

(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  
5. November 2015 (05.11.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2015/165930 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*C07D 471/04* (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)  
*A61P 9/02* (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/059274

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. April 2015 (29.04.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
14166912.7 2. Mai 2014 (02.05.2014) EP

(71) Anmelder: **BAYER PHARMA**  
**AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178,  
13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **VAKALOPOULOS, Alexandros**; Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden (DE). **FOLLMANN, Markus**; Rosmarinweg 28, 50859 Köln (DE). **STASCH, Johannes-Peter**; Via del fico 74 B, I-00046 Grottaferrata (IT). **BROCKSCHNIEDER, Damian**; Kaiserstr. 48c, 42781 Haan (DE). **WUNDER, Frank**; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE). **MARQUARDT, Tobias**; Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal (DE). **DIETZ, Lisa**; Kruppstr. 130, 42113 Wuppertal (DE). **MONDRITZKI, Thomas**; Von-Humboldt-Str. 34a, 42549 Velbert (DE). **LANG, Dieter**; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **LI, Volkhart Min-Jian**; Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert (DE).

(74) Anwalt: **REUTER, Carin**; BIP PATENTS, c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, 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.

(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)

(54) **Title:** ENANTIOMERS OF THE N-(2-AMINO-5-FLUORO-2-METHYLPENTYL)-8-[(2,6-DIFLUOROBENZYL)OXY]-2-METHYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE, AS WELL AS OF THE DI- AND TRIFLUORO DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) **Bezeichnung :** ENANTIOMERE DES N-(2-AMINO-5-FLUOR-2-METHYLPENTYL)-8-[(2,6-DIFLUORBENZYL)OXY]-2-METHYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-3-CARBOXAMIDS SOWIE DER DI- UND TRI-FLUOR-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to: new 6-hydrogen-substituted imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides; a method for their production; their use, alone or in combination, for the treatment and/or prevention of diseases; and their use for the production of pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases, in particular for the treatment and/or prevention of cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 6-Wasserstoff-substituierte Imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.



WO 2015/165930 A1

ENANTIOMERE DES  
N-(2-AMINO-5-FLUOR-2-METHYLPENTYL)-8-[(2,6-DIFLUORBENZYL)OXY]-2-METHYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-3-CARBOX  
AMIDS SOWIE DER DI- AND TRI-FLUOR-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 6-Wasserstoff-substituierte Imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von  
5 Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die  
10 Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchst-  
15 wahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch Kohlenmonoxid (CO) ist in der Lage, an das Eisen-  
Zentralatom des Häms zu binden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die  
20 durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion, der neuronalen Signalübertragung sowie bei  
25 Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Thrombosen, Schlaganfall und sexueller Dysfunktion führen kann.

30 Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch

Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriff am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

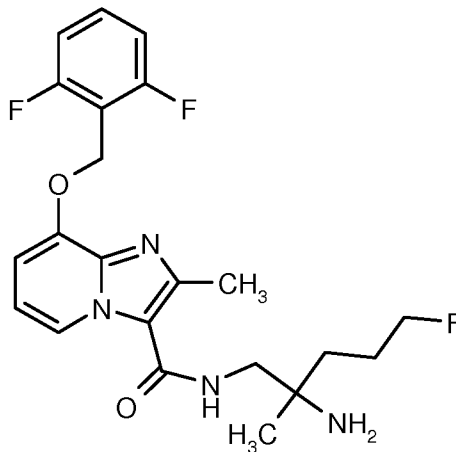
In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], Fettsäuren [Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], Diphenyliodonium-hexafluorophosphat [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], Isoiquiritigenin [Yu et al., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] sowie verschiedene substituierte Pyrazol-Derivate (WO 98/16223).

Unter anderem in EP 0 266 890-A1, WO 89/03833-A1, JP 01258674-A [vgl. *Chem. Abstr.* 112:178986], WO 96/34866-A1, EP 1 277 754-A1, WO 2006/015737-A1, WO 2008/008539-A2, WO 2008/082490-A2, WO 2008/134553-A1, WO 2010/030538-A2, WO 2011/113606-A1 und WO 2012/165399-A1 sind verschiedene Imidazo[1,2-a]pyridin-Derivate beschrieben, die zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, und als solche zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind.

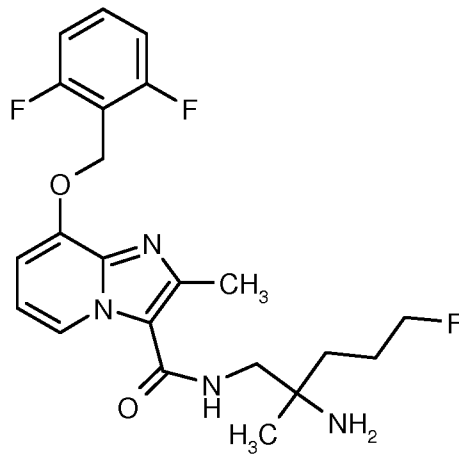
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus,

*ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



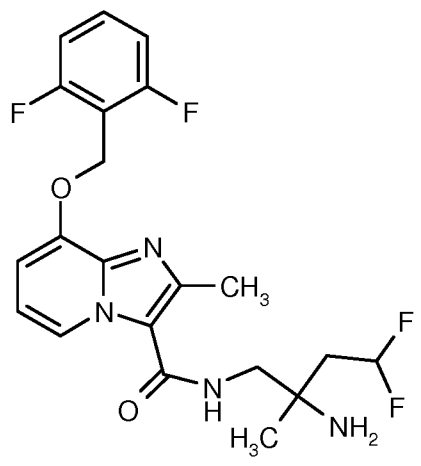
und

*ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



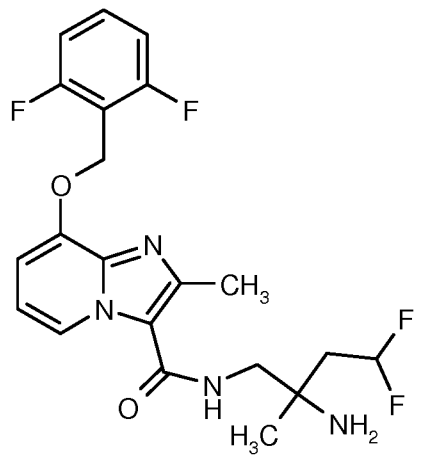
und

5 *ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



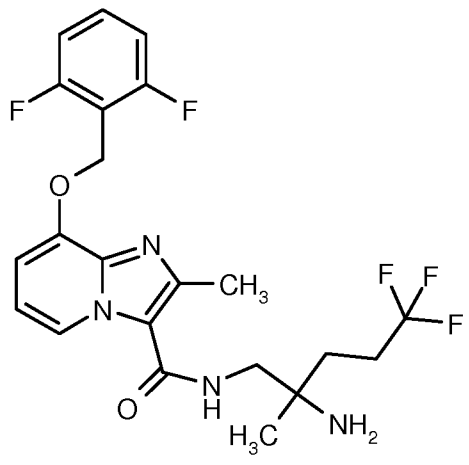
und

10 *ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



und

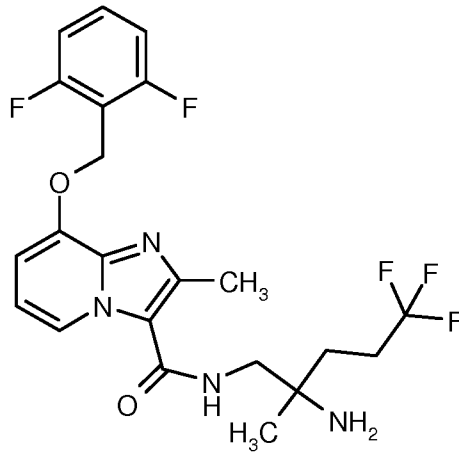
*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



5

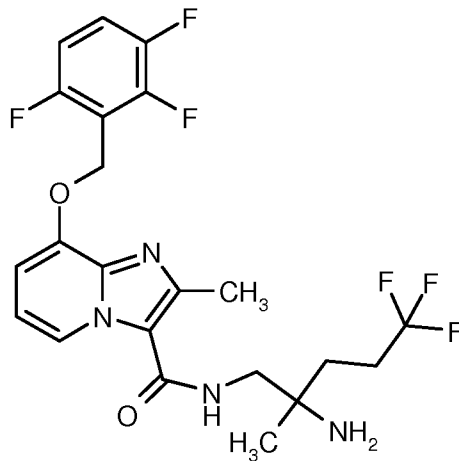
und

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



und

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



5

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure,

Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen 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 Erfindung Hydrate bevorzugt.

15 Die erfindungsgemäßen 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 Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder  
20 Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

25 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  
30 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. Darüber 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 eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine 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 den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

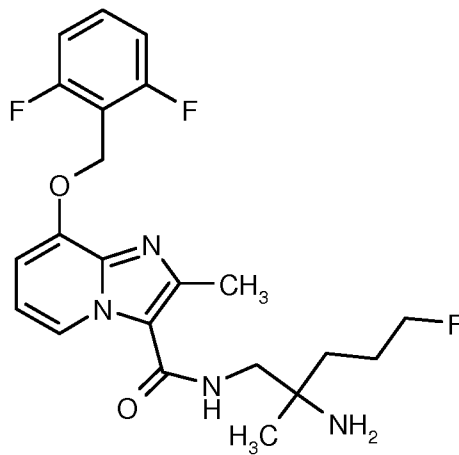
Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise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

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 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 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.

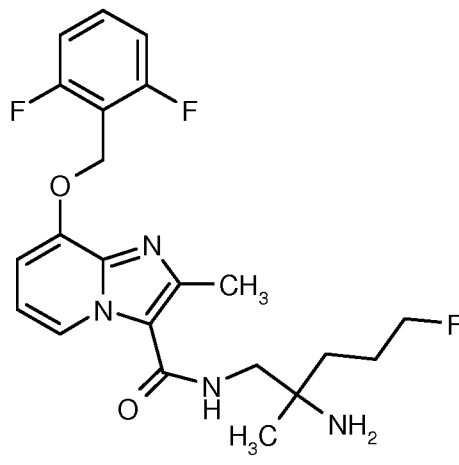
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-*N*-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel

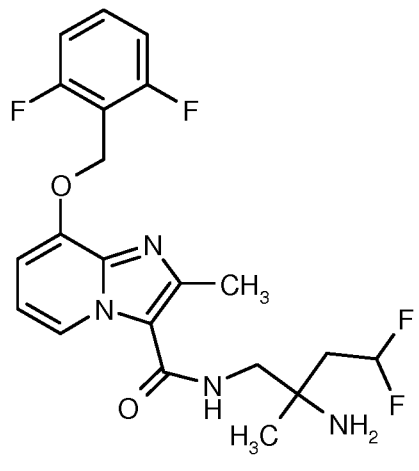
5



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-*N*-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel

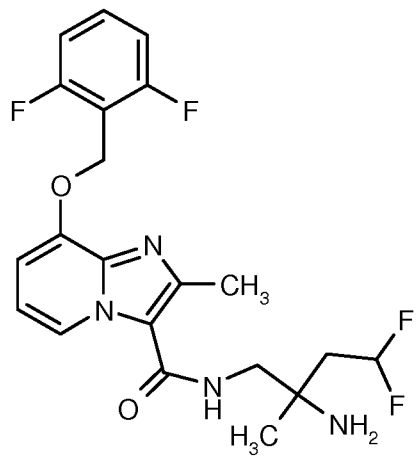
10



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen

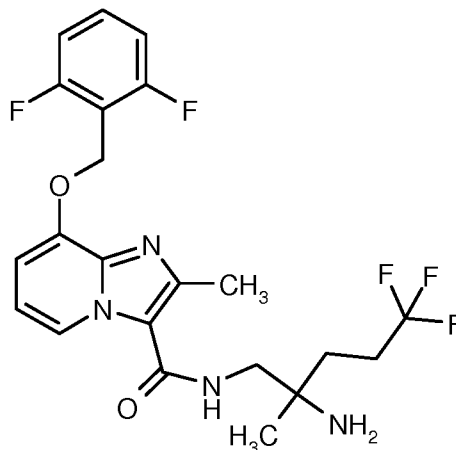
5 *ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen

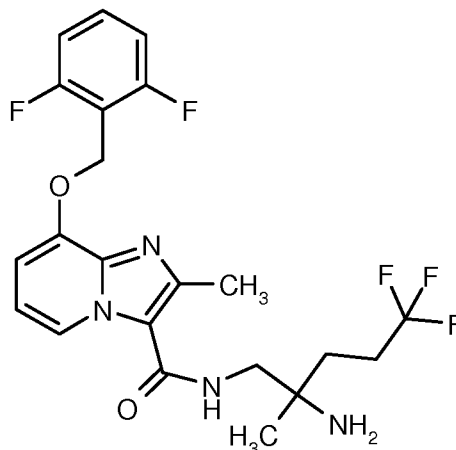
10 *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen

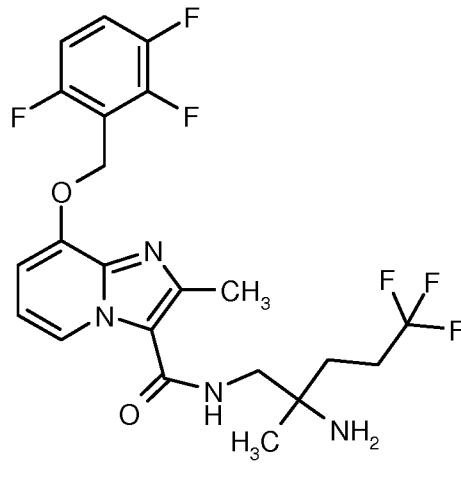
5 *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen

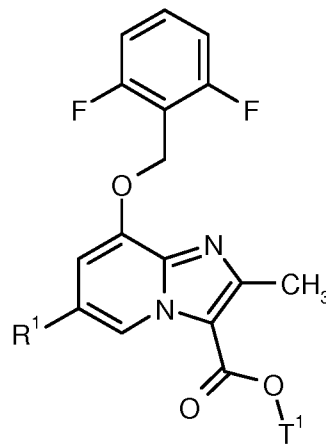
10 *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen dadurch gekennzeichnet, dass man

- 5 [A] eine Verbindung der Formel (I)



(I),

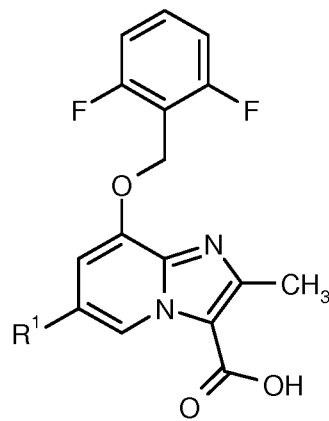
in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

- 10 T<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base oder Säure zu einer Carbonsäure der Formel (II)

12

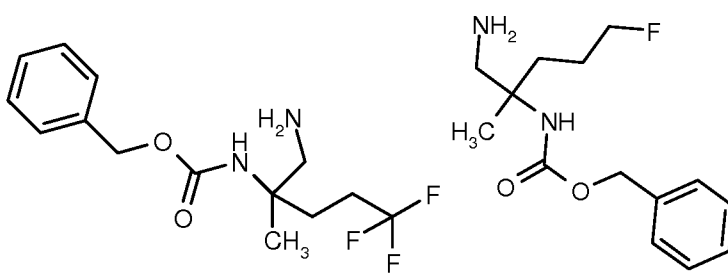


(II),

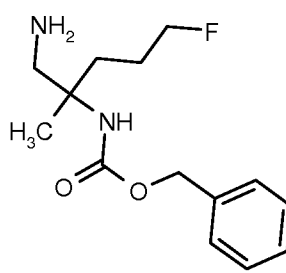
in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

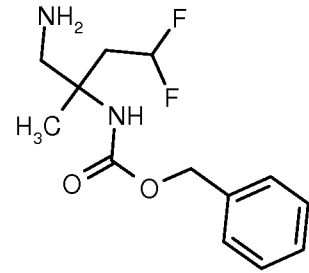
- 5 umsetzt, und diese in der Folge in einen inerten Lösungsmittel unter Amidkuppelungsbedingungen mit einem Amin, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus,



(III-A),

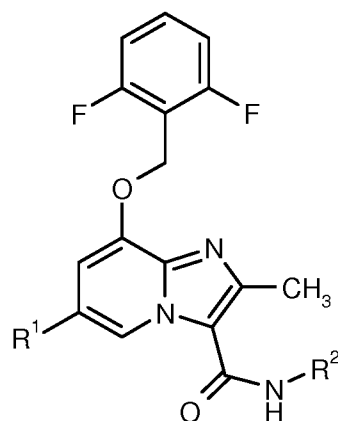


(III-B),



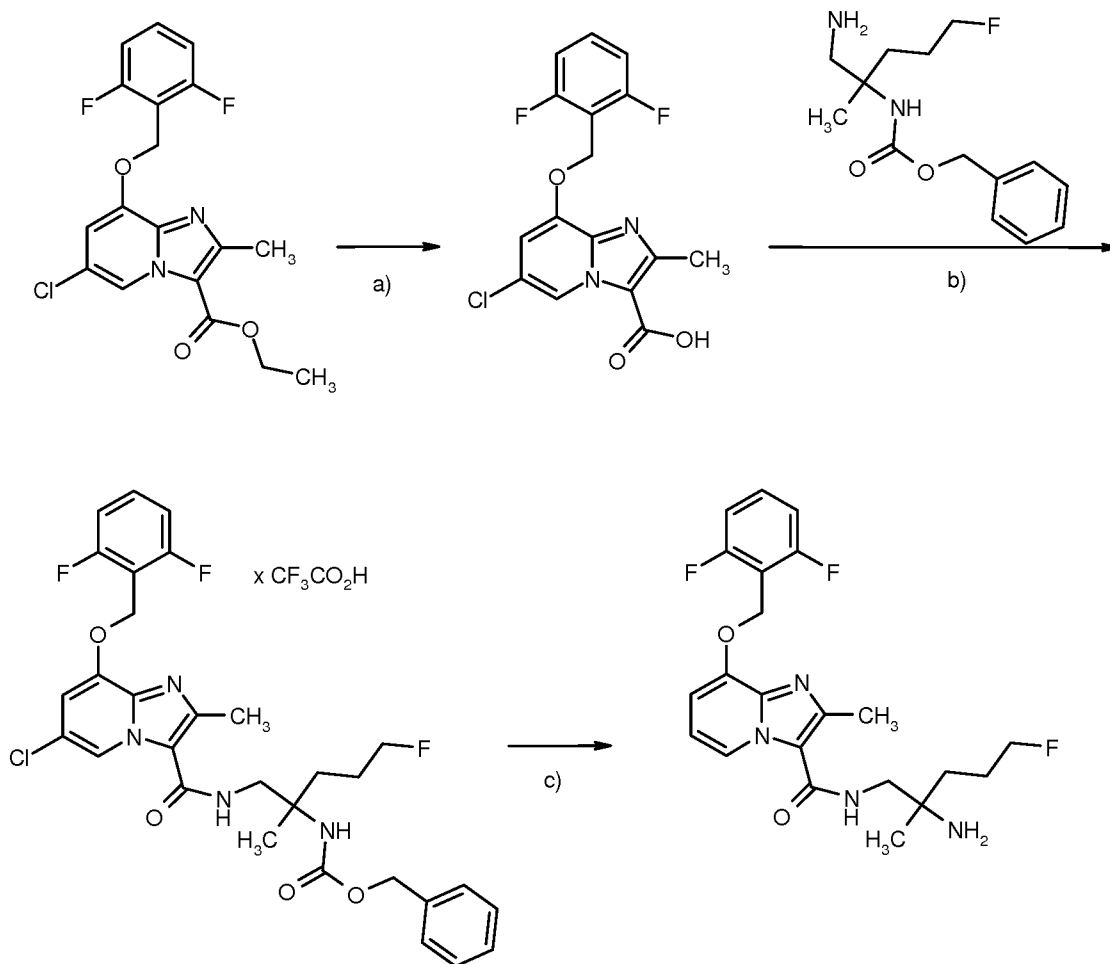
(III-C),

zu Verbindungen der Formel (IV)





Schema 1:



[a): Lithiumhydroxid, THF/Methanol/ H<sub>2</sub>O, RT; b): HATU, 4-Methylmorpholin oder N,N-Diisopropylethylamin, DMF; c): Ethanol, Palladium auf Aktivkohle (10%ig), H<sub>2</sub>].

Die Verbindungen der Formeln (III-A), (III-B) und (III-C) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Inerte Lösungsmittel für die Amidkupplung sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Essigsäureethylester, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder N-Methylpyrrolidon (NMP). Ebenso ist es möglich, Ge-

mische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Als Kondensationsmittel für die Amidbildung 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), 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert.*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Isobutylchlorformiat, Propanphosphonsäureanhydrid (T3P), 1-Chlor-*N,N,2*-trimethylprop-1-en-1-amin, Cyanophosphonsäurediethylester, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorphosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorphosphat (PyBOP), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TPTU), *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HATU) oder *O*-(1*H*-6-Chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TCTU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin oder *N,N*-Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird TBTU in Verbindung mit *N*-Methylmorpholin, HATU in Verbindung mit *N,N*-Diisopropylethylamin oder 1-Chlor-*N,N,2*-trimethylprop-1-en-1-amin verwendet.

Die Kondensationen wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt bei 0°C bis +60°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Alternativ kann die Carbonsäure der Formel (II) auch zunächst in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt werden und dieses dann direkt oder in einer separaten Umsetzung mit einem Amin der Formel (III) zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden. Die Bildung von Carbonsäurechloriden aus Carbonsäuren erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Behandlung mit Thionylchlorid, Sulfurylchlorid oder Oxalylchlorid in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise in Gegenwart von Pyridin, sowie optional unter Zusatz von Dimethylformamid, optional in einem geeigneten inerten Lösemittel.

Die Hydrolyse der Ester-Gruppe T<sup>1</sup> der Verbindungen der Formel (I) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei

bei letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren. Im Falle der Benzylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt hydrogenolytisch mit Palladium auf Aktivkohle oder Raney-Nickel. Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese  
5 Reaktion Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.  
10 Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol eingesetzt.

Als Basen für die Ester-Hydrolyse sind die üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Lithiumhydroxid.  
15

Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im  
20 Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

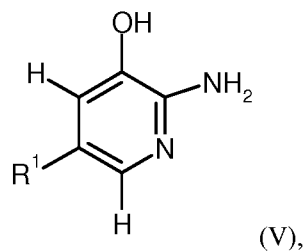
Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +0°C bis +50°C.

Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

25 Als Amino- Schutzgruppe wird bevorzugt *tert.*-Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (*Z*) verwendet. Als Schutzgruppe für eine Hydroxy- oder Carboxyl-Funktion wird vorzugsweise *tert.*-Butyl oder Benzyl eingesetzt. Die Abspaltung dieser Schutzgruppen wird nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reaktion mit einer starken Säure wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Diethylether, Dichlormethan oder  
30 Essigsäure durchgeführt; gegebenenfalls kann die Abspaltung auch ohne ein zusätzliches inertes Lösungsmittel erfolgen. Im Falle von Benzyl und Benzyloxycarbonyl als Schutzgruppe können diese auch durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladium-Katalysators entfernt werden. Die Abspaltung der genannten Schutzgruppen kann gegebenenfalls simultan in einer Eintopf-Reaktion oder in separaten Reaktionschritten vorgenommen werden.

Die erfolgt hierbei nach üblichen, aus der Schutzgruppenchemie bekannten Methoden, vorzugsweise durch Hydrogenolyse in Gegenwart von eines Palladiumkatalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Essigsäureethylester [siehe auch z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

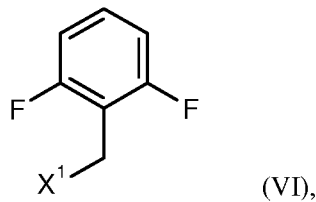
Die Verbindungen der Formel (I) sind literaturbekannt oder können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (V)



in welcher

10 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

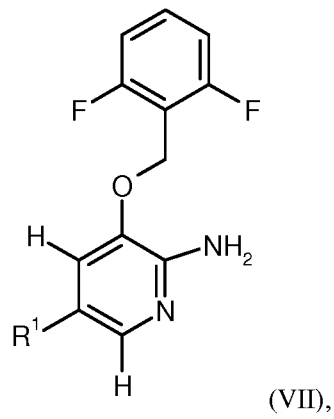


in welcher

15 X<sup>1</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, steht,

zu einer Verbindung der Formel (VII)

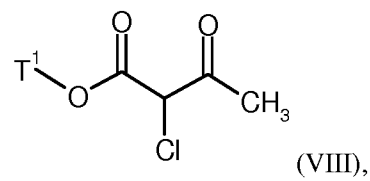
18



in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

umgesetzt wird, und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der  
5 Formel (VIII)

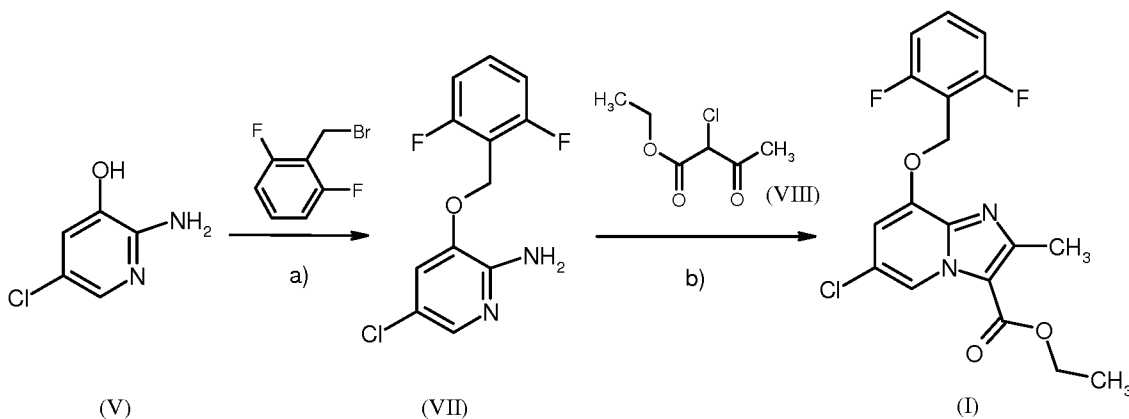


in welcher T<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umgesetzt wird.

Das beschriebene Verfahren wird durch das nachfolgende Schema (Schema 2) beispielhaft  
10 verdeutlicht:

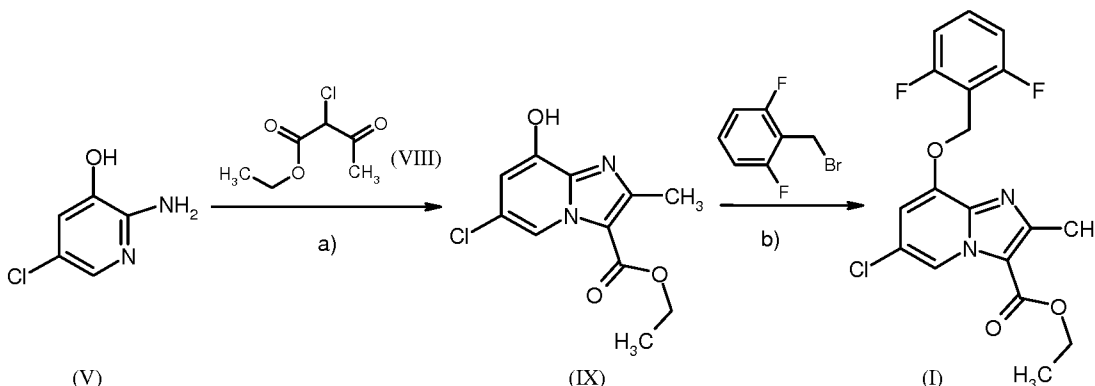
Schema 2:



[a): i) NaOMe, MeOH, RT; ii) DMSO, RT; b): EtOH, Molekularsieb, Rückfluss].

- 5 Die gezeigte Synthesesequenz kann dahingehend modifiziert werden, dass die jeweiligen Reaktionsschritte in einer veränderten Reihenfolge durchlaufen werden. Ein Beispiel für eine solche modifizierte Synthesesequenz ist in Schema 3 gezeigt.

Schema 3:



10

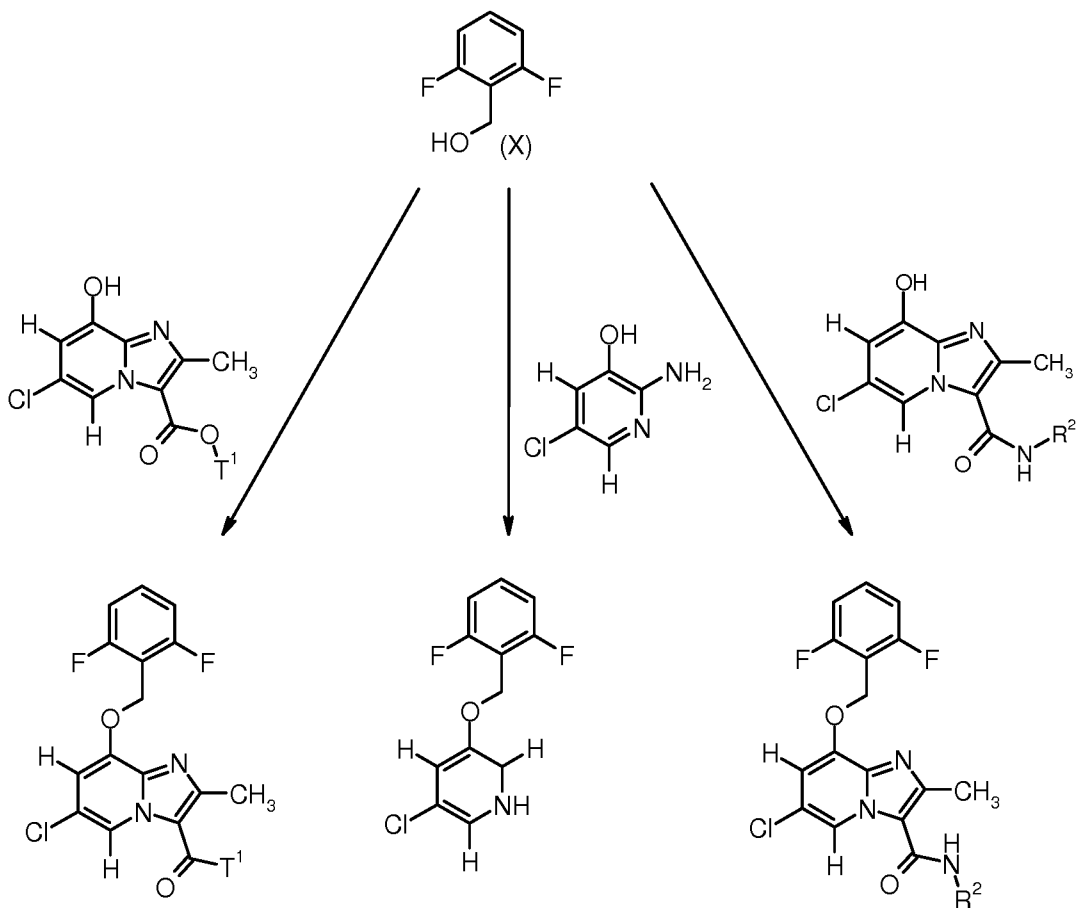
[a): EtOH, Molekularsieb, Rückfluss; b): Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50°C].

- Inerte Lösungsmittel für den Ringschluss zum Imidazo[1,2-a]pyridin-Grundgerüst (VII) + (VIII) → (I) bzw. (V) + (VIII) → (IX) sind die üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, n-Pentanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Ethanol verwendet.
- 15

Der Ringschluss erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +150°C, bevorzugt bei +50°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle.

- Der Ringschluss (VII) + (VIII) → (I) bzw. (V) + (VIII) → (IX) erfolgt optional in Gegenwart wasserziehender Reaktionszusätze, beispielsweise in Gegenwart von Molekularsieb (4Å Porengröße) oder mittels Wasserabscheider. Die Umsetzung (VII) + (VIII) → (I) bzw. (V) + (VIII) → (IX) erfolgt unter Verwendung eines Überschusses des Reagenzes der Formel (VIII), beispielsweise mit 1 bis 20 Äquivalenten des Reagenzes (VIII), gegebenenfalls unter Zusatz von Basen (wie z.B. Natriumhydrogencarbonat) wobei die Zugabe dieses Reagenzes einmalig oder in mehreren Portionen erfolgen kann.
- 10 Alternativ zu den in den Schemata 1 bis 3 gezeigten Einführungen der 2,6-Difluorbenzyl-Gruppe ist es ebenso möglich – wie in Schema 4 gezeigt – diese Zwischenverbindungen mit Alkoholen der Formel (X) unter Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion umzusetzen,

Schema 4:



wobei

R<sup>2</sup> für die Verbindungen der Formeln (III-A), (III-B) und (III-C) steht,

und

in welcher T<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat.

- 5 Typische Reaktionsbedingungen für derartige Mitsunobu-Kondensationen von Phenolen mit Alkoholen finden sich in der Fachliteratur, z.B. Hughes, D.L. *Org. React.* **1992**, 42, 335; Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763. Typischerweise wird mit einem Aktivierungsreagenz, z.B. Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), sowie einem Phosphinreagenz, z.B. Triphenylphosphin oder Tributylphosphin, in einem  
10 inerten Lösemittel, z.B. THF, Dichlormethan, Toluol oder DMF, bei einer Temperatur zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösemittels umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und  
15 stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und führen zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (endothelium-derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazin-Derivate.  
20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären, pulmonalen, thromboembolischen und fibrotischen Erkrankungen.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), resistente Hypertonie, akute und chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie  
30 beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhoffs und des

Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz, wie auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz und akute Phasen der Verschlechterung einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (worsening heart failure).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen, Hypolipoproteinämien, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Hypercholesterolemien, Abetelipoproteinämie, Sitosterolämie, Xanthomatose, Tangier Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas) und von kombinierten Hyperlipidämien sowie des Metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio,

peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden.

- 5 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des Urogenital-Systems einschliesslich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz  
10 (UI) wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von akuter und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von  
15 akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische  
20 Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, 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  
25 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  
30 werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

- 35 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und

anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder Lungenfibrose assoziierte pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF).

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'scher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's-Syndroms, Parkinson'scher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntington'scher Krankheit, Demyelinisation, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumata. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und Tinnitus eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (SIRS), multiplen Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukom-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Hepatitis, Neoplasma, Osteoporose, Glaukom und Gastroparese geeignet.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

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

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen  
15 Erkrankungen und Arteriosklerose, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere  
20 weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie  
25 beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der  
30 Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder

- 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.

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

- 10 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, Dabigatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.
- 15

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 (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.
- 20

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.
- 25

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

- 30 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 AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, 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.

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, 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 oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid,

Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

- 5 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  
10 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 Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib oder CETP-vaccine (CETi-1), verabreicht.

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise  
15 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,  
20 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,  
25 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 Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

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

10 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.

20 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, 25 nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

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

30 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 Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen 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 0.001 bis 2 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.001 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen 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.

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

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

A. BeispieleAbkürzungen und Akronyme:

abs.	absolutiert (= getrocknet)
aq.	wässrige Lösung
br	Verbreitertes Signal (NMR Kupplungsmuster)
CAS-Nr.	Chemical Abstracts Service Nummer
$\delta$	Verschiebung im NMR Spektrum (Angabe in ppm)
d	Dublett (NMR-Kupplungsmuster)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ent	enantiomerenrein
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HATU	N-[(Dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-pyridin-3-yl-oxymethylen)]-N-methylmethanaminiumhexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie

konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multipllett (NMR Kupplungsmuster)
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Ph	Phenyl
q	Quartett (NMR Kupplungsmuster)
quint.	Quintett (NMR Kupplungsmuster)
rac	racemisch
R <sub>F</sub>	Retentionsfaktor (bei Dünnschichtchromatographie)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (NMR Kupplungsmuster)
t	Triplet (NMR Kupplungsmuster)
THF	Tetrahydrofuran
TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluorborat
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

**LC/MS- und HPLC-Methoden:****Methode 1 (LC-MS):**

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  1.5 min 10% A  $\rightarrow$  2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

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

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 x 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  $\rightarrow$  1.2 min 5% A  $\rightarrow$  2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

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

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A  $\rightarrow$  0.5 min 97% A  $\rightarrow$  3.2 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

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

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A  $\rightarrow$  0.2min 98% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

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

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  30 x 2 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  $\rightarrow$  1.2 min 5% A  $\rightarrow$  2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

**Methode 6 (GC-MS):**

Instrument: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Säule: Restek RTX-  
5 35MS, 15 m x 200  $\mu\text{m}$  x 0.33  $\mu\text{m}$ ; konstanter Fluss mit Helium: 1.20 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet:  
220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min  $\rightarrow$  300°C (3.33 min halten).

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

Die in den folgenden Paragraphen angegebenen Multiplizitäten von Protonensignalen in  $^1\text{H-NMR}$ -  
Spektren geben die jeweils beobachtete Signalform wieder und berücksichtigen keine  
Signalphänomene höherer Ordnung. Alle Angaben in  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren geben die Chemischen  
Verschiebungen  $\delta$  in ppm an.

15 Zusätzlich können die Ausgangsverbindungen, Intermediate und Ausführungsbeispiele als Hydrate  
vorliegen. Eine quantitative Bestimmung des Wassergehaltes erfolgte nicht. Die Hydrate können  
unter Umständen einen Einfluss auf das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum haben und ggf. das Wasser-Signal in  
 $^1\text{H-NMR}$  verschieben und/oder stark verbreitern.

Die Methyl-Gruppe des chemischen Systems "2-methylimidazo[1,2-a]pyridin" erscheint in  $^1\text{H}$ -  
20 NMR-Spektren als Singulett (oftmals in DMSO- $d_6$  und im Bereich von 2.40 – 2.60 ppm) und ist  
entweder klar als solches erkennbar, ist mit den Lösungsmittelsignalen überlagert oder liegt  
vollständig unter den Signalen der Lösungsmittel. Die Angabe dieses Signals in den  $^1\text{H-NMR}$ -  
Spektren kann antizipierend erfolgen.

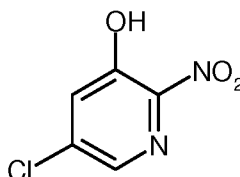
Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den oben  
25 beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise  
Trifluoressigsäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen  
Verbindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoracetat, Formiat oder Ammonium-Salz  
anfallen, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausreichend basische bzw. saure  
Funktionalität enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte  
30 Methoden in die entsprechende freie Base bzw. Säure überführt werden.

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht  
5 bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. " $x$  HCl", " $x$  CF<sub>3</sub>COOH", " $x$  Na<sup>+</sup>" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder  
10 Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

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

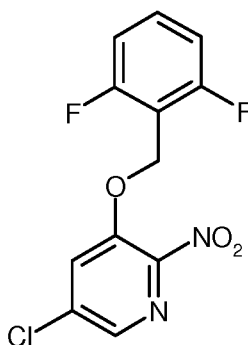
5-Chlor-2-nitropyridin-3-ol



- 5 30 g 5-Chlorpyridin-3-ol (232 mmol, 1 Äquivalent) wurden unter Eiskühlung in 228 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei 0 °C langsam mit 24 ml konzentrierter Salpetersäure versetzt. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt, über Nacht gerührt und anschließend in ein Eis/Wasser-Gemisch eingerührt und für 30 min nachgerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 33 g (82% d. Th.) der
- 10 Titelverbindung erhalten und ohne weitere Aufreinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.60 minMS (ESneg): m/z = 172.9/174.9 (M-H)<sup>-</sup><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.71 (d, 1 H); 8.10 (d, 1 H); 12.14 (br. 1 H).**Beispiel 2A**

- 15 5-Chlor-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-nitropyridin



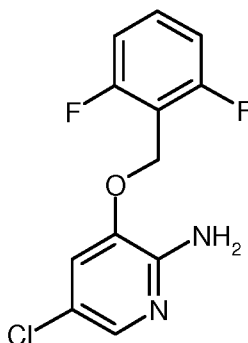
- 33 g 5-Chlor-2-nitropyridin-3-ol (Beispiel 1A; 189 mmol, 1 Äquivalent) und 61.6 g Cäsiumcarbonat (189 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 528 ml DMF vorgelegt, mit 40.4 g 2,6-Difluorbenzylbromid (189 mmol, 1 Äquivalent) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Das
- 20 Reaktionsgemisch wurde in Wasser/1N wässrige Salzsäure eingerührt. Der Feststoff wurde

abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 54.9 g (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 5.46 (s, 2 H); 7.22 (t, 2 H); 7.58 (q, 1 H); 8.28 (d, 1 H); 8.47 (d, 1 H).

### 5 **Beispiel 3A**

5-Chlor-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin



59.7 g 5-Chlor-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-nitropyridin (199 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 600 ml Ethanol vorgelegt, mit 34.4 g Eisenpulver (616 mmol, 3.1 Äquivalente) versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Es wurden langsam 152 ml konzentrierte Salzsäure zugetropft und weitere 30 min am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und in ein Eis-Wassergemisch eingerührt. Das resultierende Gemisch wurde mit Natriumacetat auf pH 5 eingestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft und anschließend im Vakuum bei 50°C getrocknet. Es wurden 52.7 g (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

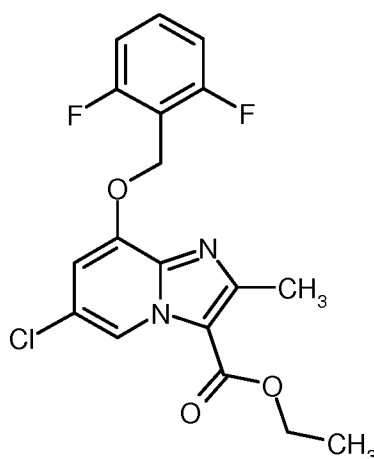
15 LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 0.93 min

MS (ESpos):  $m/z$  = 271.1/273.1 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 5.14 (s, 2 H); 5.82 (br. s, 2 H); 7.20 (t, 2 H); 7.35 (d, 1 H); 7.55 (q, 1 H); 7.56 (d, 1 H).

### **Beispiel 4A**

20 Ethyl-6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



- 40 g 5-Chlor-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin (Beispiel 3A; 147.8 mmol; 1 Äquivalent) wurden in 800 ml Ethanol vorgelegt, mit 30 g gepulvertem Molekularsieb 3Å und 128 g Ethyl-2-chloracetoacetat (739 mmol, 5 Äquivalente) versetzt und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Das
- 5 Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 44 g (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

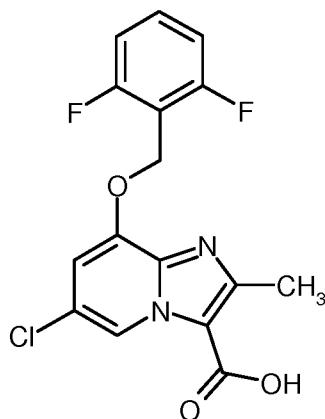
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.27$  min

MS (ESpos):  $m/z = 381.2/383.2$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.36$  (t, 3 H); 2.54 (s, 3 H; verdeckt durch DMSO-Signal); 4.37 (q, 2 H); 5.36 (s, 2 H); 7.26 (t, 2 H); 7.38 (d, 1 H); 7.62 (q, 1 H); 8.92 (d, 1 H).

### **Beispiel 5A**

6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



- 44 g Ethyl-6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 4A; 115 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 550 ml THF und 700 ml Methanol gelöst, mit 13.8 g Lithiumhydroxid (gelöst in 150 ml Wasser; 577 mmol, 5 Äquivalente) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde mit 1 N wässriger Salzsäure versetzt und im Vakuum eingeeengt.
- 5 Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Es wurden 34 g der Titelverbindung (84% d. Th.) erhalten.

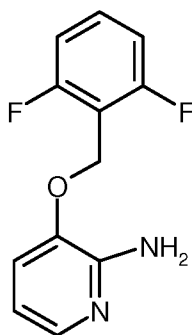
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.03$  min

MS (ESpos):  $m/z = 353.0/355.0$  (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.54$  (s, 3 H; überlagert von DMSO-Signal); 5.36 (s, 2 H); 7.26 (t, 2 H); 7.34 (d, 1 H); 7.61 (q, 1 H); 8.99 (d, 1 H); 13.36 (br. s, 1 H).
- 10

### **Beispiel 6A**

3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin

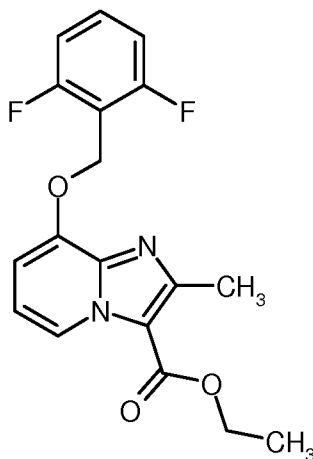


- 51 g Natriummethanolat (953 mmol, 1.05 Äquivalente) wurden in 1000 ml Methanol bei RT vorgelegt, mit 100 g 2-Amino-3-hydroxypyridin (908 mmol, 1 Äquivalent) versetzt und 15 min bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 2500 ml DMSO aufgenommen und mit 197 g 2,6-Difluorbenzylbromid (953 mmol, 1.05 Äquivalente) versetzt. Nach 4 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch auf 20 L Wasser gegossen, für 15 min nachgerührt und der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit 1 L Wasser sowie 100 ml Iso-
- 20 Propanol und 500 ml Petrolether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 171 g der Titelverbindung (78% d. Th) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5.10$  (s, 2 H); 5.52 (br. s, 2 H), 6.52 (dd, 1 H); 7.16 – 7.21 (m, 3 H); 7.49 – 7.56 (m, 2 H).

### **Beispiel 7A**

Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



170 g 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin (Beispiel 6A; 719 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 3800 ml Ethanol vorgelegt, mit 151 g gepulvertem Molekularsieb 3Å und 623 g Ethyl-2-chloracetoacetat (3.6 mol, 5 Äquivalente) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend über Kieselgel abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Es wurde 48 h bei RT belassen und der entstandene Feststoff filtriert. Dann wurde dreimal mit wenig Iso-Propanol gerührt und anschließend abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Es wurden 60.8 g (23% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die vereinigten Filtrate der Filtrationsschritte wurden eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether als Eluent chromatographiert. Man erhielt weitere 46.5 g (18% d. Th.; Gesamtausbeute: 41% d. Th.) der Titelverbindung.

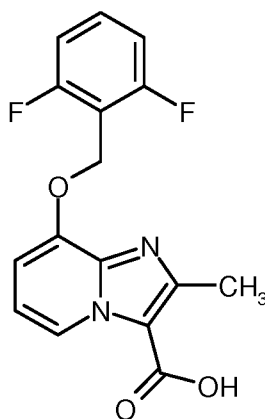
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.01$  min

MS (ESpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.36$  (t, 3 H); 2.54 (s, 3 H; verdeckt durch DMSO-Signal); 4.36 (q, 2 H); 5.33 (s, 2 H); 7.11 (t, 1 H); 7.18 – 7.27 (m, 3 H); 7.59 (quint, 1 H); 8.88 (d, 1 H).

### **Beispiel 8A**

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



- 107 g Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 7A; 300 mmol, 1 Äquivalent) wurde in 2.8 L THF/Methanol (1:1) gelöst, mit 1.5 L 1 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (1.5 mol, 5 Äquivalente) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die organischen Lösemittel wurden am Vakuum entfernt und die resultierende wässrige Lösung im Eisbad mit 1 N wässriger Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Iso-Propanol nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 92 g (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

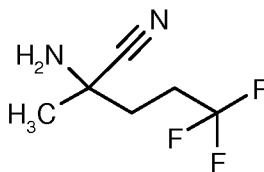
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.62$  min

- 10 MS (ESpos):  $m/z = 319.1$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.55$  (s, 3 H; überlagert durch DMSO-Signal); 5.32 (s, 2 H); 7.01 (t, 1 H); 7.09 (d, 1 H); 7.23 (t, 2 H); 7.59 (quint, 1 H); 9.01 (d, 1 H).

### **Beispiel 9A**

*rac*-2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentanonitril



- 15

- 8.0 g (57.1 mmol) 5,5,5-Trifluorpentan-2-on [CAS Registry Nummer: 1341078-97-4; käuflich erhältlich oder das Methylketon kann nach literaturbekannten Methoden, welche dem Fachmann bekannt sind z. B. über a) zwei Stufen aus 4,4,4-Trifluorobutanal nach Y. Bai et al. Angewandte Chemie 2012, 51, 4112-4116; K. Hiroi et al. Synlett 2001, 263-265; K. Mikami et al. 1982 Chemistry Letters, 1349-1352; b) oder aus 4,4,4-Trifluorbutansäure nach A. A. Wube et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2011, 19, 567-579; G. M. Rubottom et al. Journal of Organic

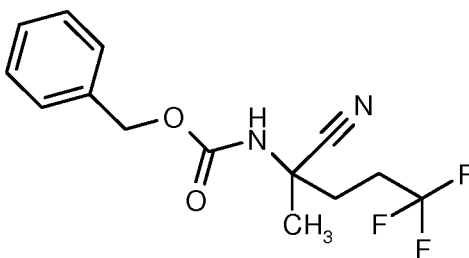
Chemistry 1983, 48, 1550-1552; T. Chen et al. Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 4716-4719, hergestellt werden. Die Isolierung des Produktes kann durch Destillation oder Chromatographie erfolgen] wurden in 47.8 ml 2 N Ammoniak in Methanol vorgelegt, bei Raumtemperatur mit 3.69 g (75.4 mmol) Natriumcyanid sowie 4.03 g (75.4 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Diethylether versetzt und der enthaltene Feststoff wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel aus dem Filtrat wurde unter Normaldruck abdestilliert. Es wurden 8.7 g der Titelverbindung (92 % d. Th.) als Rückstand erhalten, der ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wurde.

GC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.90$  min

10 MS (ESpos):  $m/z = 151$  ( $M-CH_3$ )<sup>+</sup>

### **Beispiel 10A**

*rac*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat



8.7 g (52.36 mmol) *rac*-2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentanonitril aus Beispiel 9A wurden in 128 ml Tetrahydrofuran/Wasser = 9/1 vorgelegt und mit 22.43 g (162.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Bei 0°C wurden langsam 8.93 g (52.36 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Dann ließ man unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das überstehende Lösungsmittel wurde abdekantiert, der Rückstand zweimal mit je 100 ml Tetrahydrofuran verrührt wonach das überstehende Lösungsmittel jeweils abdekantiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurde eingeengt und das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient 9/1 bis 4/1). Es wurden 11.14 g der Titelverbindung (68 % d. Th.) erhalten.

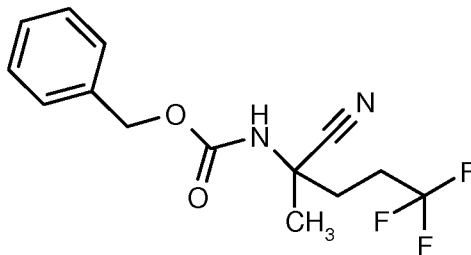
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.01$  min

MS (ESpos):  $m/z = 301$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.58 (s, 3H), 2.08 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.52 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 5H), 8.17 (br. s, 1H).

**Beispiel 11A**

*ent*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer A)



- 5 11.14 g *rac*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat aus Beispiel 10A wurden durch präparative Trennung an der chiralen Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 50 mm, Eluent: 94% Kohlendioxid, 6% Methanol, Fluss: 200 ml/min, Temperatur: 38°C, Druck: 135 bar; Detektion: 210 nm].

Enantiomer A: 4.12 g (ca. 79% ee)

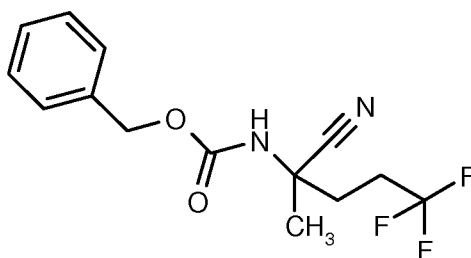
- 10  $R_t$  = 1.60 min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m, Eluent: 90% Kohlendioxid, 10% Methanol, Fluss: 3 ml/min, Temperatur: 30°C, Detektion: 220 nm].

LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 1.01 min

MS (ESpos):  $m/z$  = 301 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 12A**

*ent*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer B)



15

11.14 g *rac*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat aus Beispiel 10A wurden durch präparative Trennung an der chiralen Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, SFC, 250 x 50 mm, Eluent: 94% Kohlendioxid, 6% Methanol, Fluss: 200 ml/min, Temperatur: 38°C, Druck: 135 bar; Detektion: 210 nm].

- 20 Enantiomer B: 4.54 g (ca. 70% ee; Reinheit ca. 89%)

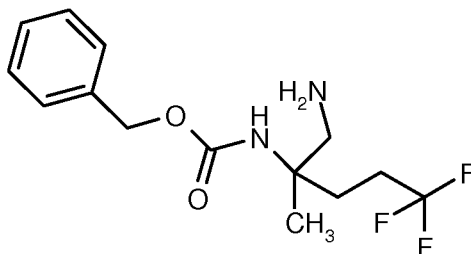
$R_t = 1.91$  min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m, Eluent: 90% Kohlendioxid, 10% Methanol, Fluss: 3 ml/min, Temperatur: 30°C, Detektion: 220 nm].

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.01$  min

MS (ESpos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

## 5 Beispiel 13A

*ent*-Benzyl-(1-amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer A)



- 4.12 g (13.17 mmol) *ent*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer A) aus Beispiel 11A wurden in 39 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 4 g  
10 Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Es wurden nochmals 1 g Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 5 h im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur abfiltriert, mit Methanol gespült und eingengt. Es wurden 3.35 g (56% d. Th.; Reinheit ca. 67%) der Zielverbindung erhalten,  
15 welche ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wurde.

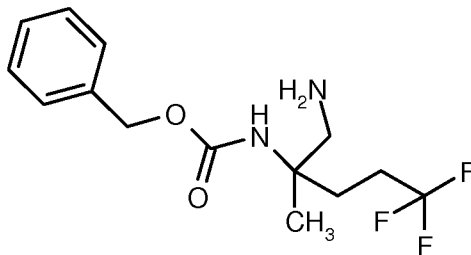
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.68$  min

MS (ESpos):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.40 (br. s, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.08 - 2.2 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 5H).

**Beispiel 14A**

*ent*-Benzyl-(1-amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl)carbamat (Enantiomer B)



- 4.54 g (13.45 mmol; Reinheit ca. 89%) *ent*-Benzyl-(2-cyan-5,5,5-trifluorpentan-2-yl)carbamate  
 5 (Enantiomer B) aus Beispiel 12A wurden in 39 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 5 g Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur abfiltriert, mit Methanol gespült und eingeeengt. Es wurden 4.20 g (97% d. Th.; Reinheit ca. 95%) der Zielverbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung in die Folgestufe  
 10 eingesetzt wurde.

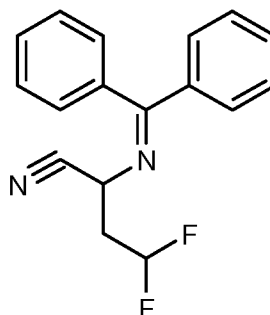
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.19$  min

MS (ESpos):  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.40 (br. s, 2H), 1.69 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 2.22 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 5H).

15 **Beispiel 15A**

*rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-4,4-difluorbutanonitril



- 18 g (81.72 mmol) [(Diphenylmethyl)amino]acetonitril wurden in 500 ml abs. THF vorgelegt, bei -78°C unter Argon mit 39.22 ml (98.06 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 N in Hexan) versetzt und  
 20 15 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0°C erwärmt. Es

wurden 17.25 g (89.89 mmol) 1,1-Difluor-2-iodethan zugetropft und 15 min bei 0°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C erst mit Wasser und dann mit Essigsäureethylester versetzt und dreimal mit halbgesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Essigsäureethylester reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan = 1/1) gereinigt. Es wurden 13.57 g der Zielverbindung (49% d. Th., Reinheit 84%) erhalten.

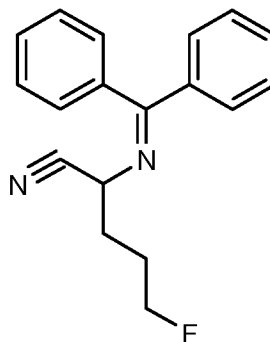
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.48$  min

MS (ESpos):  $m/z = 285$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.53 - 2.61$  (m, 2H; z.T. überlagert mit Lösungsmittelpeak), 4.50 (t, 1H), 6.08 - 6.41 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.67 (m, 6H).

### **Beispiel 16A**

*rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-5-fluorpentanonitril



15 18 g (81.72 mmol) [(Diphenylmethyl)amino]acetonitril wurden in 500 ml abs. THF vorgelegt und bei -78°C unter Argon mit 39.22 ml (98.06 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 N in Hexan) versetzt und 15 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0°C erwärmt, 16.9 g (89.89 mmol) 1-Fluor-3-iodpropan zu der Reaktionslösung getropft und 15 min bei 0°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C erst mit Wasser und dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Toluol 100%, Nachreinigung mit Dichlormethan/Cyclohexan = 1/1 bis 2/1) gereinigt. Es wurden 16.73 g der Zielverbindung (73% d. Th.) erhalten.

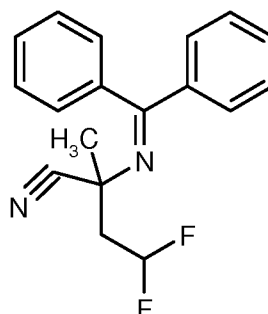
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.50$  min

MS (ESpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.66 - 1.85$  (m, 2H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 4.26 - 4.41 (m, 2H), 4.43 - 4.55 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.63 (m, 6H).

## 5 Beispiel 17A

*rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-4,4-difluor-2-methylbutanonitril



13.07 g (38.62 mmol) *rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-4,4-difluorbutanonitril aus Beispiel 15A wurden in 255 ml abs. THF vorgelegt, bei -78°C unter Argon mit 15.6 ml (39.0 mmol) *n*-  
10 Butyllithium (2.5 N in Hexan) versetzt und 10 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei -78°C mit 22.6 g (154.46 mmol) Iodmethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam über 3.5 h auf 0°C gebracht. Es wurde bei 0°C erst mit Wasser und dann mit Essigsäureethylester versetzt und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der  
15 Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 15/1) gereinigt. Es wurden 11.4 g der Zielverbindung (91% d. Th., Reinheit 92%) erhalten.

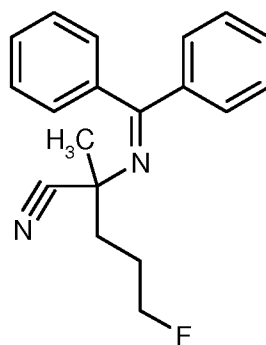
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.52$  min

MS (ESpos):  $m/z = 299$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.67$  (s, 3H), 2.55 - 2.77 (m, 2H), 6.14 - 6.48 (m, 1H), 7.28 -  
20 7.34 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 6H).

## Beispiel 18A

*rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-5-fluor-2-methylpentanonitril



16.73 g (59.68 mmol) *rac*-2-[(Diphenylmethylene)amino]-5-fluoropentanitril aus Beispiel 16A wurden in 394 ml abs. THF vorgelegt, bei  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Argon mit 24.11 ml (60.27 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 N in Hexan) versetzt und 10 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nachgerührt. Anschließend wurde die  
 5 Reaktionslösung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 34.93 g (238.70 mmol) Iodmethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam über 4.5 h auf  $0^{\circ}\text{C}$  gebracht. Es wurde bei  $0^{\circ}\text{C}$  erst mit Wasser und dann mit Essigsäureethylester versetzt und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 15/1) gereinigt. Es wurden 18.94 g der Zielverbindung (95% d. Th., Reinheit 88%) erhalten.  
 10

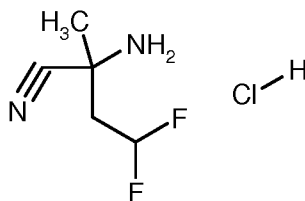
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.55$  min

MS (ESpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.62$  (s, 3H), 1.73 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.44 - 7.56 (m,  
 15 6H).

### **Beispiel 19A**

*rac*-2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutanonitril Hydrochlorid



10.84 g (33.43 mmol; Reinheit 92%) *rac*-2-[(Diphenylmethylene)amino]-4,4-difluor-2-methylbutanonitril aus Beispiel 17A wurden in 156 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Wasser gelöst, mit 73.5 ml (36.77 mmol) Chlorwasserstoff-Lösung (0.5 N in Diethylether) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 16.71 ml (33.43 mmol)  
 20

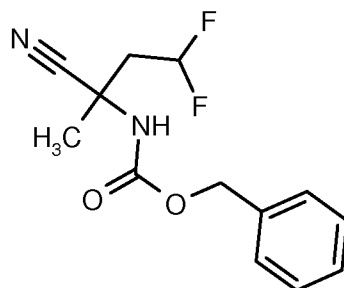
Chlorwasserstoff-Lösung (2 N in Diethylether) versetzt und eingengt. Das isolierte Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 0.32$  min

MS (ESpos):  $m/z = 135$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

## 5 Beispiel 20A

*rac*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbamat



- Das Rohprodukt *rac*-2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutanonitril Hydrochlorid aus Beispiel 19A wurde in 109 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) vorgelegt und mit 18.94 g (137.06 mmol)
- 10 Kaliumcarbonat und 6.27 g (36.77 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden erneut 1.14 g (6.69 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu der Reaktion gegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal
- 15 mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient 20/1 bis 5/1). Es wurden 7.68 g der Zielverbindung (61 % d. Th. über zwei Stufen; Reinheit 71%) erhalten.

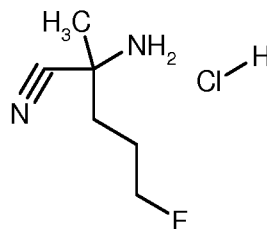
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.04$  min

- 20 MS (ESpos):  $m/z = 269$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.65 (s, 3H), 2.51 - 2.65 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.08 - 6.41 (m, 1H), 7.27 - 7.44 (m, 5H), 8.24 (br. s, 1H).

**Beispiel 21A**

*rac*-2-Amino-5-fluor-2-methylpentanonitril Hydrochlorid



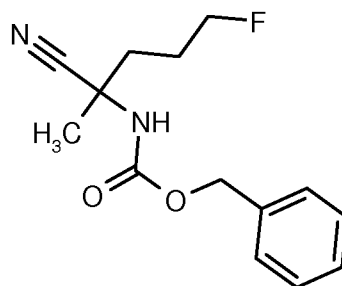
18.94 g (56.62 mmol; Reinheit 88%) *rac*-2-[(Diphenylmethyl)amino]-5-fluor-2-methylpentanonitril aus Beispiel 18A wurden in 264.6 ml Tetrahydrofuran und 10.2 ml Wasser gelöst, mit 124.6 ml (62.28 mmol) Chlorwasserstoff-Lösung (0.5 N in Diethylether) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 28.3 ml (56.62 mmol) Chlorwasserstoff-Lösung (2 N in Diethylether) versetzt und eingengt. Das isolierte Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 0.25$  min

MS (ESpos):  $m/z = 131$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 22A**

*rac*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbammat



15 Das Rohprodukt *rac*-2-Amino-5-fluor-2-methylpentanonitrilhydrochlorid aus Beispiel 21A wurde in 185 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1/1) vorgelegt und mit 32.09 g (232.18 mmol) Kaliumcarbonat und 10.63 g (62.29 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden erneut 1.93 g (11.33 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu der Reaktion gegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur

20 gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient 20/1 bis 5/1). Es wurden 11.77 g der Zielverbindung (72 % d. Th. über zwei Stufen, Reinheit 92%) erhalten.

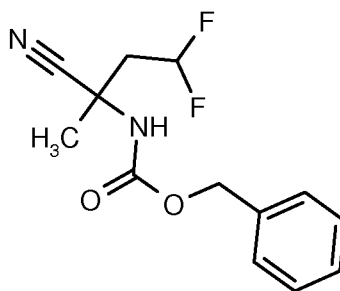
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.03$  min

5 MS (ESpos):  $m/z = 265$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.55 (s, 3H), 1.66 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.28 - 7.44 (m, 5H), 8.05 (br. s, 1H).

### **Beispiel 23A**

*ent*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbammat (Enantiomer A)



10

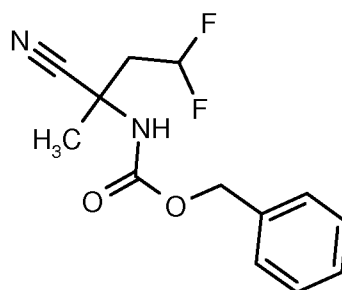
7.68 g (20.33 mmol, Reinheit 71%) *rac*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbammat aus Beispiel 20A wurden durch präparative Trennung an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, Eluent: 80% iso-Hexan, 20% Isopropanol, Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 22°C, Detektion: 210 nm].

15 Enantiomer A: Ausbeute: 2.64 g (>99% ee)

$R_t = 6.67$  min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4.6 mm; Eluent: 80% iso-Hexan, 20% Isopropanol; Fluss: 3 ml/min; Detektion: 220 nm].

### **Beispiel 24A**

*ent*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbammat (Enantiomer B)



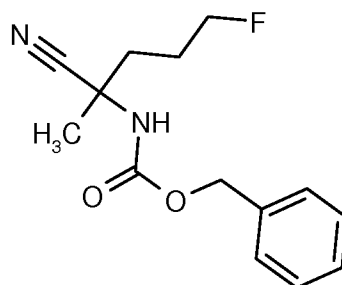
- 7.68 g (20.33 mmol, Reinheit 71%) *rac*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbamate aus Beispiel 20A wurden durch präparative Trennung an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm, Eluent: 80% iso-Hexan, 20% Isopropanol, Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 22°C, Detektion: 210 nm].

Enantiomer B: Ausbeute: 2.76 g (93% ee)

$R_t$  = 7.66 min [Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 250 x 4.6 mm; Eluent: 80% iso-Hexan, 20% Isopropanol; Fluss: 3 ml/min; Detektion: 220 nm].

### Beispiel 25A

- 10 *ent*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer A)



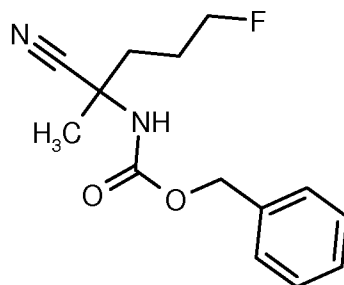
- 11.77 g (40.97 mmol, Reinheit 92%) *rac*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamate aus Beispiel 22A wurden durch präparative Trennung an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: SFC Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, Eluent: 90% CO<sub>2</sub>, 10% Methanol, Fluss: 100 ml/min; Temperatur: 40°C, Detektion: 210 nm].

Enantiomer A: Ausbeute: 5.7 g (>99% ee)

$R_t$  = 1.76 min [SFC, Chiralpak AZ-3, 3  $\mu$ m, 50 x 4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub>/Methanol-Gradient (5% bis 60% Methanol); Fluss: 3 ml/min; Detektion: 220 nm].

**Beispiel 26A**

*ent*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamat (Enantiomer B)



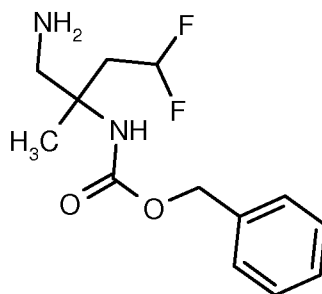
11.77 g (40.97 mmol, Reinheit 92%) *rac*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamate aus Beispiel  
 5 22A wurden durch präparative Trennung an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt [Säule:  
 SFC Daicel Chiralpak AZ-H, 5  $\mu$ m, 250 x 30 mm, Eluent: 90% CO<sub>2</sub>, 10% Methanol, Fluss: 100  
 ml/min; Temperatur: 40°C, Detektion: 210 nm].

Enantiomer B: Ausbeute: 5.0 g (>99% ee)

$R_t = 1.97$  min [SFC, Chiralpak AZ-3, 3  $\mu$ m, 50 x 4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub>/Methanol-Gradient (5% bis  
 10 60% Methanol); Fluss: 3 ml/min; Detektion: 220 nm].

**Beispiel 27A**

*ent*-Benzyl-(1-amino-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl)carbamate (Enantiomer A)



2.3 g (8.57 mmol) *ent*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbamate (Enantiomer A) aus Beispiel  
 15 23A wurden in 75 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 2.66 g  
 Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h  
 im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit  
 Methanol und 2 N Ammoniak in Methanol gespült und eingengt. Es wurden 2.23 g der  
 Zielverbindung (94% d. Th.) erhalten.

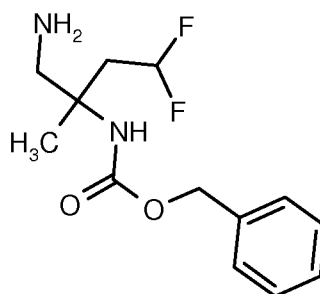
20 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.48$  min

MS (ESpos):  $m/z = 273$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 (s, 3H), 1.48 (br. s, 2H), 2.08 - 2.40 (m, 2H), 2.53 - 2.72 (m, 2H; z.T. überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.00 (s, 2H), 5.90 - 6.23 (m, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 7.25 - 7.41 (m, 5H).

## 5 Beispiel 28A

*ent*-Benzyl-(1-amino-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl)carbammat (Enantiomer B)



- 2.76 g (10.29 mmol) *ent*-Benzyl-(2-cyan-4,4-difluorbutan-2-yl)carbammat (Enantiomer B) aus Beispiel 24A wurden in 90 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 3.19 g Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit Methanol und 2 N Ammoniak in Methanol gespült und eingeeengt. Es wurden 2.64 g der Zielverbindung (88% d. Th., Reinheit 93%) erhalten.

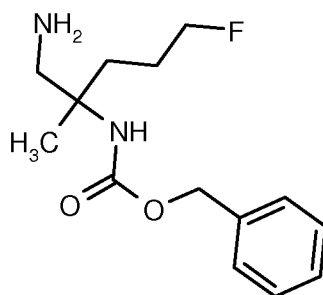
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.49$  min

- 15 MS (ESpos):  $m/z = 273$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.19 (s, 3H), 1.48 (br. s, 2H), 2.08 - 2.40 (m, 2H), 2.53 - 2.73 (m, 2H; z.T. überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.00 (s, 2H), 5.90 - 6.24 (m, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 7.25 - 7.41 (m, 5H).

## Beispiel 29A

- 20 *ent*-Benzyl-(1-amino-5-fluor-2-methylpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer A)



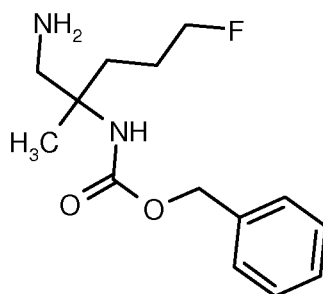
- 5.7 g (21.57 mmol) *ent*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer A) aus Beispiel 25A wurden in 125 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 6.68 g Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4.5 h im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit Methanol und 2 N Ammoniak in Methanol gespült und eingengt. Es wurden 5.22 g der Zielverbindung (77% d. Th., Reinheit 85%) erhalten.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.51$  min

MS (ESpos):  $m/z = 269$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 **Beispiel 30A**

*ent*-Benzyl-(1-amino-5-fluor-2-methylpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer B)



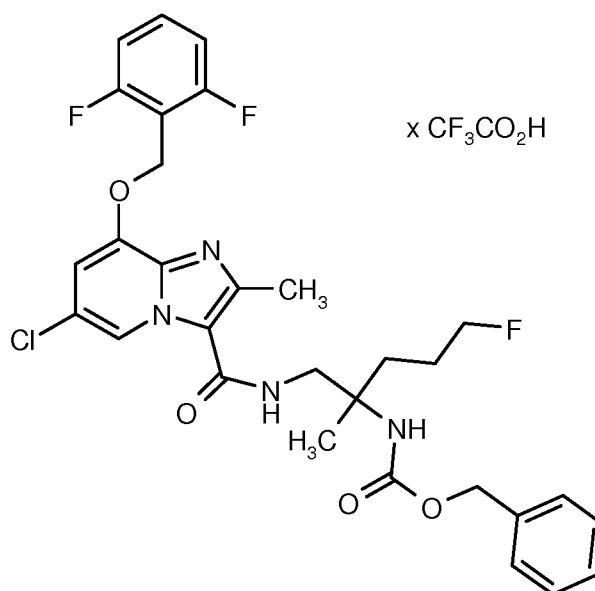
- 5.0 g (18.92 mmol) *ent*-Benzyl-(2-cyan-5-fluorpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer B) aus Beispiel 26A wurden in 110 ml 7 N Ammoniak-Lösung in Methanol gelöst und unter Argon mit 5.86 g Raney-Nickel (50%ige wässrige Aufschlämmung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4.5 h im Autoklaven bei 20-30 bar hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit Methanol und 2 N Ammoniak in Methanol gespült und eingengt. Es wurden 4.6 g der Zielverbindung (84% d. Th., Reinheit 93%) erhalten.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.47$  min

- 20 MS (ESpos):  $m/z = 269$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 31A**

*ent*-Benzyl-1-((6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5-fluor-2-methylpentan-2-yl)carbamate Trifluoracetat (Enantiomer A)



5

250 mg (0.71 mmol) 6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 5A wurden in 2.36 ml DMF gelöst, mit 350 mg (0.92 mmol) HATU und 0.62 ml (3.54 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 291 mg (0.92 mmol, Reinheit 85%) *ent*-Benzyl-(1-amino-5-fluor-2-methylpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer A) aus Beispiel 29A hinzugegeben. Nach 30 min wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Es wurden 397 mg der Titelverbindung (71% d. Th., Reinheit 91%) erhalten.

15 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.21$  min

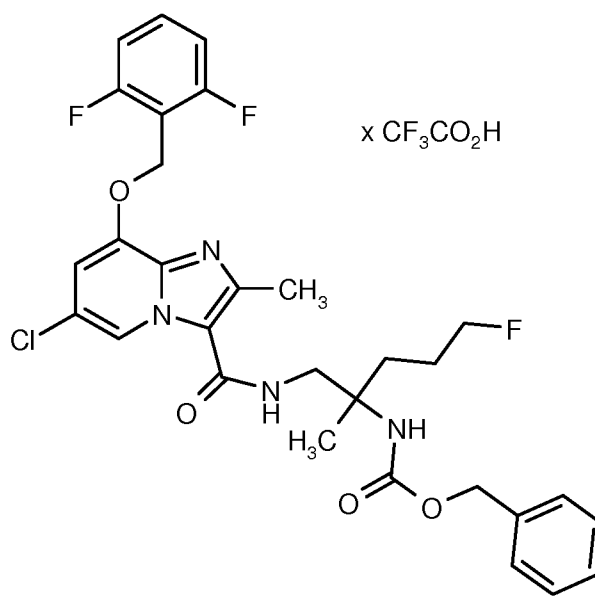
MS (ESpos):  $m/z = 603$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (s, 3H), 1.52 - 1.75 (m, 3H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 2.53 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 8H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.76 (d, 1H).

20

**Beispiel 32A**

*ent*-Benzyl-1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]-5-fluor-2-methylpentan-2-yl]carbamat Trifluoracetat (Enantiomer B)



5

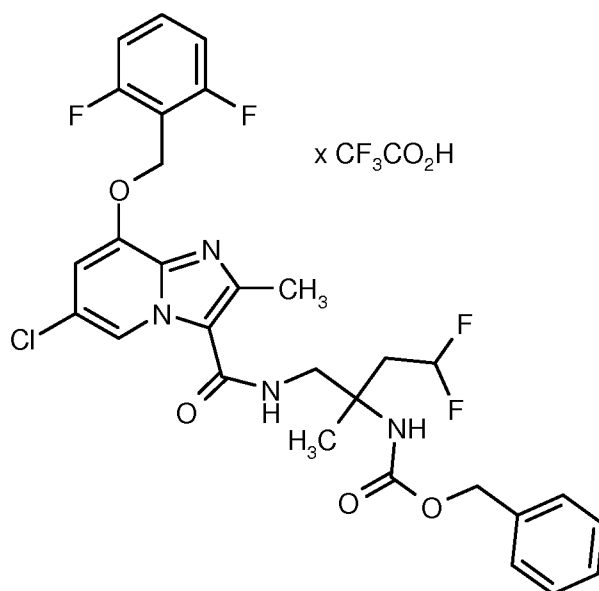
250 mg (0.71 mmol) 6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 5A wurden in 2.36 ml DMF gelöst, mit 350 mg (0.92 mmol) HATU und 0.62 ml (3.54 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 267 mg (0.92 mmol, Reinheit 93%) *ent*-Benzyl-(1-amino-5-fluor-2-methylpentan-2-yl)carbamat (Enantiomer B) aus Beispiel 30A hinzugegeben. Nach 30 min wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Es wurden 328 mg der Titelverbindung (61% d. Th., Reinheit 94%) erhalten.

15 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.21$  min

MS (ESpos):  $m/z = 603$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 33A**

*ent*-Benzyl-1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl]carbamat Trifluoracetat (Enantiomer A)



- 250 mg (0.71 mmol) 6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 5A wurden in 2.36 ml DMF gelöst, mit 350 mg (0.92 mmol) HATU und 0.62 ml (3.54 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt.
- 5 Anschließend wurden 256 mg (0.92 mmol) *ent*-Benzyl-(1-amino-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl)carbamate (Enantiomer A) aus Beispiel 27A hinzugegeben. Nach 60 min wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Es wurden 439
- 10 mg der Titelverbindung (86% d. Th.) erhalten.

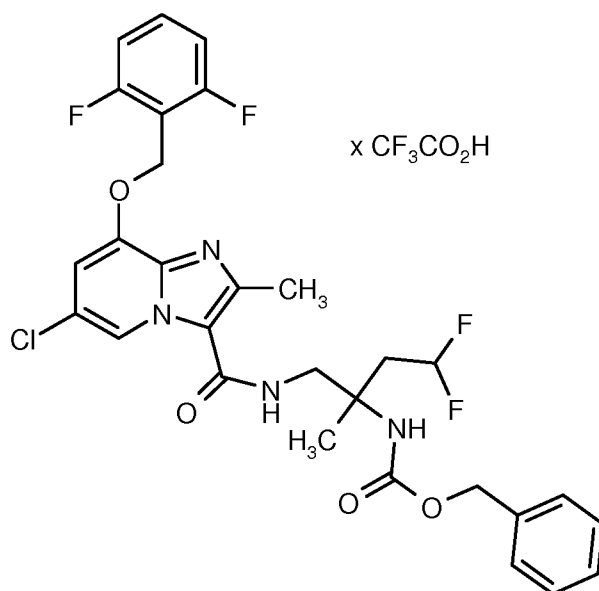
LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.22 min

MS (ESpos): m/z = 607 (M-TFA+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.29 (s, 3H), 2.05 - 2.25 (m, 2H), 2.53 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.54 - 3.62 (m, 2H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.01 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.98 - 6.29 (m, 1H), 7.18 - 7.39 (m, 9H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.74 (d, 1H).
- 15

### **Beispiel 34A**

*ent*-Benzyl-{1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl]amino}-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl}carbamate Trifluoroacetat (Enantiomer B)



- 250 mg (0.71 mmol) 6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 5A wurden in 2.36 ml DMF gelöst, mit 323 mg (0.85 mmol) HATU und 0.62 ml (3.54 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt.
- 5 Anschließend wurden 246 mg (0.85 mmol, Reinheit 93%) *ent*-Benzyl-(1-amino-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl)carbamate (Enantiomer B) aus Beispiel 28A hinzugegeben. Nach 30 min wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Es wurden 431 mg der Titelverbindung (82% d. Th.) erhalten.
- 10

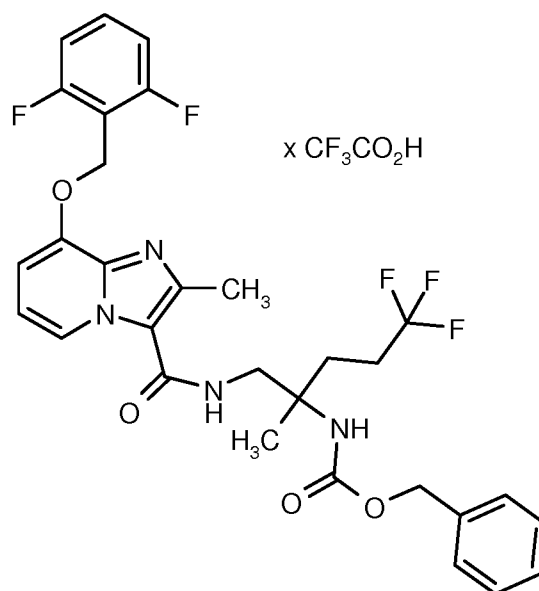
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.21$  min

MS (ESpos):  $m/z = 607$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 3H), 2.06 - 2.24 (m, 2H), 2.53 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.00 - 6.29 (m, 1H), 7.19 - 7.39 (m, 9H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.74 (d, 1H).
- 15

### **Beispiel 35A**

*ent*-Benzyl-{1-[(8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl}carbamate Trifluoroacetat (Enantiomer A)



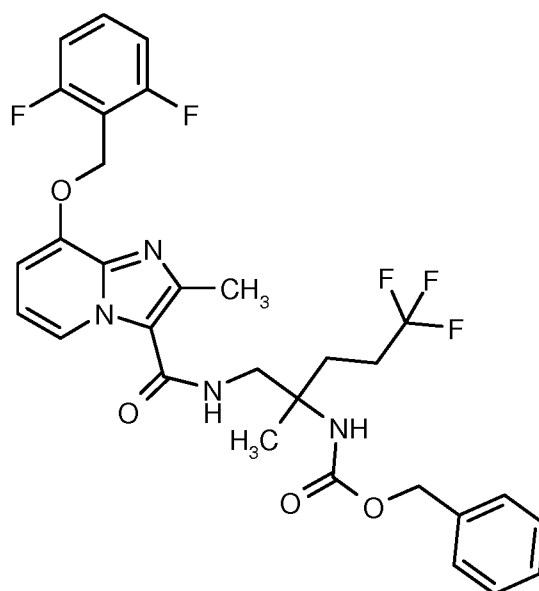
80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 8A wurden in 0.8 ml DMF gelöst, mit 121 mg (0.32 mmol) HATU und 0.21 ml (1.22 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 102 mg (0.32 mmol, Reinheit 95%) *ent*-Benzyl-(1-amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer A) hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das Gemisch mit Wasser, Acetonitril und TFA versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Es wurden 85 mg der Titelverbindung (43% d. Th., Reinheit 88%) erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.07$  min

MS (ESpos):  $m/z = 605$  (M-TFA+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel 36A**

*ent*-Benzyl-{1-[(8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl]amino}-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl}carbamate (Enantiomer B)



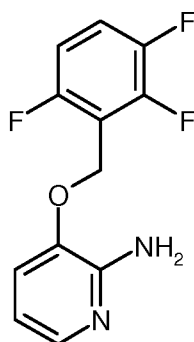
- 80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 8A wurden in 0.8 ml DMF gelöst, mit 121 mg (0.32 mmol) HATU und 0.21 ml (1.22 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 102 mg (0.32 mmol, Reinheit 95%) *ent*-Benzyl-(1-amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl)carbamate (Enantiomer B) aus Beispiel 14A hinzugegeben. Nach 30 min wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 150 mg der Titelverbindung (99 % d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.08$  min

- 10 MS (ESpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel 37A**

3-[(2,3,6-Trifluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin



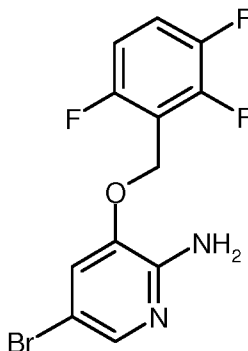
29.05 g (537.7 mmol) Natriummethanolat wurden in 560 ml Methanol bei RT vorgelegt, mit 56.4 g (512.1 mmol) 2-Aminopyridin-3-ol versetzt und 15 min bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Vakuum eingengt, der Rückstand in 1400 ml DMSO aufgenommen und mit 121 g (537.7 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3,4-trifluorbenzol versetzt. Nach 4 h bei RT wurde  
5 das Reaktionsgemisch auf 20 Liter Wasser gegossen, für 15 min nachgerührt und der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit 1 L Wasser nachgewaschen und anschließend mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat = 2/1). Es wurden 77.7 g der Titelverbindung (60% d. Th) erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.48$  min

10 MS (ESpos):  $m/z = 255$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel 38A**

5-Brom-3-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin



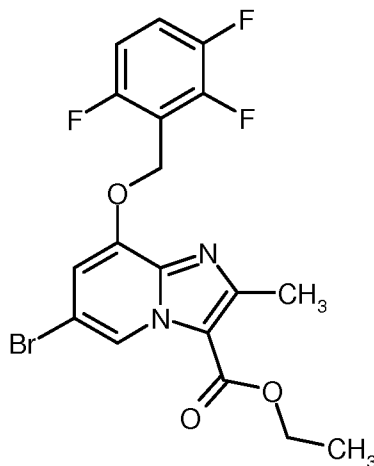
76.4 g (300.5 mmol) 3-[(2,3,6-Trifluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin aus Beispiel 37A wurden in  
15 1300 ml 10%iger Schwefelsäure suspendiert und auf 0°C gekühlt. 18.6 ml (360.6 mmol) Brom wurden in 200 ml Essigsäure gelöst und dann innerhalb von 90 min zur eisgekühlten, Reaktionslösung getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 1.5 h bei 0°C nachgerührt, anschließend mit 600 ml Essigsäureethylester verdünnt, 5 min gerührt und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden  
20 vereinigt, zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde ein Gemisch von Dichlormethan/Methanol (9/1) hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Chromatorex C18, 10 µM, 350 x 100mm, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient). Es wurden 44 g (44% d. Th.)  
25 der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.97$  min

MS (ESpos):  $m/z = 333/335$  (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 39A**

Ethyl-6-brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



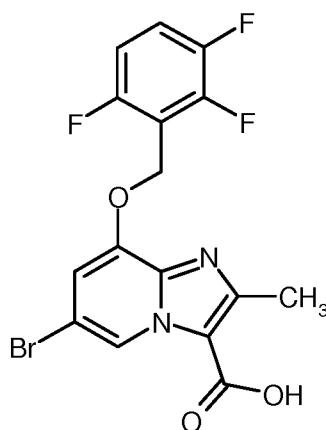
44 g (132.1 mmol) 5-Brom-3-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin aus Beispiel 38A wurden  
5 in 600 ml Ethanol vorgelegt, mit 25 g gepulvertem Molekularsieb 3Å und 108.7 g (660.4 mmol)  
Ethyl-2-chloracetoacetat versetzt und 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde  
abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan aufgeschlänmt und mittels  
Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol = 20/1).  
Die Produktfraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit 600 ml Acetonitril versetzt, 30  
10 min verrührt, abfiltriert und getrocknet. Es wurden 24.40 g (42% d. Th.) der Titelverbindung  
erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.27$  minMS (ESpos):  $m/z = 443/445$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.36$  (t, 3H), 2.54 (s, 3H; überlagert mit DMSO-Signal), 4.37  
15 (q, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 1H), 9.00 - 9.03 (m,  
1H).

**Beispiel 40A**

6-Brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



0.50 g (1.13 mmol) Ethyl-6-brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 39A wurden in 24 ml THF/Methanol (5/1) gelöst, mit 5.6 ml (5.6 mmol) Lithiumhydroxid-Lösung (1 M in Wasser) versetzt und über Nacht bei 40°C gerührt. Das Gemisch  
 5 wurde eingedampft, in 24 ml Dioxan suspendiert und mit 5.6 ml (5.6 mmol) einer 1 N Natronlauge-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde nahezu vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig THF/Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde 30 min bei Raumtemperatur verrührt, anschließend abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff  
 10 wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 0.44 g der Titelverbindung (94% d. Th.) erhalten.

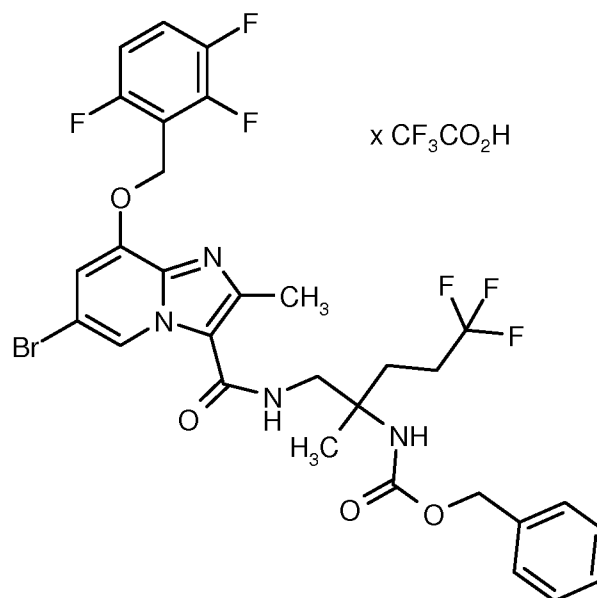
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.90$  min

MS (ESpos):  $m/z = 415/417$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.54$  (s, 3H; überlagert von DMSO-Signal), 5.41 (s, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 9.05 - 9.09 (m, 1H), 13.34 (br. s, 1H).

#### 15 **Beispiel 41A**

*ent*-Benzyl-{1-[(6-brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl}carbamat Trifluoracetat (Enantiomer B)



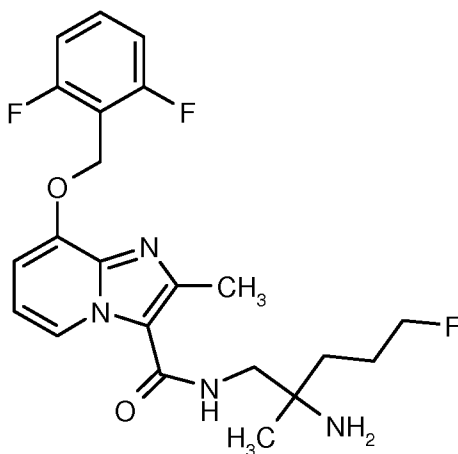
- 210 mg (0.50 mmol) 6-Brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 40A wurden in 1.75 ml DMF gelöst, mit 245 mg (0.64 mmol) HATU und 0.43 ml (2.48 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt.
- 5 Anschließend wurden 206 mg (0.64 mmol, Reinheit 95%) *ent*-Benzyl-(1-amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl)carbammat (Enantiomer B) aus Beispiel 14A hinzugegeben. Nach vollständiger Abreaktion des Startmaterials (ca. 60 min) wurde mit Acetonitril/Wasser und TFA versetzt und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Es wurden 294 mg der Titelverbindung (68 % d. Th.,
- 10 Reinheit 94%) erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.34$  min

MS (ESpos):  $m/z = 701/703$  (M+H)<sup>+</sup>

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

- 5 *ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



397 mg (0.50 mmol, Reinheit 91%) *ent*-Benzyl-{1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5-fluor-2-methylpentan-2-yl}carbamat

- 10 Trifluoacetat (Enantiomer A) aus Beispiel 31A wurden in 12.9 ml Ethanol gelöst, mit 16 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 1.5 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wurde mittels Milliporfilter filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingengt. Anschließend
- 15 wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und lyophilisiert. Es wurden 73 mg der Zielverbindung (33% d. Th.) erhalten.
- 20 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.56$  min

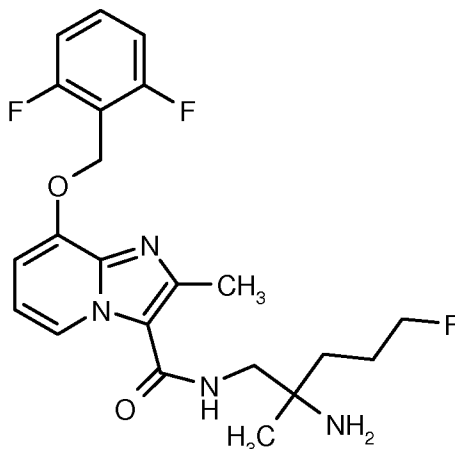
MS (ESpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 1.43 - 1.88 (m, 4H), 2.53 (s, 3H; überlagert vom Lösungsmittelpeak), 3.17 - 3.30 (m, 2H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 4.42 -

4.52 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

### Beispiel 2

5 *ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



328 mg (0.43 mmol, Reinheit 94%) *ent*-Benzyl-{1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5-fluor-2-methylpentan-2-yl}carbamate  
 Trifluoacetat (Enantiomer B) aus Beispiel 32A wurden in 11.1 ml Ethanol gelöst, mit 14 mg  
 10 Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 3 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die  
 Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der  
 Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel:  
 Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt  
 und eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol  
 15 aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung  
 gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
 organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und lyophilisiert. Es  
 wurden 53 mg der Zielverbindung (28% d. Th.) erhalten.

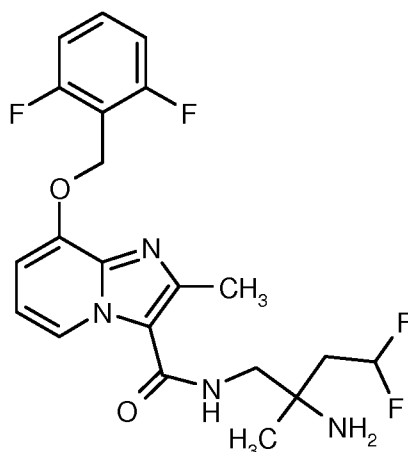
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.11$  min

20 MS (ESpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 2H), 1.52 (br. s, 2H), 1.62 - 1.86 (m, 4H), 2.53 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpick), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.43 - 4.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

**Beispiel 3**

*ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



5

439 mg (0.61 mmol) *ent*-Benzyl-1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl]carbamate Trifluoracetat (Enantiomer A) aus Beispiel 33A wurden in 15.6 ml Ethanol gelöst, mit 19 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 75 min bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wurde über einen Millipore-Filter filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und lyophilisiert. Es wurden 85 mg der Zielverbindung (31% d. Th.) erhalten.

15

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.60$  min

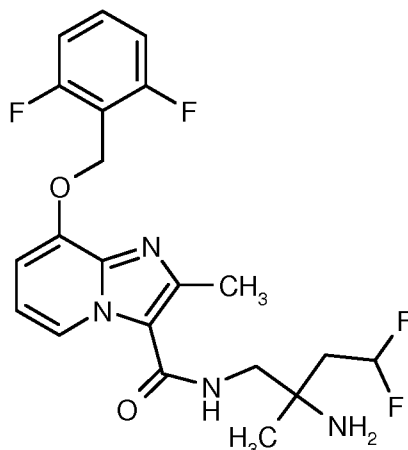
MS (ESpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (s, 3H), 1.70 (br. s, 2H), 1.83 - 1.99 (m, 2H), 2.54 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.20 - 3.35 (m, 2H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.30 (s, 2H), 6.08 - 6.42 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.62 (d, 1H).

20

**Beispiel 4**

*ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



- 5 431 mg (0.59 mmol) *ent*-Benzyl-1-[(6-chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-4,4-difluor-2-methylbutan-2-yl}carbamat Trifluoracetat (Enantiomer B) aus Beispiel 34A wurden in 15.1 ml Ethanol gelöst, mit 19 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 75 min bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wurde über einen Millipore-Filter filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
- 10 Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und lyophilisiert. Es wurden 90 mg der Zielverbindung (34% d. Th.) erhalten.
- 15

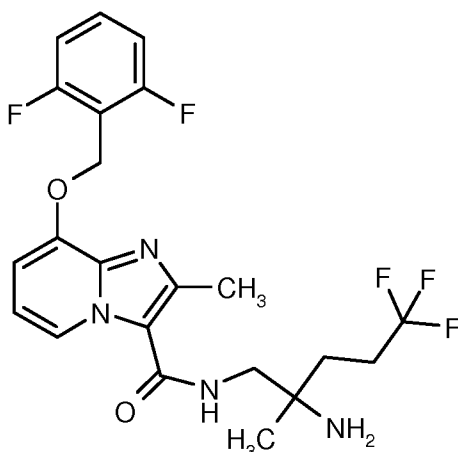
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.60$  min

MS (ESpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (s, 3H), 1.70 (br. s, 2H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.22 - 3.32 (m, 2H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.30 (s, 2H), 6.10 - 6.38 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.62 (d, 1H).
- 20

**Beispiel 5**

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A)



- 5 85 mg (0.11 mmol, Reinheit 88%) *ent*-Benzyl-{1-[(8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl}carbamate  
 Trifluoressigsäure (Enantiomer A) aus Beispiel 35A wurden in 2.7 ml Ethanol gelöst, mit 3.5 mg  
 Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 1.5 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die  
 Reaktionslösung wurde über einen Millipore-Filter filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat  
 10 eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel:  
 Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt  
 und eingeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol  
 aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung  
 gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
 15 organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und lyophilisiert. Es  
 wurden 95 mg der Zielverbindung (95% d. Th.; Reinheit 93%) erhalten.

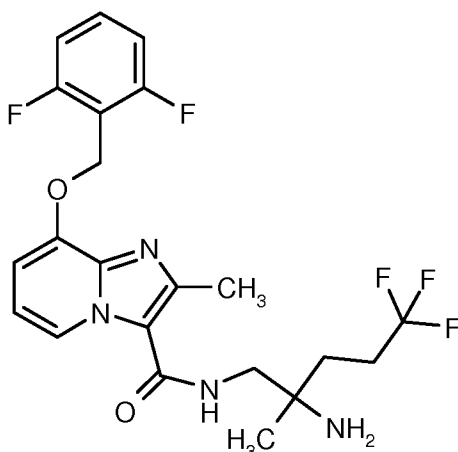
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.63$  min

MS (ESpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.61 (br. s, 2H), 2.24  
 - 2.48 (m, 2H), 2.55 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.18 - 3.31 (m, 2H, z. T. überlagert  
 mit Lösungsmittelpeak), 5.31 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.64  
 (m, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 8.59 (d, 1H).

**Beispiel 6**

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



- 5 150 mg (0.21 mmol) *ent*-Benzyl-1-[(8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonylamino]-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl]carbamate (Enantiomer B) aus Beispiel 36A wurden in 5.2 ml Ethanol gelöst, mit 32  $\mu$ l (0.42 mmol) TFA und 7 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 5.5 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wurde über einen Millipore-Filter filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der
- 10 Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten
- 15 organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und lyophilisiert. Es wurden 95 mg der Zielverbindung (98% d. Th.) erhalten.

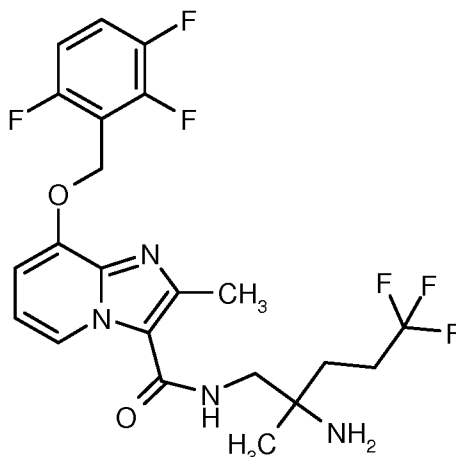
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.66$  min

MS (ESpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.03 (s, 3H), 1.47 - 1.58 (m, 2H), 1.69 (br. s, 2H), 2.25 - 2.48 (m, 2H), 2.55 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelpeak), 3.18 - 3.31 (m, 2H, z. T. überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.31 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 8.60 (d, 1H).

**Beispiel 7**

*ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B)



294 mg (0.34 mmol, Reinheit 94%) *ent*-Benzyl-{1-[(6-brom-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)carbonyl)amino]-5,5,5-trifluor-2-methylpentan-2-yl}carbamate Trifluoacetat (Enantiomer B) aus Beispiel 41A wurden in 36 ml Ethanol gelöst, mit 78  $\mu$ l (1.02 mmol) TFA und 11 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 6 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wurde über einen Millipore-Filter filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt  
 5 (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit wenig gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat  
 10 getrocknet, filtriert, eingengt und lyophilisiert. Es wurden 138 mg der Zielverbindung (82% d. Th.; Reinheit 98%) erhalten.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.64$  min

MS (ESpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (s, 3H), 1.47 - 1.70 (m, 4H), 2.21 - 2.48 (m, 2H),  
 20 2.56 (s, 3H), 3.18 - 3.30 (m, 2H, z. T. überlagert mit Lösungsmittelpeak), 5.36 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 1H), 8.60 (d, 1H).

**B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit**

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

ATP	Adenosintriphosphat
Brij35	Polyoxyethylen(23)laurylether
BSA	Rinderserumalbumin
DTT	Dithiothreitol
TEA	Triethanolamin

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays  
5 gezeigt werden:

**B-1. Vermessung von sGC Enzymaktivität mittels PPI Nachweis**

Lösliche Guanylylcyclase (sGC) setzt unter Stimulation GTP zu cGMP und Pyrophosphat (PPi)  
um. PPI wird mit Hilfe des in WO 2008/061626 beschriebenen Verfahrens nachgewiesen. Das im  
Test entstehende Signal nimmt mit fortschreitender Umsetzung zu und dient als Maß für die sGC-  
10 Enzymaktivität. Mit Hilfe einer PPI Referenzkurve kann das Enzym in bekannter Weise  
charakterisiert werden, z.B. hinsichtlich Umsatzrate, Stimulierbarkeit oder Michaelis Konstante.

Durchführung des Tests

Zur Durchführung des Tests wurden 29 µL Enzymlösung (0-10 nM lösliche Guanylylcyclase  
(hergestellt nach Hönicka et al., Journal of Molecular Medicine 77(1999)14-23), in 50 mM TEA, 2  
15 mM Magnesiumchlorid, 0.1% BSA (FraktionV), 0.005% Brij 35, pH 7.5) in die Mikroplatte  
vorgelegt und 1 µL der Stimulatorlösung (0-10 µM 3-Morpholinosydnonimine, SIN-1, Merck in  
DMSO) hinzugegeben. Es wurde 10 min bei RT inkubiert. Anschließend wurden 20 µl  
Detektionsmix (1,2 nM Firefly Luciferase (Photinus pyralis Luziferase, Promega), 29 µM  
Dehydro-Luziferin (hergestellt nach Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72 (1957) 358),  
20 122 µM Luziferin (Promega), 153 µM ATP (Sigma) und 0,4 mM DTT (Sigma) in 50 mM TEA, 2  
mM Magnesiumchlorid, 0.1% BSA (Fraktion V), 0.005% Brij 35, pH 7,5) zugegeben. Die  
Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 20 µl Substratlösung (1.25 mM Guanodin-5'-triphosphat  
(Sigma) in 50 mM TEA, 2 mM Magnesiumchlorid, 0.1% BSA (Fraktion V), 0.005% Brij 35, pH  
7.5) gestartet und kontinuierlich luminometrisch vermessen.

**B-2. Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinie**

Die zelluläre Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird an einer rekombinanten Guanylatcyclase-Reporterzelllinie, wie in F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* **339**, 104-112 (2005) beschrieben, bestimmt.

- 5 Repräsentative MEC-Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben (zum Teil als Mittelwerte aus Einzelbestimmungen):

Tabelle A:

Beispiel	MEC [ $\mu\text{M}$ ]
1	0.3
2	0.3
3	0.3
4	0.3

Beispiel	MEC [ $\mu\text{M}$ ]
5	0.1
6	0.03
7	0.09

10 **B-3. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro***

- Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1.5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, Carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht (jeweils mM): Natriumchlorid: 119; Kaliumchlorid: 4.8; Calciumchlorid-Dihydrat: 1; Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1.4; Kaliumdihydrogenphosphat: 1.2; Natriumhydrogencarbonat: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren
- 20 Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren ( $\text{IC}_{50}$ -Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5  $\mu\text{l}$ , der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

**B-4. Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral  
5 mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht (Stasch et al. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

**B-5. Radiotelemetrische Blutdruckmessung an wachen, spontan hypertensiven Ratten**

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA  
10 eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)

Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix ) mit  
einem

15 Datenakquisitionscomputer verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen spontan hypertensiven Ratten (SHR Okamoto) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. SHR/NCrl von Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 wurden aus männlichen Wistar Kyoto Ratten mit stark erhöhtem Blutdruck und weiblichen mit leicht erhöhtem Blutdruck gekreuzt und in der F13 an die U.S. National Institutes of Health abgegeben.  
20

Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten.  
25 Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbelichtung um 6:00 Uhr morgens und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

Die eingesetzten Telemetriesender TA11 PA – C40 werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar.

- 5 Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p. ) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD<sup>TM</sup>, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der
- 10 Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

#### Substanzen und Lösungen

- 15 Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6 ) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0.5% iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

#### Versuchsablauf

- 20 Die vorhandene Telemetrie – Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registriert (VJahr Monat Tag).

Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI ).

- 25 Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest<sup>TM</sup> A.R.T. for WINDOWS, DSI ) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen

- 30 Systolischer Blutdruck (SBP)

Diastolischer Blutdruck (DBP)

Arterieller Mitteldruck (MAP)

Herzfrequenz (HR)

Aktivität (ACT)

- 5 Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.

- 10 Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

Auswertung

- 15 Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation angenommen, so dass der selektierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

- 20 Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.

Literatur:

- 25 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.
- 30

**B-6. Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe**

Die pharmakokinetischen Parameter der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in männlichen CD-1-Mäusen, männlichen Wistar-Ratten und weiblichen Beagle-Hunden bestimmt. Die intravenöse Gabe erfolgt bei Mäusen und Ratten mittels einer speziesspezifischen Plasma/DMSO-Formulierung und bei Hunden mittels einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung. Die orale Gabe der gelösten Substanz mittels Schlundsonde wird in allen Spezies basierend auf einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung durchgeführt. Den Ratten wird zur vereinfachten Blutabnahme vor der Substanzgabe ein Silikonkatheter in die rechte *Vena jugularis externa* gelegt. Die Operation erfolgt mindestens einen Tag vor dem Versuch unter Isofluran-Narkose und unter Gabe eines Analgetikums (Atropin/Rimadyl (3/1) 0.1 mL s.c.). Die Blutabnahme (in der Regel mehr als 10 Zeitpunkte) erfolgt in einem Zeitfenster, welches terminale Zeitpunkte von mindestens 24 bis maximal 72 Stunden nach Substanzgabe beinhaltet. Das Blut wird bei der Entnahme in heparinisierte Röhrchen geleitet. So dann wird mittels Zentrifugation das Blutplasma gewonnen und gegebenenfalls bis zur weiteren Bearbeitung bei -20°C gelagert.

Den Proben der erfindungsgemäßen Verbindungen, Kalibrierproben und Qualifier wird ein interner Standard zugesetzt (dies kann auch eine chemisch nicht verwandte Substanz sein) und es folgt eine Proteinfällung mittels Acetonitril im Überschuss. Nach Zugabe einer Puffer-Lösung, die an die LC-Bedingungen angepasst ist, und folgendem Vortexen wird bei 1000 g zentrifugiert. Der Überstand wird mittels LC-MS/MS unter Verwendung von C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen vermessen. Die Quantifizierung der Substanzen erfolgt anhand der Peakhöhen oder -flächen aus extrahierten Ionenchromatogrammen spezifischer selected ion monitoring-Experimente.

Aus den ermittelten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen wie AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  (terminale Halbwertszeit), F (Bioverfügbarkeit), MRT (Mean Residence Time) und CL (Clearance) mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

Da die Substanzquantifizierung in Plasma durchgeführt wird, muss die Blut/Plasma-Verteilung der Substanz bestimmt werden, um die pharmakokinetischen Parameter entsprechend anpassen zu können. Dazu wird eine definierte Menge Substanz in heparinisiertem Vollblut der entsprechenden Spezies für 20 min im Taumelrollenmischer inkubiert. Nach Zentrifugation bei 1000g wird die Konzentration im Plasma gemessen (mittels LC-MS/MS; s.o.) und durch Quotientenbildung der  $C_{Blut}/C_{Plasma}$ -Wert ermittelt.

**B-7. Metabolismus-Untersuchung**

Zur Bestimmung des Metabolismus-Profiles der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese mit rekombinanten humanen Cytochrom P450 (CYP) Enzymen, Lebermikrosomen oder mit primären frischen Hepatozyten verschiedener Tierspezies (z.B. Ratte, Hund) als auch humanen Ursprungs inkubiert, um Informationen über einen möglichst kompletten hepatischen Phase I- und Phase II-Metabolismus sowie über die am Metabolismus beteiligten Enzyme zu erhalten und zu vergleichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einer Konzentration von etwa 0.1-10  $\mu\text{M}$  inkubiert. Dazu wurden Stammlösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Konzentration von 0.01-1 mM in Acetonitril hergestellt, und dann mit einer 1:100 Verdünnung in den Inkubationsansatz pipettiert. Die Lebermikrosomen und rekombinanten Enzyme wurden in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7.4 mit und ohne NADPH-generierendem System, bestehend aus 1 mM NADP<sup>+</sup>, 10 mM Glucose-6-phosphat und 1 Unit Glucose-6-phosphat Dehydrogenase, bei 37°C inkubiert. Primäre Hepatozyten wurden in Suspension in Williams E Medium ebenfalls bei 37°C inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 0 - 4h wurden die Inkubationsansätze mit Acetonitril abgestoppt (Endkonzentration ca. 30%) und das Protein bei ca. 15000 x g abzentrifugiert. Die so abgestoppten Proben wurden entweder direkt analysiert oder bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

Die Analyse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie mit Ultraviolett- und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-UV-MS/MS). Dazu werden die Überstände der Inkubationsproben mit geeigneten C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen aus Acetonitril und 10 mM wässriger Ammoniumformiat-Lösung oder 0.05 % Ameisensäure chromatographiert. Die UV-Chromatogramme in Verbindung mit massenspektrometrischen Daten dienen zur Identifizierung, Strukturaufklärung und quantitativen Abschätzung der Metabolite, und der quantitativen metabolischen Abnahme der erfindungsgemäßen Verbindung in den Inkubationsansätzen.

**B-8. Caco-2 Permeabilitäts-Test**

Die Permeabilität einer Testsubstanz wurde mit Hilfe der Caco-2 Zelllinie, einem etablierten *in vitro* Modell für Permeabilitätsvorhersagen an der gastrointestinalen Barriere, bestimmt (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885). Die Caco-2 Zellen (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Deutschland) wurden in 24-Well Platen mit Einsatz ausgesät und 14 bis 16 Tage kultiviert. Für die Permeabilitätsstudien wurde die Testsubstanz in DMSO gelöst

und mit Transportpuffer (Hanks Buffered Salt Solution, Gibco/Invitrogen, mit 19.9 mM Glukose und 9.8 mM HEPES) auf die finale Testkonzentration verdünnt. Um die Permeabilität von apikal nach basolateral ( $P_{appA-B}$ ) der Testsubstanz zu bestimmen, wurde die Lösung mit der Testsubstanz auf die apikale Seite des Caco-2 Zellmonolayers gegeben und Transportpuffer auf die basolaterale Seite. Um die Permeabilität von basolateral nach apikal ( $P_{appB-A}$ ) der Testsubstanz zu bestimmen, wurde die Lösung mit der Testsubstanz auf die basolaterale Seite des Caco-2 Zellmonolayers gegeben und Transportpuffer auf die apikale Seite. Zu Beginn des Experiments wurden Proben aus dem jeweiligen Donor-Kompartiment genommen, um die Massenbilanz sicher zu stellen. Nach einer Inkubation von zwei Stunden bei 37° C wurden Proben aus beiden Kompartimenten genommen. Die Proben wurden mittels LC-MS/MS analysiert und die apparenten Permeabilitätskoeffizienten ( $P_{app}$ ) berechnet. Die Permeabilität von Lucifer Yellow wurde für jeden Zellmonolayer bestimmt, um die Integrität der Zellschicht sicher zu stellen. Die Permeabilität von Atenolol (Marker für niedrige Permeabilität) und Sulfasalazin (Marker für aktive Exkretion) wurde in jedem Testlauf als Qualitätskontrolle mitbestimmt.

#### 15 **B-9. hERG Kaliumstrom Assay**

Der sogenannte hERG (human ether-a-go-go related gene) Kaliumstrom trägt wesentlich zur Repolarisierung des humanen kardialen Aktionspotentials bei (Scheel et al., 2011). Eine Inhibition dieses Stroms durch Pharmaka kann in seltenen Fällen potentiell letale Herzrhythmusstörungen zur Folge haben, und wird deshalb frühzeitig während der Arzneimittelentwicklung untersucht.

Der hier verwendete funktionelle hERG Assay basiert auf einer rekombinanten HEK293 Zell-Linie, die das KCNH2(HERG)-Gen stabil exprimiert (Zhou et al., 1998). Diese Zellen werden mittels der "whole-cell voltage-clamp" Technik (Hamill et al., 1981) in einem automatisierten System (Patchliner™; Nanion, München, D) untersucht, welches die Membranspannung kontrolliert und den hERG Kalium-Strom bei Zimmertemperatur misst. Die PatchControlHT™ Software (Nanion) steuert Patchliner System, Datenerfassung und Datenanalyse. Die Spannungskontrolle erfolgt durch 2 EPC-10 quadro Verstärker unter Kontrolle der PatchMasterPro™ Software (beide: HEKA Elektronik, Lambrecht, D). NPC-16 Chips mit mittlerem Widerstand (~2 MΩ; Nanion) dienen als planares Substrat für die Voltage-Clamp Experimente.

NPC-16 Chips werden mit intra- und extrazellulärer Lösung (vgl. Himmel, 2007) sowie mit Zellsuspension befüllt. Nach Bildung eines Giga-Ohm-Seals und Herstellen des Ganzzell-Modus (einschliesslich mehrerer automatisierter Qualitätskontrollschritte) wird die Zellmembran auf das Haltepotential -80 mV geklemmt. Das nachfolgende Spannungsklemm-Protokoll ändert die Kommandospannung auf +20 mV (Dauer 1000 ms), -120 mV (Dauer 500 ms), und zurück zum Haltepotential -80 mV; dies wird alle 12 s wiederholt. Nach einer initialen Stabilisierungsphase

(ca 5-6 Minuten) wird Testsubstanzlösung in aufsteigenden Konzentrationen (z.B. 0.1, 1, und 10  $\mu\text{mol/L}$ ) zupipettiert (Exposition ca 5-6 Minuten pro Konzentration), gefolgt von mehreren Auswaschschritten.

Die Amplitude des einwärtsgerichteten "Tail"-Stroms, der durch eine Potentialänderung von +20 mV auf -120 mV erzeugt wird, dient zur Quantifizierung des hERG Kaliumstroms, und wird als Funktion der Zeit dargestellt (IgorPro™ Software). Die Stromamplitude am Ende verschiedener Zeitabschnitte (z.B. Stabilisierungsphase vor Testsubstanz, erste/zweite/dritte Konzentration Testsubstanz) dient zur Erstellung einer Konzentrations-Wirkungs-Kurve, aus der die halbmaximale Hemmkonzentration  $\text{IC}_{50}$  der Testsubstanz errechnet wird.

10

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pfluegers Arch* 1981; 391:85-100.

15

Himmel HM. Suitability of commonly used excipients for electrophysiological in-vitro safety pharmacology assessment of effects on hERG potassium current and on rabbit Purkinje fiber action potential. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56:145-158.

Scheel O, Himmel H, Rascher-Eggstein G, Knott T. Introduction of a modular automated voltage-clamp platform and its correlation with manual human ether-a-go-go related gene voltage-clamp data. *Assay Drug Dev Technol* 2011; 9:600-607.

20

Zhou ZF, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, January CT. Properties of hERG channels stably expressed in HEK293 cells studied at physiological temperature. *Biophys J* 1998; 74:230-241.

## 25 C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

### Tablette:

#### Zusammensetzung:

30 100 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.

**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:

- 10 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

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

Herstellung:

- 15 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 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:**

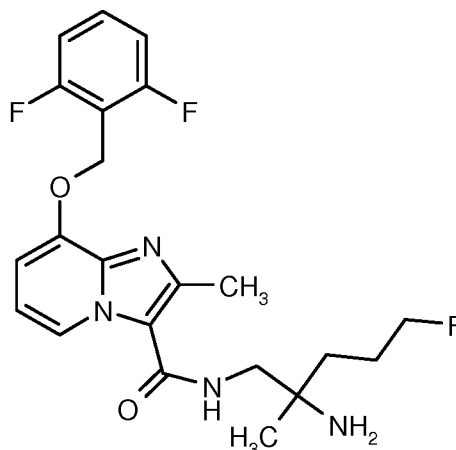
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**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 erhaltene Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

**Patentansprüche**

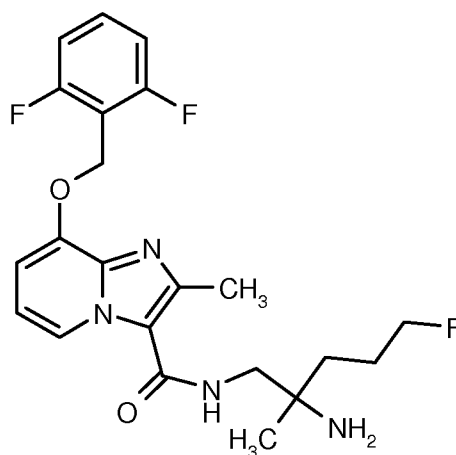
1. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel



5

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

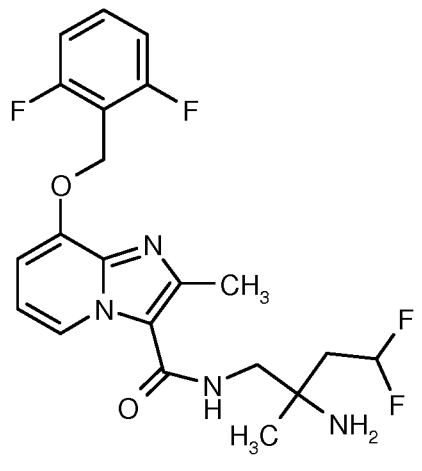
2. Verbindung mit dem systematischen Name *ent*-N-(2-Amino-5-fluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



10

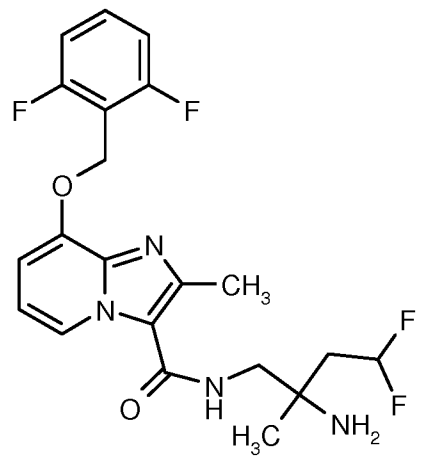
sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

3. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel



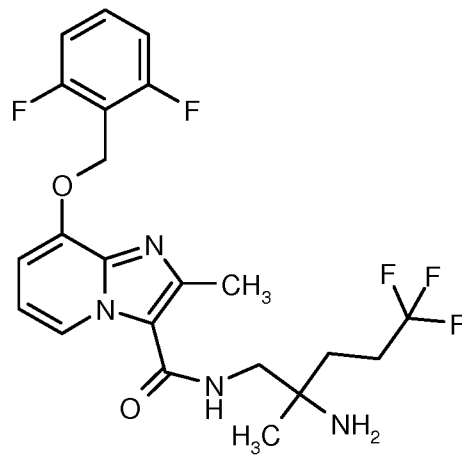
sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

4. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-4,4-difluor-2-methylbutyl)-8-[(2,6-difluorobenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel
- 5



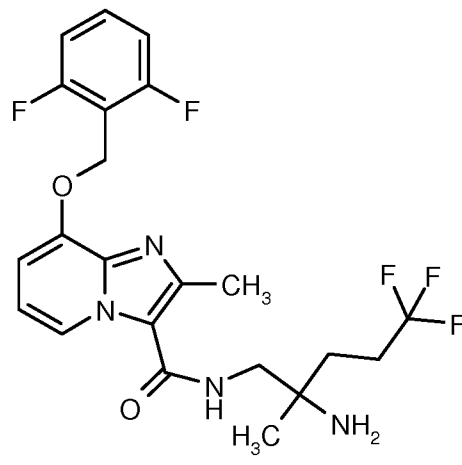
sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

5. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorobenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer A) und der Strukturformel
- 10



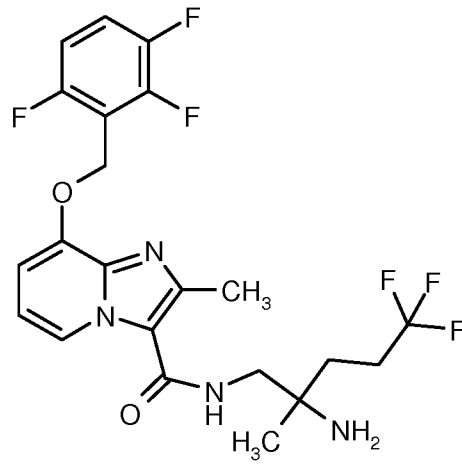
sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

6. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

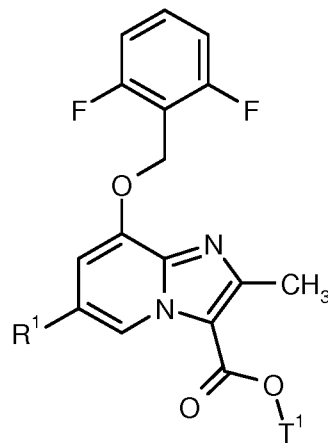
7. Verbindung mit dem systematischen Namen *ent*-N-(2-Amino-5,5,5-trifluor-2-methylpentyl)-2-methyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid (Enantiomer B) und der Strukturformel



sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 [A] eine Verbindung der Formel (I)



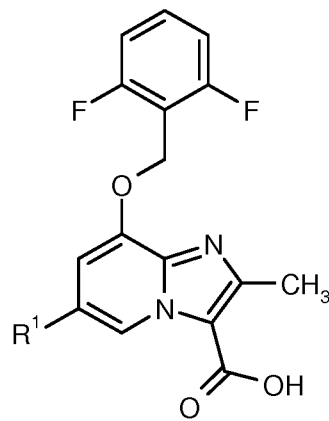
(I),

in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

10 T<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base oder Säure zu einer Carbonsäure der Formel (II)

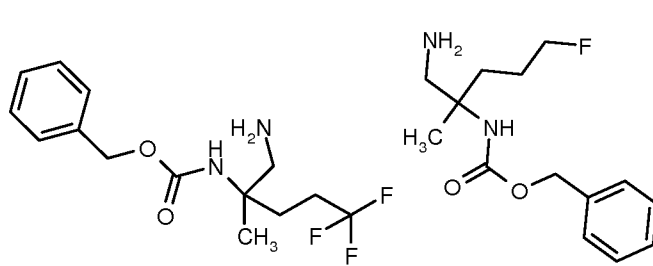


(II),

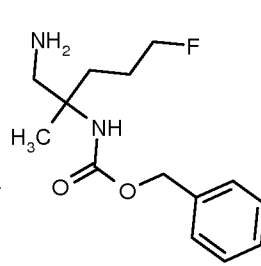
in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

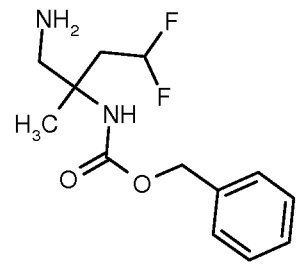
- 5 umsetzt, und diese in der Folge in einen inerten Lösungsmittel unter Amidkupplungsbedingungen mit einem Amin, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus,



(III-A),

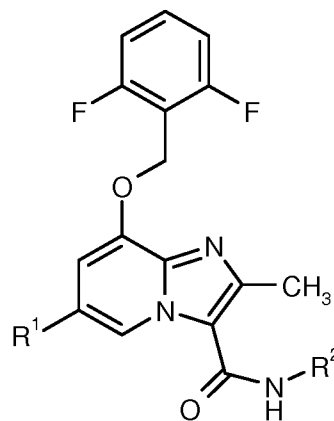


(III-B),



(III-C),

zu Verbindungen der Formel (IV)

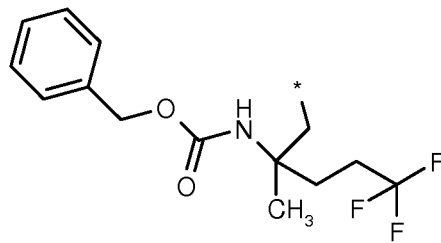


(IV),

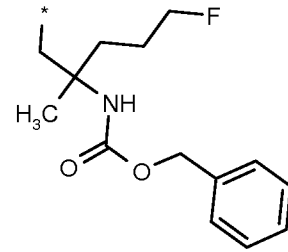
in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor steht,

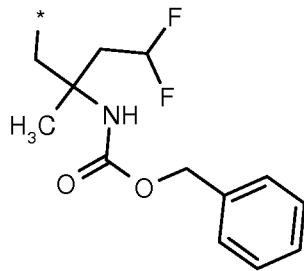
und

5 R<sup>2</sup> für (IV-A), (IV-B) oder (IV-C)

(IV-A),



(IV-B),



(IV-C),

10 steht, wobei \* für die Anknüpfstelle an das Stickstoff-Atom steht,

umsetzt,

und wenn R<sup>1</sup> für Chlor steht,

diese in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators hydriert,

15 und die resultierenden Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

und die resultierenden Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

- 5 9. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 10. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäß-erkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
- 11 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 15 12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel ver-ändernden Mitteln.
- 20 13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäß-erkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.
- 25 14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäß-erkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 11 bis 13 definiert.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/059274
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
INV. C07D471/04	A61K31/437	A61P9/00		
A61P9/10	A61P9/12	A61P7/00		
ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
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, WPI Data, CHEM ABS Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	EP 2 716 642 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 9 April 2014 (2014-04-09) cited in the application page 2, paragraph [0001] page 137; compound 771 claims 1,16-18  -----	1-14		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <span style="margin-left: 100px;"><input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</span>				
* Special categories of cited documents : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report			
20 July 2015	29/07/2015			
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  Cortés, José			

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2015/059274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2716642	A1	09-04-2014	
		AR 086589 A1	08-01-2014
		CA 2836202 A1	06-12-2012
		CN 103608347 A	26-02-2014
		EA 201391769 A1	30-04-2014
		EP 2716642 A1	09-04-2014
		JP WO2012165399 A1	23-02-2015
		KR 20140040774 A	03-04-2014
		TW 201311685 A	16-03-2013
		US 2014088080 A1	27-03-2014
		WO 2012165399 A1	06-12-2012
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/059274

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D471/04    A61K31/437    A61P9/00    A61P9/02    A61P9/04 A61P9/10    A61P9/12    A61P7/00    A61P7/02		
ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D		
Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 2 716 642 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 9. April 2014 (2014-04-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Absatz [0001] Seite 137; Verbindung 771 Ansprüche 1,16-18 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> 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
20. Juli 2015		29/07/2015
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  Cortés, José

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/059274

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 2716642	A1	09-04-2014	AR 086589 A1	08-01-2014
			CA 2836202 A1	06-12-2012
			CN 103608347 A	26-02-2014
			EA 201391769 A1	30-04-2014
			EP 2716642 A1	09-04-2014
			JP WO2012165399 A1	23-02-2015
			KR 20140040774 A	03-04-2014
			TW 201311685 A	16-03-2013
			US 2014088080 A1	27-03-2014
			WO 2012165399 A1	06-12-2012
-----				