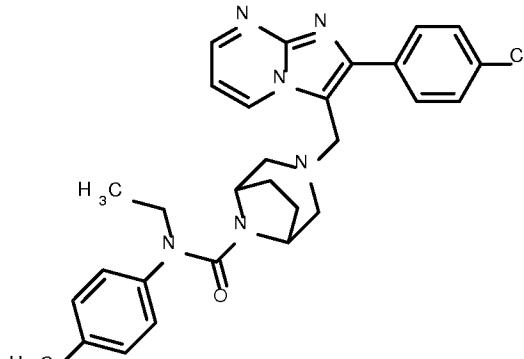
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>106</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-[4-chlor-2-(trifluormethyl)-phenyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>20.6 mg (92% Reinheit, 33% d. Th.)</p>	$R_t = 1.25 \text{ min; } m/z = 575 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>107</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(2-methylbenzyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>20.1 mg (100% Reinheit, 40% d. Th.)</p>	$R_t = 1.16 \text{ min; } m/z = 501 [\text{M}+\text{H}]^+$

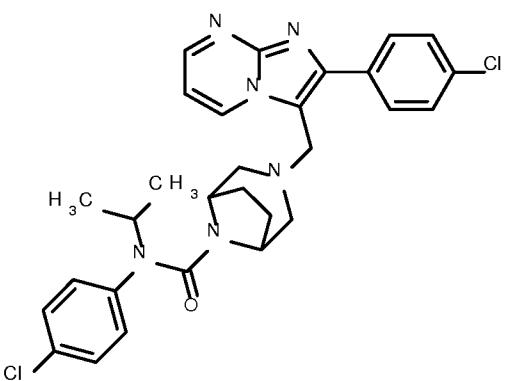
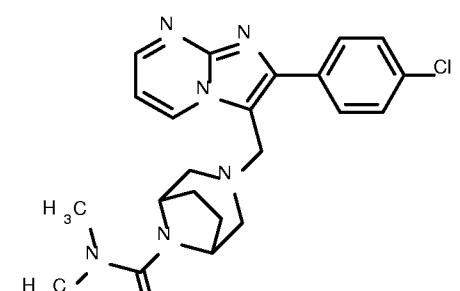
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>108</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-methyl-N-phenyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>16.6 mg (100% Reinheit, 34% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.22 \text{ min; } m/z = 487 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
<b>109</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N,N-diethyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>21.3 mg (100% Reinheit, 47% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.16 \text{ min; } m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

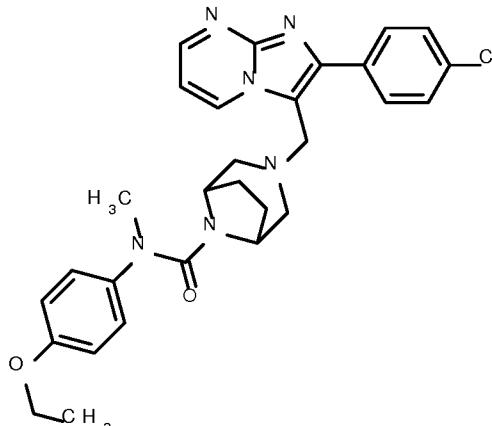
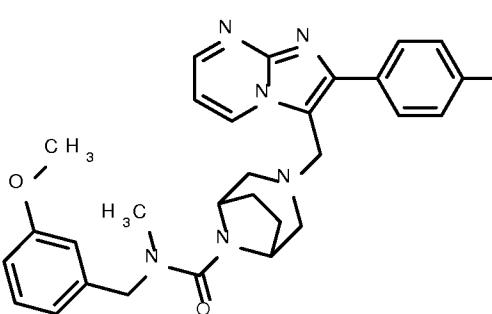
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>110</b>	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (morpholin-4-yl)methanon</p>  <p>2.7 mg (100% Reinheit, 6% d. Th.)</p>	$R_t = 1.03 \text{ min; } m/z = 467 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>111</b>	<p>3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N,N-diisopropyl-3,8-diaza- bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>2.4 mg (100% Reinheit, 5% d. Th.)</p>	$R_t = 1.23 \text{ min; } m/z = 481 [\text{M}+\text{H}]^+$

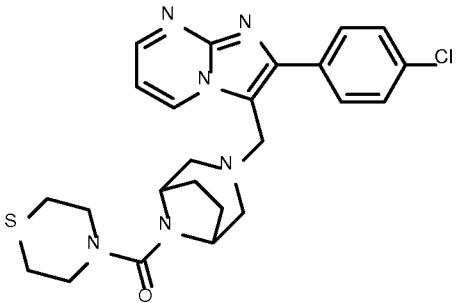
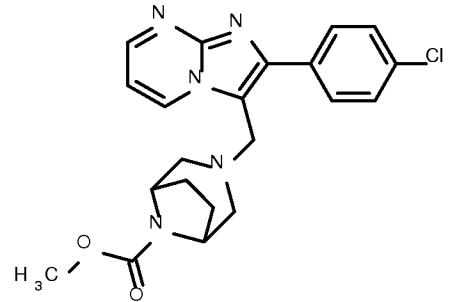
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>112</b>	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-cyclohexyl-N-ethyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid}</p>  <p>16.8 mg (100% Reinheit, 33% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.30 \text{ min; } m/z = 507 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>
<b>113</b>	<p>(3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-(pyrrolidin-1-yl)methanon</p>  <p>22.8 mg (98% Reinheit, 50% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.10 \text{ min; } m/z = 451 [\text{M}+\text{H}]^+</math></p>

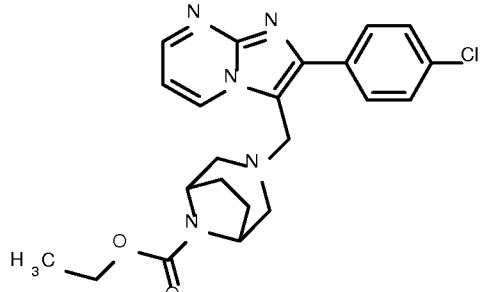
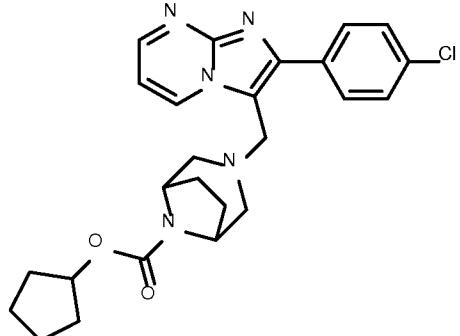
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
114	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-ethyl-N-phenyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>14.9 mg (100% Reinheit, 30% d. Th.)</p>	$R_t = 1.25 \text{ min; } m/z = 501 [M+H]^+$
115	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-isopropyl-N-methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>4.3 mg (100% Reinheit, 9% d. Th.)</p>	$R_t = 1.14 \text{ min; } m/z = 453 [M+H]^+$

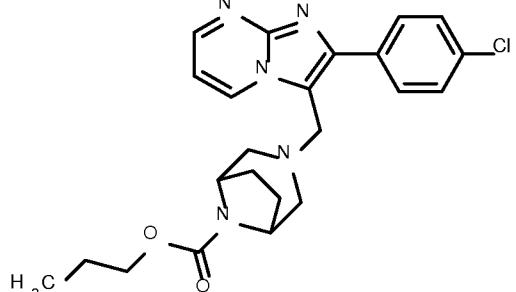
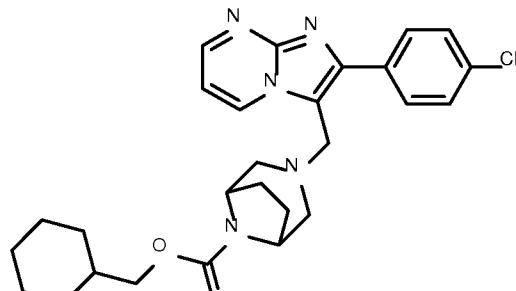
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>116</b>	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (piperidin-1-yl)methanon</p>  <p>3.0 mg (100% Reinheit, 6% d. Th.)</p>	$R_t = 1.16 \text{ min; } m/z = 465 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>117</b>	<p>3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-ethyl-N-(4-methylphenyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>5.2 mg (98% Reinheit, 10% d. Th.)</p>	$R_t = 1.30 \text{ min; } m/z = 515 [\text{M}+\text{H}]^+$

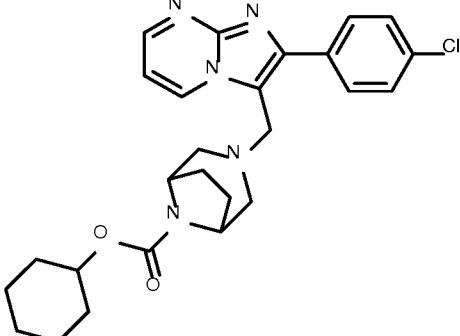
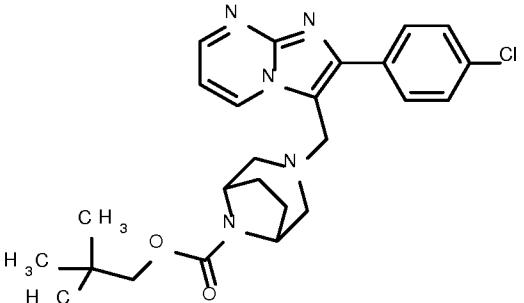
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
118	<p><i>N</i>-(4-Chlorphenyl)-3-{[2-(4-chlorphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-<i>N</i>-isopropyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>3.4 mg (100% Reinheit, 6% d. Th.)</p>	$R_t = 1.33 \text{ min; } m/z = 549 [\text{M}+\text{H}]^+$
119	<p>3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-<i>N,N</i>-dimethyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid</p>  <p>6.6 mg (100% Reinheit, 16% d. Th.)</p>	$R_t = 1.05 \text{ min; } m/z = 425 [\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
120	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(4-ethoxyphenyl)-N-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid}</p>  <p>35.4 mg (100% Reinheit, 67% d. Th.)</p>	$R_t = 1.26 \text{ min; } m/z = 531 [\text{M}+\text{H}]^+$
121	<p>3-{{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-N-(3-methoxybenzyl)-N-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid}</p>  <p>35.0 mg (96% Reinheit, 63% d. Th.)</p>	$R_t = 1.23 \text{ min; } m/z = 531 [\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
122	<p>(3-{[2-(4-Chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)- (thiomorpholin-4-yl)methanon</p>  <p>5.4 mg (100% Reinheit, 11% d. Th.)</p>	$R_t = 1.13 \text{ min; } m/z = 483 [\text{M}+\text{H}]^+$
123	<p>Methyl-3-{[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>20.7 mg (100% Reinheit, 50% d. Th.)</p>	$R_t = 1.10 \text{ min; } m/z = 412 [\text{M}+\text{H}]^+$

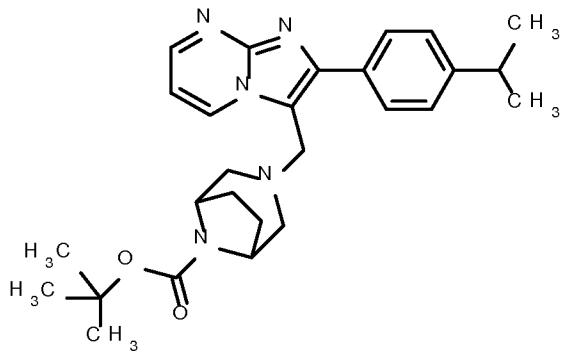
Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>124</b>	<p>Ethyl-3-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>17.8 mg (98% Reinheit, 41% d. Th.)</p>	$R_t = 1.15 \text{ min; } m/z = 426 [\text{M}+\text{H}]^+$
<b>125</b>	<p>Cyclopentyl-3-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>19.7 mg (100% Reinheit, 42% d. Th.)</p>	$R_t = 1.26 \text{ min; } m/z = 466 [\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
<b>126</b>	<p>Propyl-3-{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>22.5 mg (98% Reinheit, 50% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.21 \text{ min; } m/z = 440 [M+H]^+</math></p>
<b>127</b>	<p>Cyclohexylmethyl-3-{[2-(4-chlorphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>11.7 mg (92% Reinheit, 22% d. Th.)</p>	<p><math>R_t = 1.35 \text{ min; } m/z = 494 [M+H]^+</math></p>

Beispiel	Name / Struktur (Ausbeute, Reinheit)	LC-MS (Methode 7)
128	<p>Cyclohexyl-3-{{[2-(4-chlorphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>4.0 mg (91% Reinheit, 8% d. Th.)</p>	$R_t = 1.30 \text{ min; } m/z = 480 [M+H]^+$
129	<p>2,2-Dimethylpropyl-3-{{[2-(4-chlorphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat</p>  <p>10.9 mg (96% Reinheit, 22% d. Th.)</p>	$R_t = 1.29 \text{ min; } m/z = 468 [M+H]^+$

### Beispiel 130

*tert.*-Butyl-3-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat



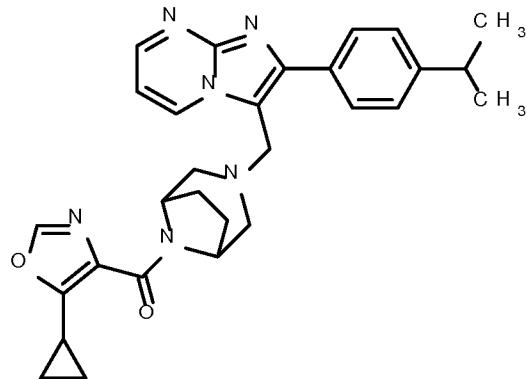
Unter Argon wurde bei Raumtemperatur 2-(4-Isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbaldehyd (700 mg, 2.64 mmol) in 14 ml THF gelöst und mit *tert*.-Butyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-carboxylat (672 mg, 3.17 mmol) versetzt. Anschließend wurde portionsweise Natriumtri-  
5 acetoxyborhydrid (839 mg, 3.96 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde langsam und vorsichtig Wasser zugetropft (Vorsicht: Gas-entwicklung) und anschließend mit Essigsäureethylester versetzt. Die resultierende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über  
10 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-Säule, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 896 mg (1.94 mmol, 74% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.14$  min;  $m/z = 462$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.95 (quin, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

### Beispiel 131

(5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(3-{{[2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-  
20 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)methanon



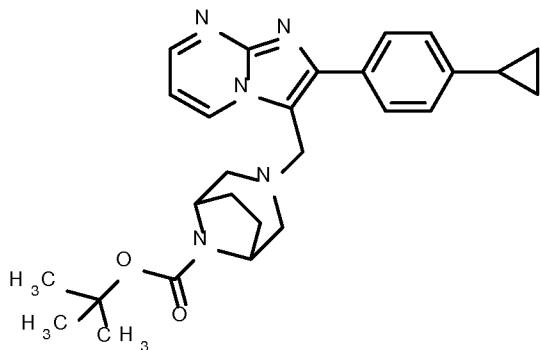
5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure (39 mg, 0.26 mmol) wurde in 1.5 ml DMF gelöst, mit 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (121 mg, 0.32 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 3-(3,8-  
5 Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl)-2-(4-isopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid (100 mg) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (190 µl, 1.06 mmol) hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch direkt über präparative HPLC (Methode 9) in seine Komponenten aufgetrennt. Es wurden 65 mg (0.13 mmol, 61% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

15 **Beispiel 132**

*tert*.-Butyl-3-{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-ylmethyl]-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octan-8-carboxylat

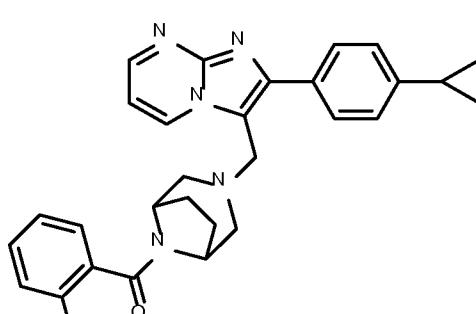
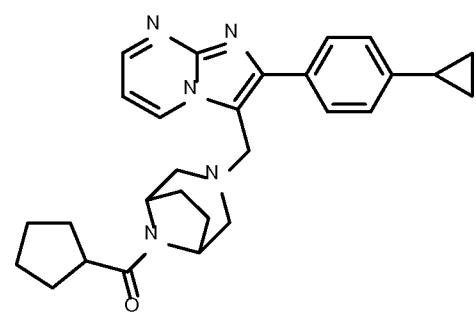


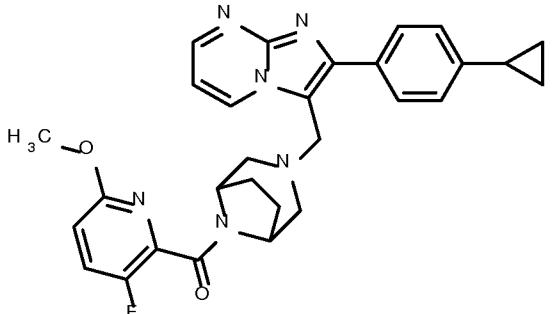
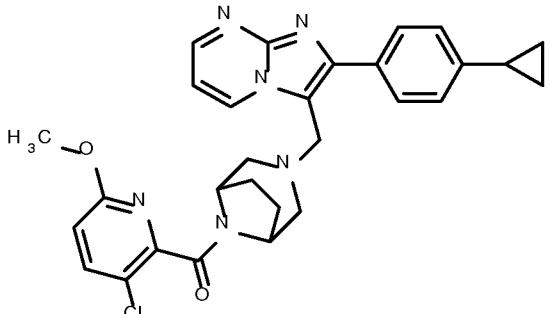
Unter Argon wurden bei Raumtemperatur 1090 mg (2.19 mmol) *tert.*-Butyl-3-{[2-(4-bromphenyl)-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat in 15 ml Toluol und 3 ml Wasser in einem 30 ml-Mikrowellengefäß vorgelegt und anschließend mit Cyclopropylboronsäure (376 mg, 4.37 mmol), Kaliumphosphat (1625 mg, 7.65 mmol), Palladium(II)acetat 5 (49 mg, 0.22 mmol) und Tricyclohexylphosphin (123 mg, 0.44 mmol) versetzt. Das Mikrowellengefäß wurde danach verschlossen, und das Gemisch wurde auf 120°C erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und der Rückstand portionsweise mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Zu dem erhaltenen Filtrat wurde eine weitere Menge Essigsäureethylester sowie Wasser hinzugegeben 10 und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde danach mit Diethylether verrührt. Nach Filtration wurde der erhaltene Feststoff über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 667 mg (1.36 mmol, 62% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

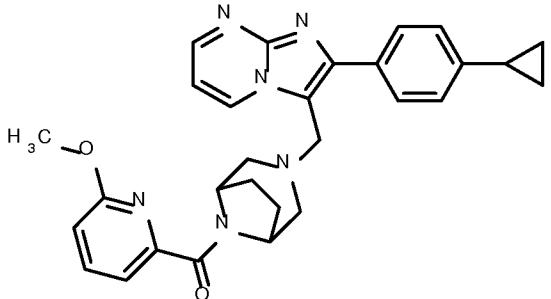
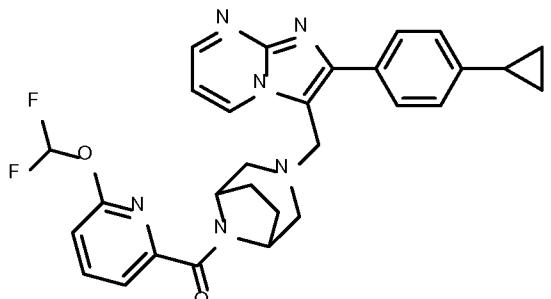
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.00 \text{ min}$ ;  $m/z = 460 (\text{M}+\text{H})^+$ .

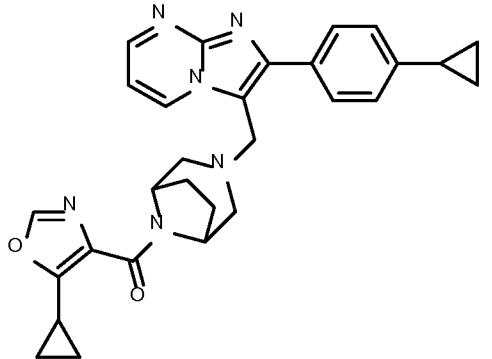
15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.24 (br. d, 2H), 2.45-2.61 (m, 2H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 3.97 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

Analog zu den Beispielen 13-29 wurden die folgenden Verbindungen aus den jeweils angegebenen 20 Edukten hergestellt:

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
133	<p>(3-{[2-(4-Cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-yl)(2-fluorophenyl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 2-Fluorbenzoësäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.70-0.77 (m, 2H), 0.95-1.02 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.24 (br. d, 1H), 2.41 (br. d, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.25-7.32 (br. s, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.87 min; m/z = 482 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
134	<p>Cyclopentyl(3-{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und Cyclopentancarbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.68-0.79 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.68-1.78 (m, 5H), 1.97 (tt, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.90 min; m/z = 456 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
135	<p>(3-{[2-(4-Cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)(3-fluor-6-methoxypyridin-2-yl)-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 3-Fluor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.69-0.78 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 2H), 1.63-1.84 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.43 (br. t, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.86 min; m/z = 513 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
136	<p>(3-Chlor-6-methoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-Dihydrochlorid und 3-Chlor-6-methoxypyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.68-0.78 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-Signal), 2.75 (dd, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.90 min; m/z = 529/531 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
137	<p>(3-{[2-(4-Cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-Methoxy-pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.65-0.79 (m, 2H), 0.94-1.04 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.43 (br. d, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.63 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.87 min; m/z = 495 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
138	<p>(3-{[2-(4-Cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octan-8-yl)[6-(difluormethoxy)pyridin-2-yl]-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-Dihydrochlorid und 6-(Difluor-methoxy)pyridin-2-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.68-0.76 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.44 (s, 0.25H), 7.56-7.64 (m, 1.5H), 7.73 (s, 0.25H), 7.79 (d, 2H), 8.05 (t, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.91 min; m/z = 531 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel	Name / Struktur / Edukte	Analytische Daten
139	<p>(5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)(3-{{[2-(4-cyclopropylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-methanon</p>  <p>aus 2-(4-Cyclopropylphenyl)-3-(3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ylmethyl)imidazo[1,2-a]-pyrimidin-Dihydrochlorid und 5-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.87-1.01 (m, 4H), 1.02-1.12 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.39 (br. t, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.59 (br. d, 1H), 5.11 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Methode 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.87 min; m/z = 495 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

## B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, nachgewiesen werden. Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen  
5 Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

### B-1. *In vitro*-elektrophysiologische Analyse der humanen TASK-1- und TASK-3-Kanäle via Zwei-Elektroden-Voltage-Clamp-Technik in *Xenopus laevis*-Oozyten

*Xenopus laevis*-Oozyten wurden selektiert wie andernorts beispielhaft beschrieben [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)]. Im Nachgang wurden die Oozyten mit 0.5-5 ng cRNA-Lösung,  
10 die TASK-1 oder TASK-3 codiert, injiziert. Zur elektrophysiologischen Analyse der in den Oozyten exprimierten Kanalproteine wurde die Zwei-Elektroden-Voltage-Clamp-Technik verwendet [Stühmer, *Methods Enzymol.* 207, 319-339 (1992)]. Die Messungen wurden wie beschrieben [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)] bei Raumtemperatur (21-22°C) mit einem Turbo-TEC-10CD-Verstärker (NPI) durchgeführt, mit 2 kHz aufgenommen und mit 0.4 kHz gefiltert. Die  
15 Substanzapplikation erfolgte durch ein gravitationsgetriebenes Perfusionssystem. Die Oozyte befindet sich hierbei in einer Messkammer und wird dem Lösungsstrom von 10 ml/min ausgesetzt. Der Pegel der Messkammer wird durch Absaugen der Lösung mit einer peristaltischen Pumpe kontrolliert und reguliert.

In der folgenden Tabelle 1 ist die in diesem Test bestimmte halbmaximale Inhibition der humanen  
20 TASK-1- und TASK-3-Kanäle ( $IC_{50}$ -Wert) durch repräsentative Ausführungsbeispiele der Erfindung aufgeführt:

Tabelle 1

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1</b>	<b>TASK-3</b>
	<b><math>IC_{50}</math> [nM]</b>	<b><math>IC_{50}</math> [nM]</b>
19	$239.4 \pm 2.7$	$774.2 \pm 67.1$
21	$19.2 \pm 4.3$	$32.9 \pm 6.0$
26	$31.2 \pm 5.8$	$140.0 \pm 34.6$
27	$17.9 \pm 2.2$	$367.1 \pm 67.6$
28	$20.5 \pm 2.7$	$6.6 \pm 0.8$
29	$21.0 \pm 4.1$	$42.7 \pm 8.4$
41	$44.4 \pm 4.4$	$71.8 \pm 15.5$

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1</b>	<b>TASK-3</b>
	<b>IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>IC<sub>50</sub> [nM]</b>
51	21.7 ± 4.6	35.9 ± 8.2

Aus den Daten in Tabelle 1 ist ersichtlich, dass eine Blockade sowohl an TASK-1 als auch an TASK-3 erreicht wird. Die Ergebnisse in Tabelle 1 belegen somit den Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen als duale TASK-1/3-Inhibitoren.

#### B-2. Inhibition des rekombinanten TASK-1 und TASK-3 *in vitro*

- 5 Die Untersuchungen zur Inhibition der rekombinanten TASK-1- und TASK-3-Kanäle wurden an stabil transfizierten CHO-Zellen durchgeführt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden hierbei unter Applikation von 40 mM Kaliumchlorid in Anwesenheit eines spannungssensitiven Farbstoffes nach der in folgenden Referenzen im Detail beschriebenen Methode getestet [Whiteaker *et al.*, Validation of FLIPR membrane potential dye for high-throughput screening of potassium channel modulators, *J. Biomol. Screen.* 6 (5), 305-312 (2001); Molecular Devices FLIPR Application Note: Measuring membrane potential using the FLIPR® membrane potential assay kit on Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) systems, <http://www.moleculardevices.com/reagents-supplies/assay-kits/ion-channels/flipr-membrane-potential-assay-kits>]. Die Aktivität der Testsubstanzen wurde bestimmt als ihre Fähigkeit, eine in den rekombinanten Zellen durch 40 mM Kaliumchlorid induzierte Depolarisation zu inhibieren. Die Konzentration, die diese Depolarisation zur Hälfte blockieren kann, wird als IC<sub>50</sub> bezeichnet.
- 10
- 15

In der folgenden Tabelle 2 sind die zu individuellen Ausführungsbeispielen der Erfindung ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte aus diesem Assay aufgeführt (zum Teil als Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Einzelbestimmungen):

20 Tabelle 2

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
1	1700	400
4	470	97
5	17000	1300
6	1400	41
7	8600	570
10	2200	130

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
11	2500	16
12	220	13
13	1500	33
14	7600	170
15	1100	19
16	670	12

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
17	1200	33
18	910	8.6
19	22000	59
20	160	38
21	140	4.2
22	340	5.2
23	1600	100
24	410	102
25	1100	71
26	1400	16
27	1200	10
28	290	3.2
29	280	1.8
30	3500	85
31	7100	140
32	370	29
33	190	130
34	76	29
35	6700	1500
36	310	80
37	1500	140
38	9600	320
39	1400	160
40	5700	210
41	1500	100
42	1000	340
43	1000	320
44	1000	190
45	1800	120

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
46	7600	140
47	2800	110
48	400	23
49	260	12
50	3300	430
51	250	8.7
52	1300	52
53	620	19
54	860	13
55	2900	170
56	5600	54
57	6400	57
58	1600	17
59	3000	39
60	670	430
61	3000	640
62	6900	70
63	1700	15
64	1100	8.4
65	3500	670
66	3700	20
67	1200	17
68	9400	87
69	2800	22
70	1900	20
71	14000	110
72	2100	29
73	9100	81
74	3400	61

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
75	3800	51
76	13000	56
77	720	4.9
78	3800	24
81	820	21
82	670	37
83	250	14
84	93	4.6
85	30000	1000
86	7700	430
89	30000	850
91	20000	410
92	15000	270
93	12000	260
94	30000	160
95	3000	41
97	31000	450
98	9000	160
99	30000	750
100	19000	630
101	19000	510
103	30000	690
104	19000	460
106	30000	89
107	30000	750
108	7000	90
109	24	1.5

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>TASK-1 IC<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>TASK-3 IC<sub>50</sub> [nM]</b>
110	13000	230
111	6300	290
112	15000	130
113	1100	62
114	6700	140
115	7400	330
116	2700	65
118	19000	220
119	5300	210
120	15000	230
121	12000	120
122	5000	120
123	14000	230
124	790	17
125	230	27
126	280	14
128	2000	110
130	1700	210
131	3500	410
132	1700	410
133	1600	180
134	770	97
135	420	34
136	320	41
137	1100	180
138	3200	290
139	4500	470

Aus den Daten in Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Blockade sowohl an TASK-1 als auch insbesondere an TASK-3 erreicht wird. Die Ergebnisse in Tabelle 2 belegen somit den Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen als duale TASK-1/3-Inhibitoren.

### B-3. Tiermodell der obstruktiven Schlafapnoe am Schwein

- 5 Durch den Einsatz von negativem Druck kann bei anästhesierten, spontan-atmenden Schweinen ein Kollaps und damit ein Verschluss der oberen Atemwege ausgelöst werden [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

Für das Modell werden Deutsche Landschweine verwendet. Die Schweine werden anästhesiert und tracheotomiert. In den rostralen und kaudalen Teil der Trachea wird jeweils eine Kanüle eingebunden.  
10 Die rostrale Kanüle wird mittels eines T-Stückes einerseits mit einem Gerät verbunden, welches negative Drücke generiert, und andererseits mit der kaudalen Kanüle. Die kaudale Kanüle ist mittels eines T-Stückes mit der rostralen Kanüle verbunden sowie mit einem Schlauch, der unter Umgehung der oberen Atemwege eine spontane Atmung erlaubt. Durch entsprechendes Verschließen und Öffnen der Schläuche ist es so möglich, dass das Schwein von einer normalen Nasen-  
15 atmung zu einer Atmung über die kaudale Kanüle wechseln kann, während die oberen Atemwege isoliert und mit dem Gerät zur Erzeugung der negativen Drücke verbunden sind. Die Muskelaktivität des *Musculus genioglossus* wird mittels Elektromyogramm (EMG) registriert.

Zu bestimmten Zeitpunkten wird die Kollapsibilität der oberen Atemwege getestet, indem das Schwein über die kaudale Kanüle atmet und an die oberen Atemwege Unterdrücke von -50, -100  
20 und -150 cm Wassersäule (cmH<sub>2</sub>O) angelegt werden. Hierdurch kollabieren die oberen Atemwege, was durch Unterbrechung des Luftstroms und einen Druckabfall im Schlauchsystem angezeigt wird. Dieser Test wird durchgeführt vor Gabe der Testsubstanz und in bestimmten Abständen nach Gabe die Testsubstanz. Eine entsprechend wirksame Testsubstanz kann diesen Kollaps der Atemwege in der inspiratorischen Phase verhindern.

- 25 Nach dem Wechsel von nasaler Atmung zur Atmung durch die kaudale Kanüle ist keine EMG-Aktivität des *Musculus genioglossus* beim anästhesierten Schwein messbar. Als ein weiterer Test wird dann der Unterdruck ermittelt, bei dem die EMG-Aktivität wieder einsetzt. Dieser Schwellenwert wird bei Wirksamkeit einer Testsubstanz zu positiveren Werten verschoben. Die Untersuchung wird ebenfalls vor Gabe der Testsubstanz und zu bestimmten Zeitpunkten nach Gabe der  
30 Testsubstanz durchgeführt. Die Gabe der Testsubstanz kann intranasal, intravenös, subkutan, intra-peritoneal oder intragastral erfolgen.

### C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

#### Tablette:

5 Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

#### Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

**5 Herstellung:**

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

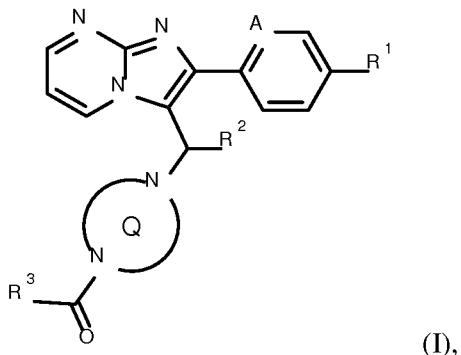
- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

**Nasal applizierbare Lösung:**

- 15 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. gereinigtes Wasser, Phosphatpuffer, Citratpuffer) gelöst. Die Lösung kann weitere Zusätze zur Isotonisierung, zur Konservierung, zur Einstellung des pH-Wertes, zur Verbesserung der Löslichkeit und/oder zur Stabilisierung enthalten.

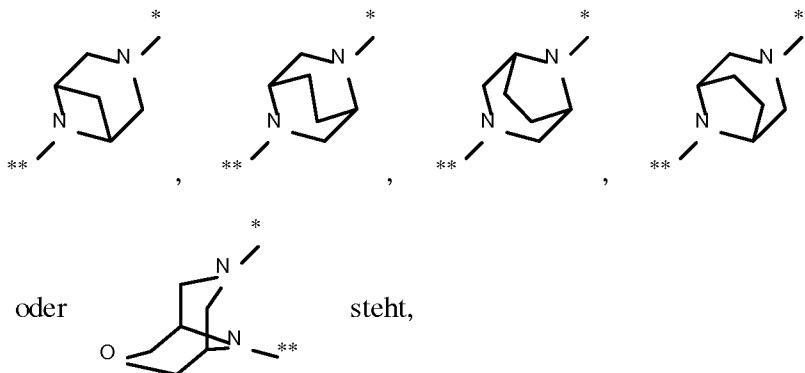
## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden CHR<sup>2</sup>-Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

A für CH oder N steht,

10 R<sup>1</sup> für Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

wobei ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann und Cyclopropyl und Cyclobutyl bis zu zweifach mit Fluor substituiert sein können,

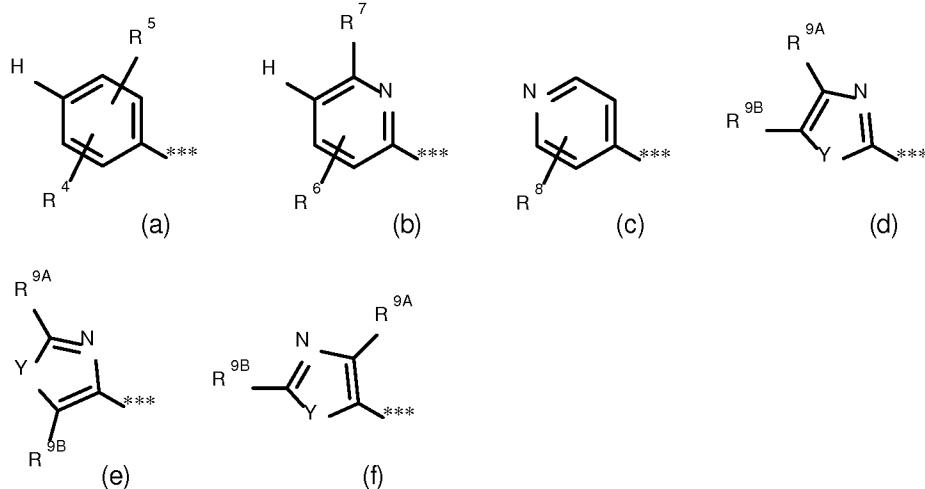
**R<sup>2</sup>** für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

15 R<sup>3</sup> für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, worin eine Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppe gegen -O- ausgetauscht sein kann, steht

oder

$R^3$  für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder (c) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



5 steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

$R^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

$R^5$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeutet,

10 wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl und ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

$R^6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

$R^7$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, Cyclobutyloxy, Oxetan-3-yloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy, Mono- $(C_1$ - $C_3$ )-alkylamino, Di- $(C_1$ - $C_3$ )-alkylamino oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkylsulfanyl bedeutet,

15

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

$R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeutet,

20

$R^{9A}$  und  $R^{9B}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl, Cyclopropyl oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy bedeuten,

wobei ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl und ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und

Y O oder S bedeutet,

5 oder

$R^3$  für eine Gruppe - $OR^{10}$  oder - $NR^{11}R^{12}$  steht, worin

$R^{10}$  ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_4$ - $C_6$ )-Cycloalkyl oder [ $(C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl]methyl bedeutet,

$R^{11}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl bedeutet

10 und

$R^{12}$  ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

wobei ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann

und

15 wobei Phenyl sowie die Phenyl-Gruppe in Benzyl bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit einem Rest ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy und (Trifluormethyl)sulfanyl substituiert sein können,

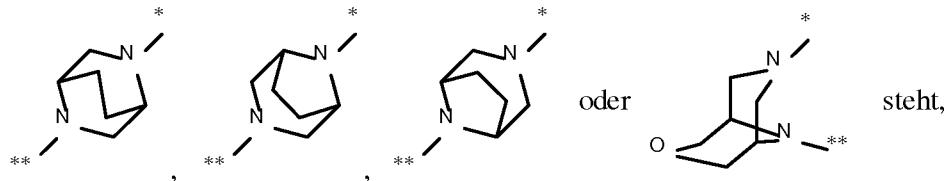
oder

20  $R^{11}$  und  $R^{12}$  miteinander verknüpft sind und gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphinol- oder Thiomorpholin-Ring bilden,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden  $\text{CHR}^2$ -Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

A für CH steht,

5 R<sup>1</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Isopropyl, *tert*.-Butyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

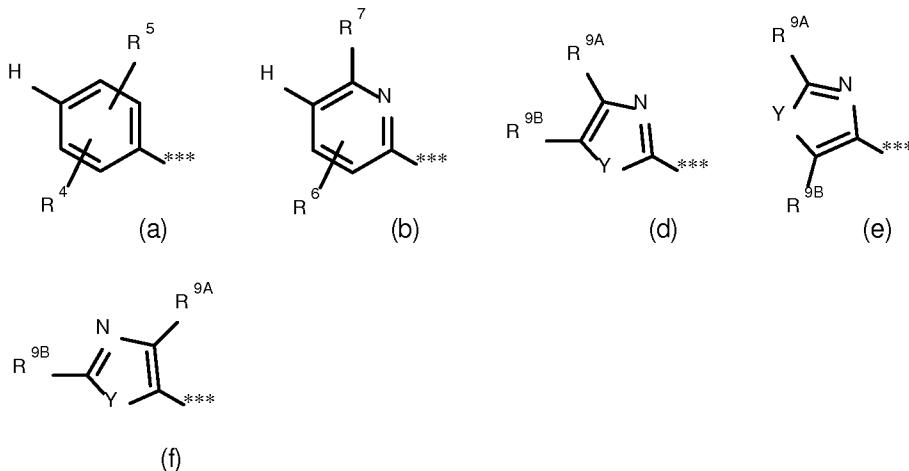
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

und

R<sup>3</sup> für Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht

10 oder

R<sup>3</sup> für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

15

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Cyano, ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-Alkyl, ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-Alkoxy oder Trifluormethoxy bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Cyclobutyloxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfanyl bedeutet,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

R<sup>9A</sup> und R<sup>9B</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasser-  
stoff, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein kann,

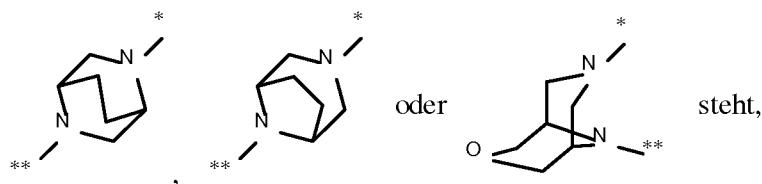
und

Y O oder S bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

der Ring Q für einen Diaza-Heterobicyclus der Formel



worin \* die Verknüpfung zur angrenzenden CHR<sup>2</sup>-Gruppe und \*\* die Verknüpfung zur Carbonyl-Gruppe kennzeichnet,

15 A für CH steht,

R<sup>1</sup> für Chlor, Brom, Isopropyl oder Cyclopropyl steht,

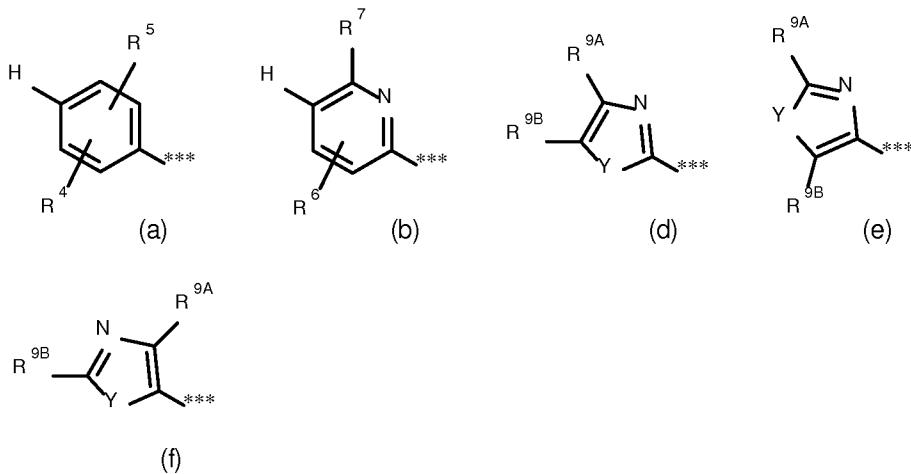
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

und

R<sup>3</sup> für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht

20 oder

R<sup>3</sup> für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f)



steht, worin \*\*\* die Verknüpfung zur angrenzenden Carbonyl-Gruppe markiert und

**R<sup>4</sup>** Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet,

5 R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Methyl, Isopropyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Methyl bedeutet,

R<sup>7</sup> Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Isopropoxy, Cyclobutyloxy oder Methylsulfanyl bedeutet,

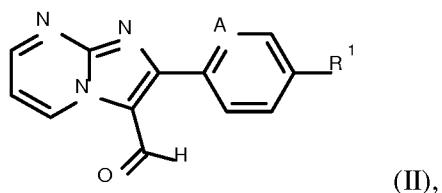
$R^{9A}$  und  $R^{9B}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Isopropyl oder Cyclopropyl bedeuten

und

Y O oder S bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

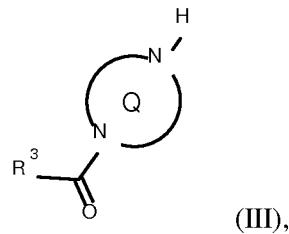
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3  
15 definiert, in welcher der Rest R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



in welcher A und R<sup>1</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

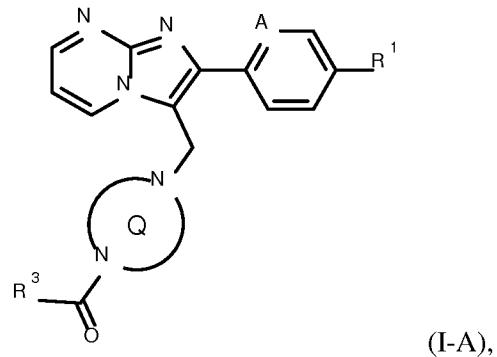
in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels entweder

[A] mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher R<sup>3</sup> und der Ring Q die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

zu einer Verbindung der Formel (I-A)



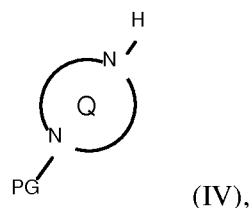
in welcher A, R¹, R<sup>3</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

10

oder

[B] mit einem geschützten Diaza-Heterobicyclus der Formel (IV)



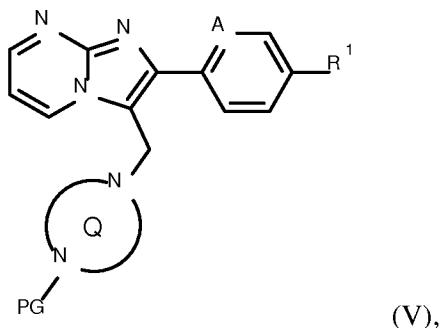
in welcher der Ring Q die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat

und

15

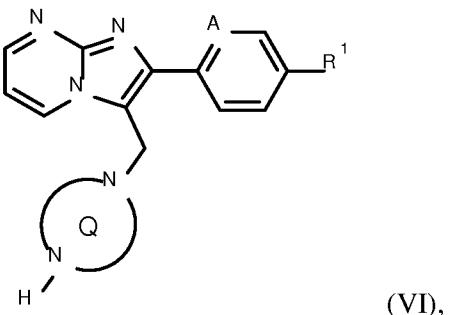
PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert.*-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder (9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl steht,

zunächst zu einer Verbindung der Formel (V)



in welcher A, PG, R<sup>1</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

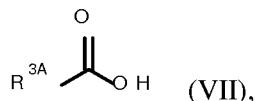
umsetzt, anschließend die Schutzgruppe PG abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (VI)



in welcher  $A$ ,  $R^1$  und der Ring  $Q$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

dann in Abhangigkeit von der spezifischen Bedeutung des Restes  $R^3$

[B-1] mit einer Carbonsäure der Formel (VII)



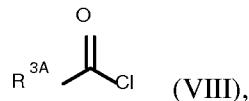
10

in welcher

15

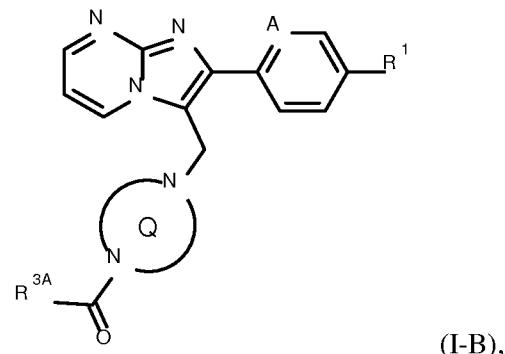
$R^{3A}$  für  $(C_4-C_6)$ -Cycloalkyl, worin eine Ring- $CH_2$ -Gruppe gegen -O- ausgetauscht sein kann, oder für eine Phenyl-Gruppe der Formel (a), eine Pyridyl-Gruppe der Formel (b) oder (c) oder eine Azol-Gruppe der Formel (d), (e) oder (f), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 beschrieben, steht.

unter Aktivierung der Carbonsäure-Funktion in (VII) oder mit dem korrespondierenden Säurechlorid der Formel (VIII)



in welcher  $\text{R}^{3A}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (I-B)

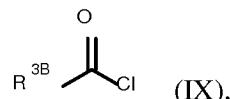


5                   in welcher  $\text{A}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3A}$  und der Ring  $\text{Q}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

[B-2] mit einem Chlorformiat beziehungsweise Carbamoylchlorid der Formel (IX)



10

in welcher

$\text{R}^{3B}$  für die Gruppe  $-\text{OR}^{10}$  oder  $-\text{NR}^{11A}\text{R}^{12}$  steht, worin

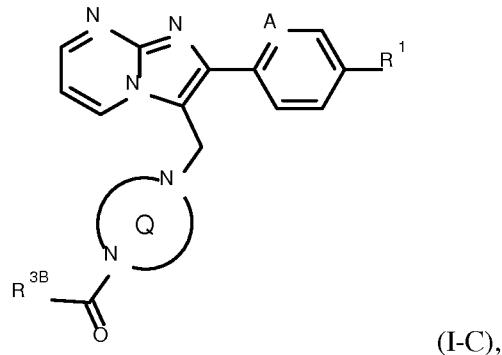
$\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{12}$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben

15

und

$\text{R}^{11A}$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung von  $\text{R}^{11}$  hat, jedoch ungleich Wasserstoff ist,

zu einer Verbindung der Formel (I-C)



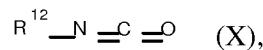
in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>3B</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

5

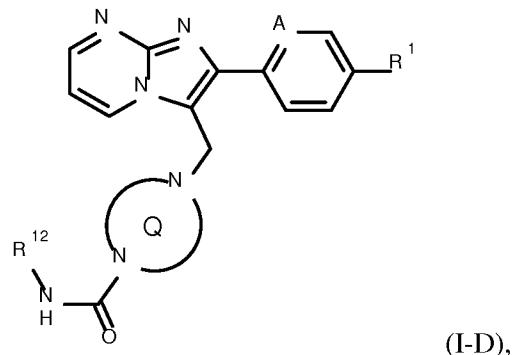
oder

[B-3] mit einem Isocyanat der Formel (X)



in welcher R<sup>12</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (I-D)



10

in welcher A, R<sup>1</sup>, R<sup>12</sup> und der Ring Q die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

15

und die so erhaltenen Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C) beziehungsweise (I-D) gegebenenfalls in ihre Enantiomere und/oder Diastereomere trennt und/oder gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.
6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, schlafbedingten Atemstörungen, obstruktiven Schlafapnoen, zentralen Schlafapnoen, Schnarchen, Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien, neurodegenerativen Erkrankungen, neuroinflammatorischen Erkrankungen und neuroimmunologischen Erkrankungen.  
5
7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, schlafbedingten Atemstörungen, obstruktiven Schlafapnoen, zentralen Schlafapnoen, Schnarchen, Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien, neurodegenerativen Erkrankungen, neuroinflammatorischen Erkrankungen und neuroimmunologischen Erkrankungen.  
10
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen.  
15
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Atemstimulantien, psychostimulierenden Verbindungen, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, noradrenergen, serotonergen und tricyclischen Antidepressiva, sGC-Stimulatoren, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, entzündungshemmend wirkenden Mitteln, immunmodulierend wirkenden Mitteln, immunsuppressiv wirkenden Mitteln und zytotoxisch wirkenden Mitteln.  
20
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, schlafbedingten Atemstörungen, obstruktiven Schlafapnoen, zentralen Schlafapnoen, Schnarchen, Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien, neurodegenerativen Erkrankungen, neuroinflammatorischen Erkrankungen und neuroimmunologischen Erkrankungen.  
25
11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Atemstörungen, schlafbedingten Atemstörungen, obstruktiven Schlafapnoen, zentralen Schlafapnoen, Schnarchen, Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien, neurodegenerativen Erkrankungen, neuroinflammatorischen Erkrankungen und neuroimmunologischen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem  
30

der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/064977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D471/08	C07D498/08	A61K31/4995	A61K31/5386
	A61P25/00			A61P11/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/037914 A1 (SANOFI SA [FR]; BIALY LAURENT [DE]; LORENZ KATRIN [DE]; WIRTH KLAUS [D] 21 March 2013 (2013-03-21) claims; examples -----	1-11
A	WO 2016/085783 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; KUDUK SCOTT D [US]; REGER THOMAS S [US]; ROE) 2 June 2016 (2016-06-02) claims; examples -----	1-11
A	WO 2014/187922 A1 (IOMET PHARMA LTD [GB]) 27 November 2014 (2014-11-27) claims; examples -----	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 June 2018	06/07/2018

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/064977

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2013037914	A1 21-03-2013	BR 112014006180 A2 EA 201490640 A1 WO 2013037914 A1		11-04-2017 30-09-2014 21-03-2013
WO 2016085783	A1 02-06-2016	US 2017320876 A1 WO 2016085783 A1		09-11-2017 02-06-2016
WO 2014187922	A1 27-11-2014	EP 3004088 A1 JP 2016527184 A SG 11201509650Y A US 2016120863 A1 WO 2014187922 A1		13-04-2016 08-09-2016 30-12-2015 05-05-2016 27-11-2014

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/064977

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	INV. C07D471/08 C07D498/08 A61K31/4995 A61K31/5386 A61P11/00 A61P25/00
--	---

**ADD.**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2013/037914 A1 (SANOFI SA [FR]; BIALY LAURENT [DE]; LORENZ KATRIN [DE]; WIRTH KLAUS [D] 21. März 2013 (2013-03-21) Ansprüche; Beispiele -----	1-11
A	WO 2016/085783 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; KUDUK SCOTT D [US]; REGER THOMAS S [US]; ROE) 2. Juni 2016 (2016-06-02) Ansprüche; Beispiele -----	1-11
A	WO 2014/187922 A1 (IOMET PHARMA LTD [GB]) 27. November 2014 (2014-11-27) Ansprüche; Beispiele -----	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26. Juni 2018

06/07/2018

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, Thomas

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/064977

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2013037914 A1	21-03-2013	BR 112014006180 A2 EA 201490640 A1 WO 2013037914 A1	11-04-2017 30-09-2014 21-03-2013
WO 2016085783 A1	02-06-2016	US 2017320876 A1 WO 2016085783 A1	09-11-2017 02-06-2016
WO 2014187922 A1	27-11-2014	EP 3004088 A1 JP 2016527184 A SG 11201509650Y A US 2016120863 A1 WO 2014187922 A1	13-04-2016 08-09-2016 30-12-2015 05-05-2016 27-11-2014