(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
24. September 2015 (24.09.2015)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/140254 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 9/08* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/055796

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2015 (19.03.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
14161143.4 21. März 2014 (21.03.2014) EP

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

(72) Erfinder: **VAKALOPOULOS, Alexandros**; Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden (DE). **VALOT, Gaelle**; Hainstrasse 110, 42109 Wuppertal (DE). **LINDNER, Niels**; Bodelschwinghweg 4, 42115 Wuppertal (DE). **FOLLMANN, Markus**; Rosmarinweg 28, 50859 Köln (DE). **WUNDER, Frank**; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE). **STASCH, Johannes-Peter**; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **MARQUARDT, Tobias**; Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal (DE). **REDLICH, Gorden**; Schadowstraße 50, 44799 Bochum (DE). **DIETZ, Lisa**; Kruppstr. 130, 42113 Wuppertal (DE). **LI, Volkhart Min-Jian**; Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert (DE).

(74) Anwalt: **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)*

WO 2015/140254 A1

(54) **Title**: SUBSTITUTED IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINECARBOXAMIDES AND THEIR USE

(54) **Bezeichnung** : SUBSTITUIERTE IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINCARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) **Abstract**: The invention relates to novel substituted imidazo[1,2-a]pyridino-3-carboxamides, to methods for their production, their use alone or in combination for the treatment and/or prophylaxis of diseases, and their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 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.

Substituierte Imidazo[1,2-a]pyridincarboxamide und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 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.

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 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 höchstwahrscheinlich 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 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 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.

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

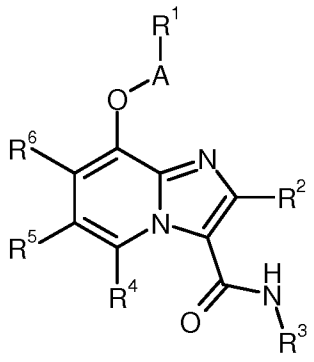
Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriff am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

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-hexafluorphosphat [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], Isoliquiritigenin [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 der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

A für CH_2, CD_2 oder $CH(CH_3)$ steht,

R^1 für $(C_4\text{-}C_6)$-Alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl steht,

wobei $(C_4\text{-}C_6)$-Alkyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

wobei (C_3-C_7)-Cycloalkyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

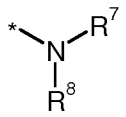
und

wobei Phenyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

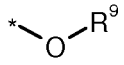
wobei Pyridyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Monofluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfanyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminosulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Halogen und Cyano substituiert sein können,

worin (C_3-C_7)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Amino, Oxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy und (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

worin 5- oder 10-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

worin (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

R^8 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Aza-Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Oxo und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^9 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$, Phenyl, Naphthyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Halogen oder Cyano substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedriger Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedriger Aza-Heterocyclus mit Phenyl substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, (C_2-C_4)-Alkinyl, Difluormethoxy,

Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

R^6 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen steht,

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

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

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden 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.

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.

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 Diastereomeren lassen sich die stereoisomer 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.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^{2}H (Deuterium), ^{3}H (Tritium), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I und ^{131}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}H- oder ^{14}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 Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl.

Carbocyclus bzw Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus mit der jeweils angegeben Anzahl an Ring-Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Doppelbindungen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Indanyl, Tetralinyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Alkinyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkinylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-1-in-1-yl, n-Prop-2-in-1-yl, n-But-2-in-1-yl und n-But-3-in-1-yl.

Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten divalenten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylen, 1,2-Ethylen, Ethan-1,1-diyl, 1,3-Propylen, Propan-1,1-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, 1,4-Butylen, Butan-1,2-diyl, Butan-1,3-diyl und Butan-2,3-diyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy und tert.-Butoxy.

Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für eine Thio-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio und *tert.*-Butylthio.

Alkylsulfanyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfanylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seinen genannt: Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl, n-Propylsulfanyl, iso-Propylsulfanyl, n-Butylsulfanyl und tert.-Butylsulfanyl.

Alkylsulfonyl steht in Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Sulfonylgruppe gebunden ist. Beispielhaft und vorzugsweise seinen genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, iso-Propylsulfonyl, n-Butylsulfonyl und tert.-Butylsulfonyl.

Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino.

Ein 4- bis 7-gliedriger Aza-Heterocyclus bzw. 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein Stickstoffatom enthält und darüberhinaus ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO oder SO_2 enthalten kann und über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxothiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl und Hexahydro-1,4-diazepinyl.

Ein 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus bzw. 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Thiolanyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Morpholinyl, Thio-

morpholinyl, Hexahydroazepinyl und Hexahydro-1,4-diazepinyl. Bevorzugt sind Azetidinyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 bis 10 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Phthalazinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl.

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

Ein Oxo-Substituent steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoff- oder Schwefelatom gebunden ist.

In der Formel der Gruppe, für die R^3 bzw. R^1 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem das Zeichen * und # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das R^3 bzw. R^1 gebunden ist.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

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 sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I),

in welcher

A für CH_2 oder $CH(CH_3)$ steht,

R^1 für $(C_4$-$C_6)$-Alkyl, $(C_4$-$C_6)$-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl steht,

wobei $(C_4$-$C_6)$-Alkyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

wobei $(C_4$-$C_6)$-Cycloalkyl mit 1 bis 4 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

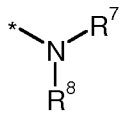
und

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Cyclopropyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

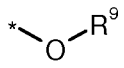
wobei Pyridyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

R^2 für Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Cyclopropyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, $(C_1$-$C_{10})$-Alkyl, $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, $(C_1$-$C_3)$-Alkylcarbonyl, $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Halogen und Cyano substituiert sein können,

worin (C_3-C_6)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Amino und Oxo substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Brom, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Trifluormethoxy und Phenoxy substituiert sein können,

worin 5- oder 10-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

worin (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl mit Trifluormethyl, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl oder Oxo substituiert sein kann,

R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Aza-Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Oxo, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

worin Methyl und Ethyl mit Hydroxy substituiert sein können,

R^9 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit Phenyl substituiert sein können,

worin Phenyl mit Fluor, Chlor oder Cyano substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy und Methyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Ethinyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

R^6 für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

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

A für CH_2 steht,

R^1 für 3-Methylbutyl steht,

wobei 3-Methylbutyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

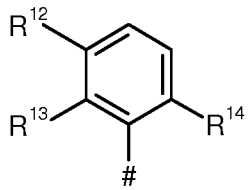
oder

für Cyclobutyl oder Cyclohexyl steht,

wobei Cyclobutyl und Cyclohexyl mit 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

oder

für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

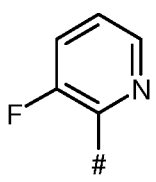
und

R^{12} für Wasserstoff, Cyclopropyl, Methoxy oder Fluor steht,

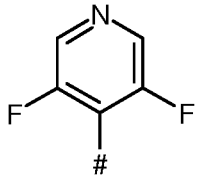
R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

oder

für eine Pyridyl-Gruppe der Formel



oder

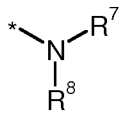


steht, wobei

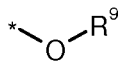
\# für die Anknüpfstelle an A steht,

R^2 für Methyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino und Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl und Cyclohexyl mit Hydroxy substituiert sein können,

worin Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit

1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Oxo substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy und Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl mit Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Pyrrolidin-3-yl, Morpholin und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin Pyrrolidin-3-yl und Morpholin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl oder Oxo substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperidinyl-Ring, einen Piperazinyl-Ring, einen Morpholinyl-Ring oder einen Azepan-1-yl bilden,

worin der Piperidinyl-Ring, der Piperazinyl-Ring, der Morpholinyl-Ring oder der Azepan-1-yl mit Oxo, Methyl oder Ethyl substituiert sein können,

worin Methyl und Ethyl mit Hydroxy substituiert sein können,

R^9 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit Phenyl substituiert sein können,

worin Phenyl mit Chlor substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

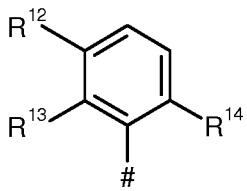
R^6 für Wasserstoff steht,

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

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

A für CH_2 steht,

R^1 für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

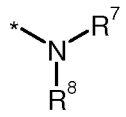
und

R^{12} für Wasserstoff steht,

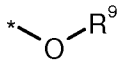
R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

R^2 für Methyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-1-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit Trifluormethyl, Ethoxycarbonyl, Amino oder Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

worin Pyrrolidin-1-yl, 1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit Methyl, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy oder Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin Methylcarbonyl und Ethylcarbonyl mit Dimethylamino oder Methoxy substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperidinyl-Ring, einen Piperazinyl-Ring, einen Morpholinyl-Ring oder einen Azepan-1-yl bilden,

worin Piperazinyl-Ring mit Ethyl substituiert ist,

worin Ethyl mit Hydroxy substituiert ist,

R^9 für Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Methylbutyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin Methyl, Ethyl, Propyl und 2-Methylbutyl mit Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, $-(C=O)NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert ist,

worin

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Phenyl substituiert ist,

worin Phenyl mit Chlor substituiert ist,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert ist,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für CH_2 steht,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für 3-Methylbutyl steht,

wobei 3-Methylbutyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

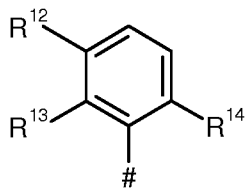
oder

für Cyclobutyl oder Cyclohexyl steht,

wobei Cyclobutyl und Cyclohexyl mit 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

oder

für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

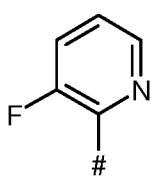
und

R^{12} für Wasserstoff, Cyclopropyl, Methoxy oder Fluor steht,

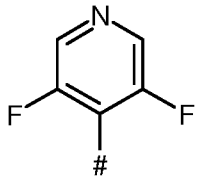
R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

oder

für eine Pyridyl-Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für 3-Methylbutyl steht,

wobei 3-Methylbutyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Cyclobutyl oder Cyclohexyl steht,

wobei Cyclobutyl und Cyclohexyl mit 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

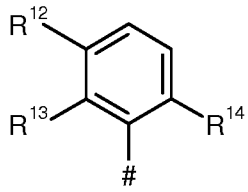
R^1 für Cyclohexyl steht,

wobei Cyclohexyl mit 2 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

und

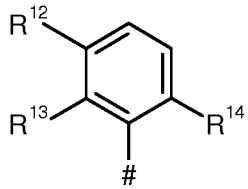
R^{12} für Wasserstoff, Cyclopropyl, Methoxy oder Fluor steht,

R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

und

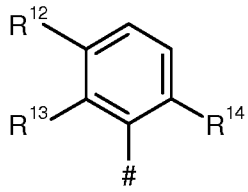
R^{12} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

und

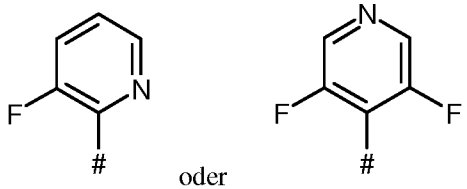
R^{12} für Wasserstoff steht,

R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Pyridyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

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

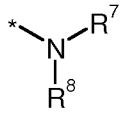
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für Methyl steht,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino und Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl und Cyclohexyl mit Hydroxy substituiert sein können,

worin Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Hydroxy, Amino und Oxo substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy und Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl mit Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Pyrrolidin-3-yl, Morpholin und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

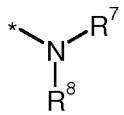
worin Pyrrolidin-3-yl und Morpholin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl oder Oxo substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-1-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit Trifluormethyl, Ethoxycarbonyl, Amino oder Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

worin Pyrrolidin-1-yl, 1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit Methyl, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy oder Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1

oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin Methylcarbonyl und Ethylcarbonyl mit Dimethylamino oder Methoxy substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperidinyl-Ring, einen Piperazinyl-Ring, einen Morpholinyl-Ring oder einen Azepan-1-yl bilden,

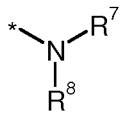
worin Piperazinyl-Ring mit Ethyl substituiert ist,

worin Ethyl mit Hydroxy substituiert ist,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

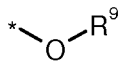
R^7 für (C_1-C_{10})-Alkyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino und Phenyl substituiert sein kann,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^9 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit Phenyl substituiert sein können,

worin Phenyl mit Chlor substituiert sein kann,

oder

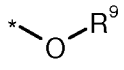
R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert sein kann,

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

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^9 für Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Methylbutyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin Methyl, Ethyl, Propyl und 2-Methylbutyl mit Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert ist,

worin

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Phenyl substituiert ist,

worin Phenyl mit Chlor substituiert ist,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert ist,

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

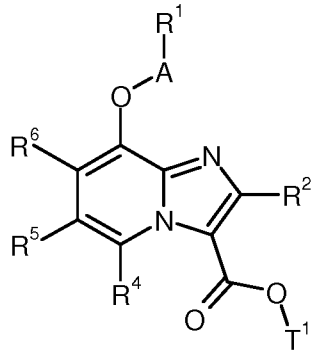
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

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 der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)

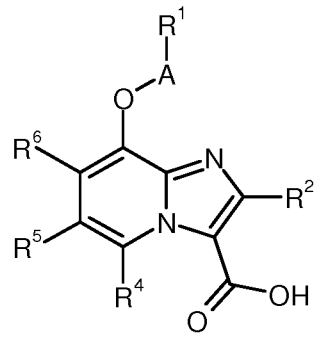


(II),

in welcher A, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T^1 für (C_1-C_4)-Alkyl oder Benzyl steht,

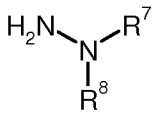
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base oder Säure zu einer Carbonsäure der Formel (III)



(III),

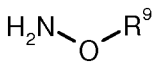
in welcher A, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese in der Folge in einen inerten Lösungsmittel unter Amidkupplungsbedingungen mit einem Hydrazin der Formel (IV-A) oder einem Hydroxylamin der Formel (IV-B)



(IV-A)

oder



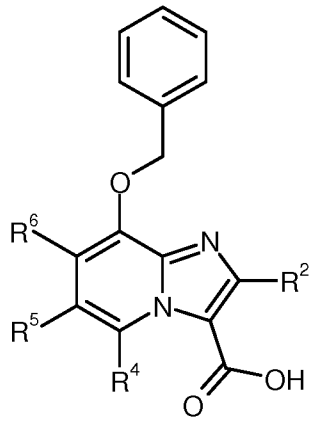
(IV-B)

in welchen R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

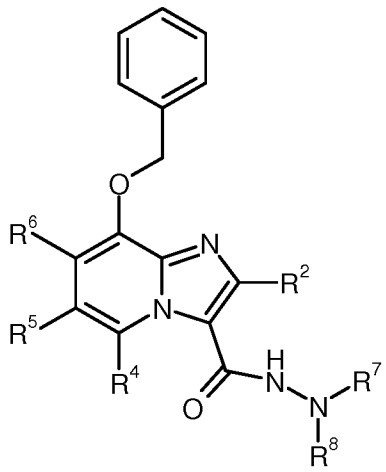
[B] eine Verbindung der Formel (III-B)



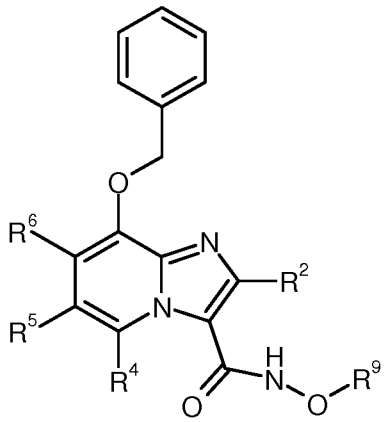
(III-B),

in welcher R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel unter Amidkupplungsbedingungen mit einem einem Hydrazin der Formel (IV-A) oder einem Hydroxylamin der Formel (IV-B) zu einer Verbindung der Formel (I-A) und (I-B),



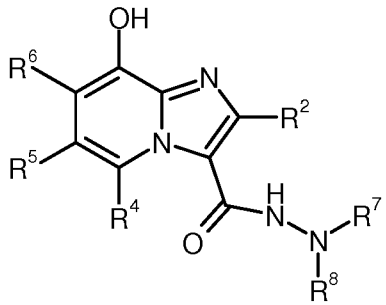
(I-A)



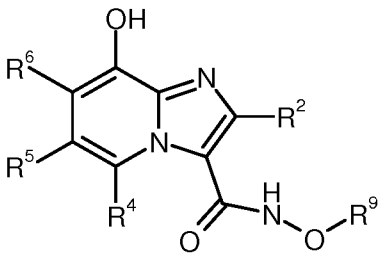
(I-B)

in welcher R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, von dieser im Folgenden nach den dem Fachmann bekannten Methoden die Benzylgruppe abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (V-A) oder (V-B)



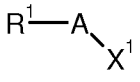
(V-A)



(V-B)

in welcher R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

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



(VI),

in welcher A und R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, steht,

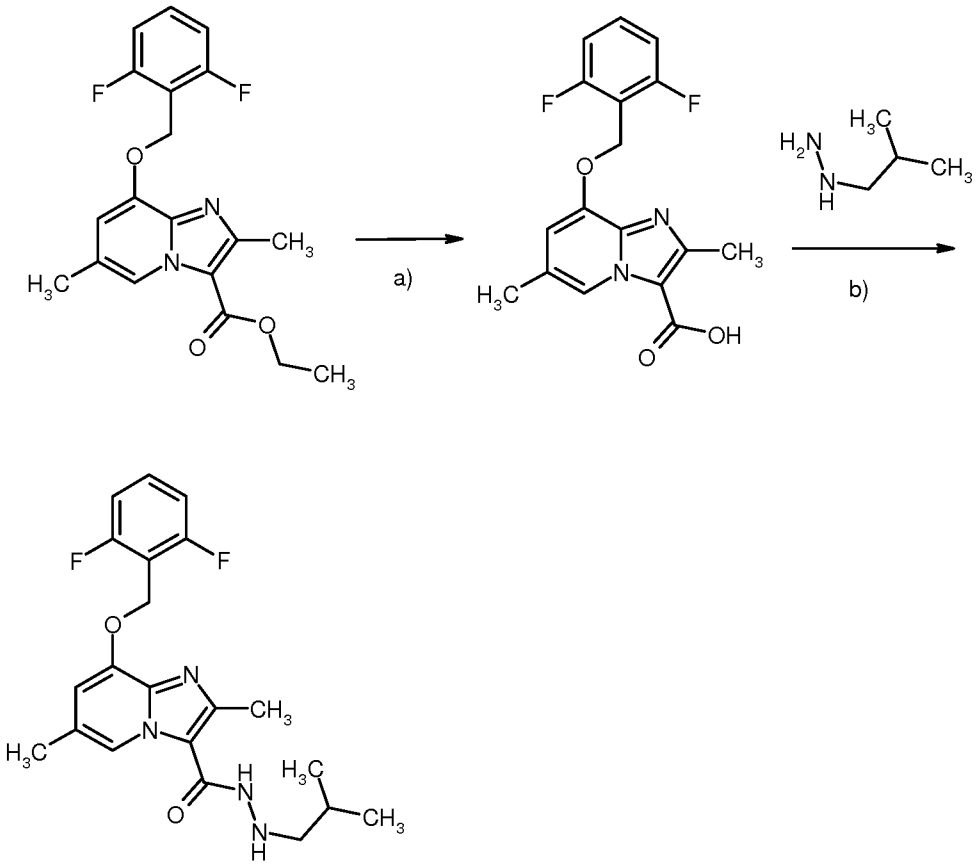
umsetzt,

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

Die Verbindungen der Formeln (I-A) und (I-B) bilden eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

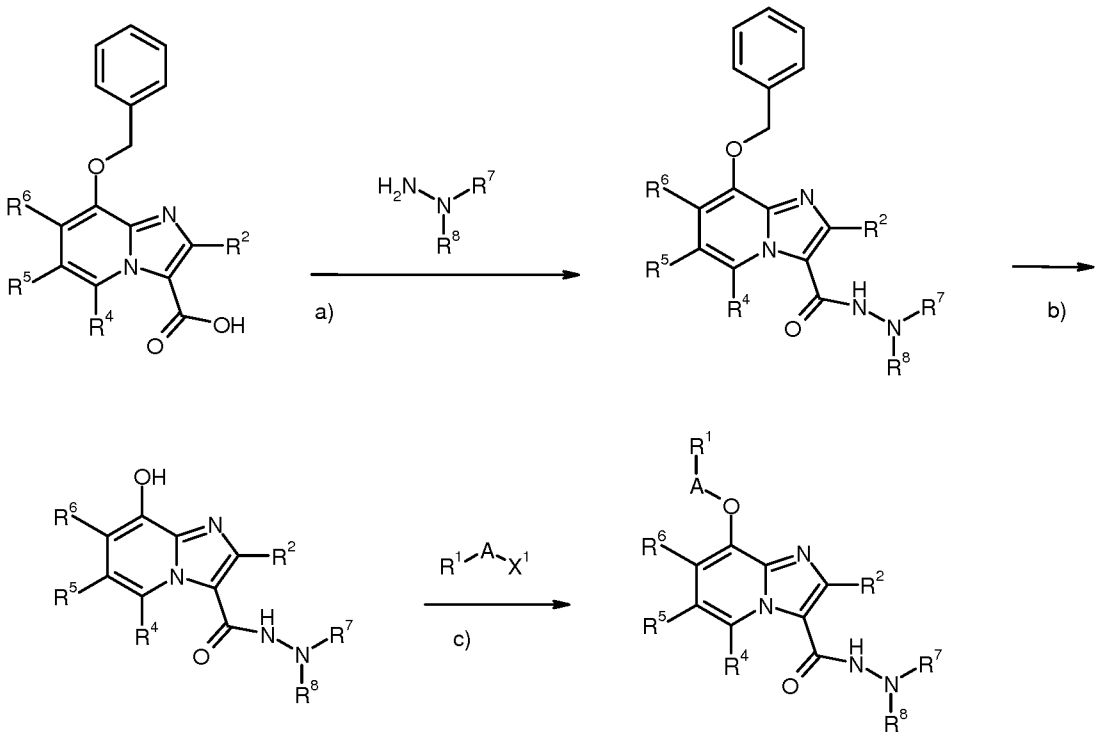
Die beschriebenen Herstellverfahren können durch die folgenden Syntheseschemata (Schema 1 und 2) beispielhaft verdeutlicht werden:

Schema 1:



[a): Lithiumhydroxid, THF/Methanol/ H_2O, RT; b): HATU, 4-Methylmorpholin oder N,N-Diisopropylethylamin, DMF].

Schema 2:



[a): TBTU, N-Methylmorpholin, DMF; b): H_2, Pd/C, Essigsäureethylester; c): Cs_2CO_3, DMF].

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

Die freien Basen von (IV-A) und (IV-B) können aus den gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehenden Verbindungen (IV-A) bzw. (IV-B) freigesetzt werden, z.B. durch Verwendung von Säuren wie Chlorwasserstoff und Trifluoressigsäure in geeigneten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dichlormethan, 1,4-Dioxan, Wasser, Methanol, Ethanol und deren Mischungen.

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (III) + (IV) → (I) und (III-B) + (IV-A) → (I-A) bzw. (III-B) + (IV-B) → (I-B) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, 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 in den Verfahrensschritte (III) + (IV) → (I) und (III-B) + (IV-A) → (I-A) bzw. (III-B) + (IV-B) → (I-B) 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-trimethylprop1-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-1amin verwendet.

Die Kondensationen (III) + (IV) → (I) und (III-B) + (IV-A) → (I-A) bzw. (III-B) + (IV-B) → (I-B) 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 (III) auch zunächst in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt werden und dieses dann direkt oder in einer separaten Umsetzung mit einem Hydrazin der Formel (IV-A) bzw. einem Hydroxylamin der Formel (IV-B) 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^1 der Verbindungen der Formel (II) 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 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. 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.

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 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.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V-A) + (VI) → (I) bzw. (V-B) + (VI) → (I) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Essigsäureethylester, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrroli-

don (NMP) oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid verwendet.

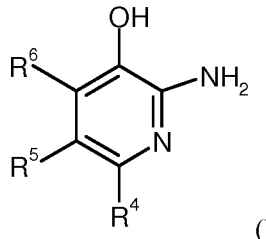
Als Basen für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (I) bzw. (V-B) + (VI) → (I) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat gegebenenfalls unter Zusatz eines Alkaliiodids wie beispielsweise Natriumiodid oder Kaliumiodid, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin (DMAP), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriummethanolat verwendet.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +120°C, bevorzugt bei +20°C bis +80°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

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 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 Abspaltung der Benzylgruppe im Reaktionsschritt (I-A) → (V-A) bzw. (I-B) → (V-B) 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].

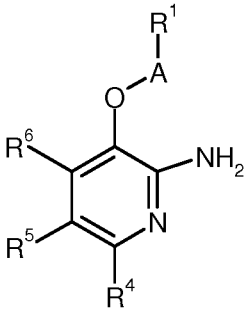
Die Verbindungen der Formel (II) sind literaturbekannt oder können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (VII)



(VII),

in welcher R^4, R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

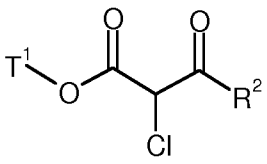
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI) zu einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII),

in welcher R^1, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

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



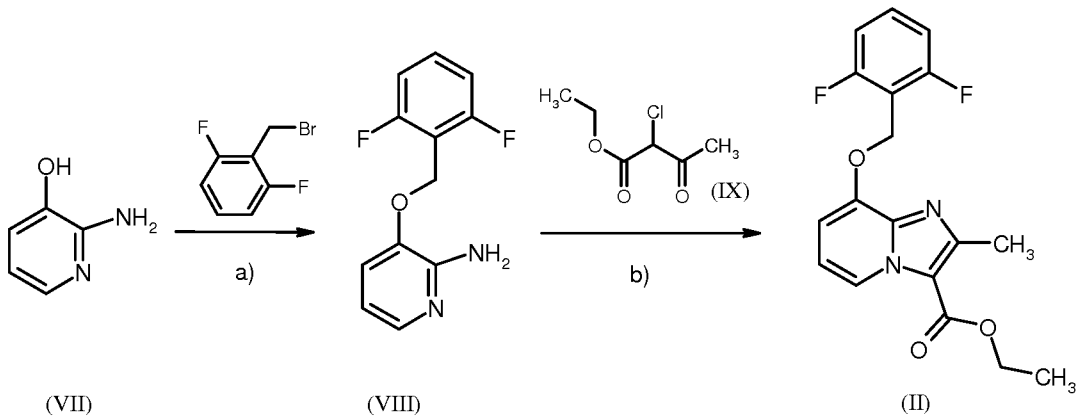
(IX),

in welcher R^2 und T^1 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt wird.

Das beschriebene Verfahren wird durch das nachfolgende Schema (Schema 3) beispielhaft verdeutlicht:

Schema 3:

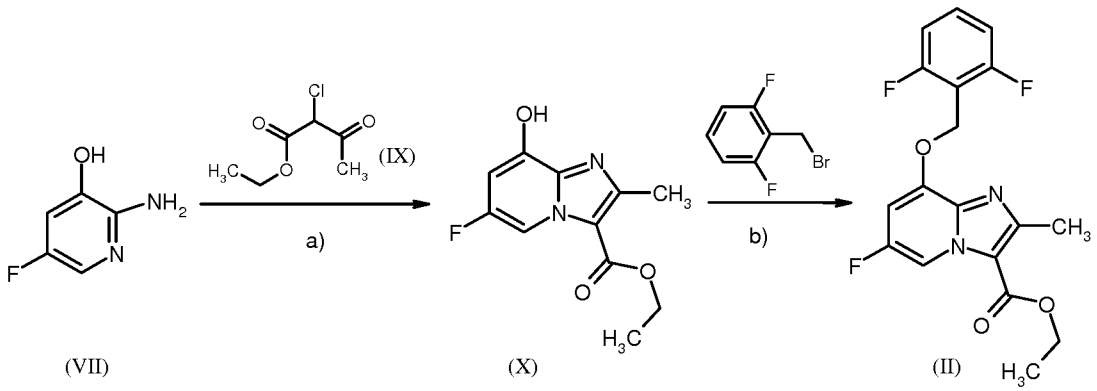


(VII) (VIII) (II)

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

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 4 gezeigt.

Schema 4:



(VII) (X) (II)

[a): EtOH, Molekularsieb, Rückfluss; b): b) Cs_2CO_3, DMF, 50°C].

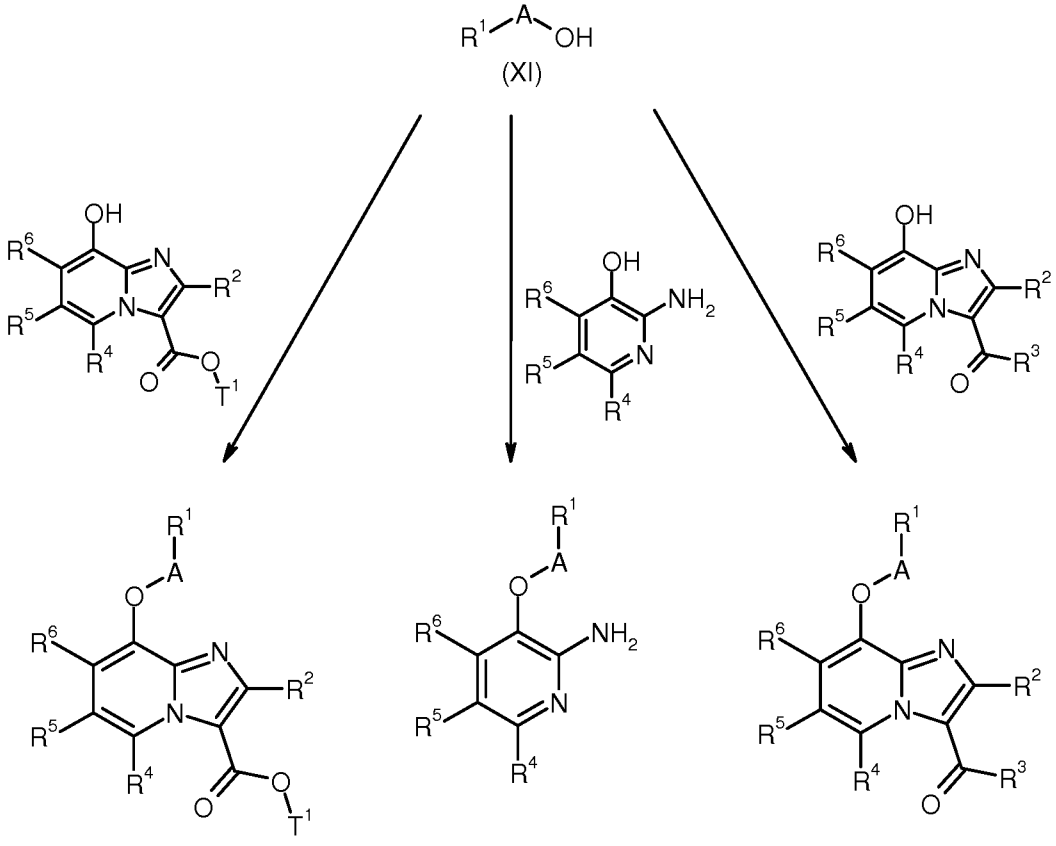
Inerte Lösungsmittel für den Ringschluss zum Imidazo[1,2-a]pyridin-Grundgerüst (VIII) + (IX) → (II) bzw. (VII) + (IX) → (X) sind die üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, n-Pentanol oder tert.-Butanol, oder Ether 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.

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 (VIII) + (IX) → (II) bzw. (VII) + (IX) → (X) erfolgt optional in Gegenwart wasserziehender Reaktionszusätze, beispielsweise in Gegenwart von Molekularsieb (4Å Porengröße) oder mittels Wasserabscheider. Die Umsetzung (VIII) + (IX) → (II) bzw. (VII) + (IX) → (X) erfolgt unter Verwendung eines Überschusses des Reagenzes der Formel (IX), beispielsweise mit 1 bis 20 Äquivalenten des Reagenzes (IX), gegebenenfalls unter Zusatz von Basen (wie z.B. Natriumhydrogencarbonat) wobei die Zugabe dieses Reagenzes einmalig oder in mehreren Portionen erfolgen kann.

Alternativ zu den in den Schemata 1 bis 4 gezeigten Einführungen von R^1 durch Umsetzung der Verbindungen (V), (VII) oder (X) mit Verbindungen der Formel (VI), ist es ebenso möglich – wie in Schema 5 gezeigt – diese Zwischenverbindungen mit Alkoholen der Formel (XI) unter Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion umzusetzen.

Schema 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 inerten Lösemittel, z.B. THF, Dichlormethan, Toluol oder DMF, bei einer Temperatur zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösemittels umgesetzt.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen können gegebenenfalls auch hergestellt werden durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter R^3 aufgeführten, ausgehend von den nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I). Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile und elektrophile Substitutionen, Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, Eliminierungen, Alkylierung, Aminierung, Veresterung, Esterspaltung, Veretherung, Etherspaltung, Bildung von Carbonamiden, sowie Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

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 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 Guanylat-cyclase 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.

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

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 beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhoffflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern,

ventrikuläre Tachyarrhytmie, 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, Valvolitis, 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, transistorischen 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, Hypercholesterolämien, 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.

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 (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 Niereneerkrankungen, insbesondere von aktuer und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von 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 Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, 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 beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

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-Traumas. 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), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn´s Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkran-

kungen, 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.

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.

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 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 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 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 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.

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.

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.

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

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

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten,

Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

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

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

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

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 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 D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitirome (CGS 26214), verabreicht.

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

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

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

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

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

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.

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

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/Lyophylisate, 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.

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, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

aq.	wässrige Lösung
ber.	berechnet
br.	Verbreitertes Signal (NMR Kupplungsmuster)
CAS-Nr.	Chemical Abstracts Service Nummer
δ	Verschiebung im NMR Spektrum (Angabe in)
d	Dublett (NMR-Kupplungsmuster)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4-*N*,*N*-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	*N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HATU	N-[(Dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-pyridin-3-yloxy)methylen]-N-methylmethanaminiumhexafluorophosphat
HOBT	1H-Benzotriazol-1-ol
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multiplett
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd_2dba_3	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium
Ph	Phenyl
q	Quartett (NMR Kupplungsmuster)

quint.	Quintett (NMR Kupplungsmuster)
R_F	Retentionsfaktor (bei Dünnschichtchromatographie)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (NMR Kupplungsmuster)
t	Triplett (NMR Kupplungsmuster)
THF	Tetrahydrofuran
TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethyliumfluoroborat
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
XPHOS	Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-phosphin

LC/MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8µ 50 x 1mm; 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 → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 mm 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 → 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min 10% A; Fluss: 0.33 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters Micromass Quattro Micro; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 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 100% A → 3.0 min 10% A → 4.0 min 10% A → 4.01 min 100% A (Fluss 2.5 ml/min) → 5.00 min 100% A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Instrument MS: Waters SQD; Instrument HPLC: Waters UPLC; Säule: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm; Eluent A: Wasser + 0.025% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (ULC) + 0.025% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 98% A - 0.9 min 25% A – 1.0 min 5% A - 1.4 min 5% A – 1.41 min 98% A – 1.5 min 98% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.600 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument MS: Waters ZQ 2000; Instrument HPLC: Agilent 1100, 2-Säulen-Schaltung, Autosampler: HTC PAL; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A - 0.2 min 95% A - 1.8 min 25% A - 1.9 min 10% A - 2.0 min 5% A - 3.2 min 5% A - 3.21 min 100% A - 3.35 min 100% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (präparative HPLC):

Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Flussrate: 25 ml/min. Gradient: A = Acetonitril, B= Wasser + 0.1% Ameisensäure, 0 min 10% A; 2.00 min 10% A ; 6.00 min 90% A ; 7.00 min 90% A ; 7.10 min 10% A ; 8 min 10% A; UV-Detektion: 220 nm

Methode 7 (präparative HPLC):

Säule: Phenomenex Gemini C18; 110A, AXIA, 5 µm, 21.2 X 50 mm 5micron; Gradient: A = Wasser + 0.1 % konz. Ammoniak, B = Acetonitril, 0 min = 10% B, 2 min = 10% B, 6 min = 90% B, 7 min = 90% B, 7.1 min = 10% B, 8 min = 10% B, Flussrate 25 ml/min, UV-Detektion 220 nm.

Methode 8 (präparative HPLC):

Säule: Axia Gemini 5 µ C18 110 A, 50 x 21,5 mm, P/NO: 00B-4435-P0-AX, S/NO: 35997-2, Gradient: A=Wasser + 0.1 % konz. wäss. Ammoniak, B = Acetonitril, 0 min = 30 % B, 2 min = 30% B, 6 min = 100% B, 7 min = 100% B, 7,1 Min = 30% B, 8 Min=30% B, Flussrate 25 ml/min, UV-Detektion 220 nm.

Methode 9 (präparative HPLC):

Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Flussrate: 25 ml/min. Gradient: A = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, B = Methanol, 0 min = 30 % B, 2 min = 30% B, 6 min = 100% B, 7 min = 100% B, 7.1 min = 30% B, 8 min = 30% B, Flussrate 25 ml/min, UV-Detektion 220 nm.

Methode 10 (präparative HPLC):

Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus. Flussrate: 25 ml/min. Gradient: A = Wasser + 0.1 % konz. aq. Ammoniak, B = Methanol, 0 min = 30 % B, 2 min = 30% B, 6 min = 100% B, 7 min = 100% B, 7.1 min = 30% B, 8 min = 30% B, Flussrate 25 ml/min, UV-Detektion 220 nm.

Methode 11 (präparative HPLC):

Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters (Säule Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 µm, Eluent A: Wasser + 0.05% Triethylamin, Eluent B: Acetonitril (ULC) + 0.05% Triethylamin, Gradient: 0.0 min 95%A – 0.15 min 95%A – 8.0 min 5%A – 9.0 min 5%A; Fluss: 40 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 – 400 nm).

bzw.:

Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters (Säule Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21.2 mm, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (ULC)

+ 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 95% A – 0.15 min 95% A – 8.0 min 5% A – 9.0 min 5% A; Fluss: 40 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 – 400 nm).

Methode 12 (LC-MS):

Instrument MS: Waters SQD; Instrument HPLC: Waters UPLC; Säule: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm; Eluent A: Wasser + 0.025% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (ULC) + 0.025% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 98% A - 0.9 min 25% A – 1.0 min 5%A - 1.4 min 5% A – 1.41 min 98% A – 1.5 min 98% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.600 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 nm.

Methode 13 (DCI-MS):

Gerät: DSQ II; Thermo Fisher-Scientific; DCI mit NH_3, Fluss: 1.1 ml/min; Quellentemperatur: 200°C; Ionisierungsenergie 70 eV; DCI-Heizfaden bis 800°C aufheizen; Mass-Range 80-900.

Methode 14 (GC-MS:

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

Methode 15 (MS):

Gerät: Waters ZQ; Ionisierungsart: ESI (+); Laufmittel; Acetonitril/Wasser.

Methode 16 (LCMS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 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 → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 17 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 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 → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (präparative HPLC):

Chromatorex C18 10µ 250x20 mm Gradient: A = Wasser + 0.5% Ameisensäure, B = Acetonitril, 0min = 5% B, 3 min = 5% B vorspülen ohne Substanz, dann Injektion, 5 min = 5% B, 25 min = 30% B, 38 min = 30% B, 38.1 min = 95% B, 43min= 95% B, 43.01 min= 5% B, 48.0 min = 5% B Flussrate 20 ml/min, Wellenlänge 210 nm.

Methode 19 (präparative HPLC):

Chromatorex C18 10 µ 250x20mm Gradient: A = Wasser + 0.5% Ameisensäure, B = Acetonitril, 0min = 5% B, 3 min = 5% B vorspülen ohne Substanz, dann Injektion, 5 min = 5% B, 25min = 50% B, 38 min = 50% B, 38.1 min = 95% B, 43 min = 95% B, 43.01 min = 5% B, 48.0 min = 5% B Flussrate 20 ml/min, Wellenlänge 210 nm.

Methode 20 (präparative HPLC):

XBridge Prep. C18 5µ 50x19 mm Gradient: A = Wasser + 0.5% Ammoniumhydroxid, B = Acetonitril, 0 min = 5% B, 3 min = 5% B vorspülen ohne Substanz, dann Injektion, 5 min = 5% B, 25 min = 50% B, 38 min = 50% B, 38.1 min = 95% B, 43 min = 95% B, 43.01 min = 5% B, 48.0 min = 5% B Flussrate 15 ml/min, Wellenlänge 210 nm.

Methode 21 (präparative HPLC):

Chromatorex 10µ 250x20 mm Gradient: A = Wasser, B = Acetonitril, 0 min = 5% B, 3 min = 5% B vorspülen ohne Substanz, dann Injektion, 5 min = 5% B, 25 min = 95% B, 38 min = 95% B, 38.1min = 5% B, 40 min = 5% B, Flussrate 20 ml/min, Wellenlänge 210 nm.

Methode 22 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50 mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2 min 98% A → 3.0 min 5% A→ 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 23 (LC-MS):

Instrument: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 205 – 305 nm.

Methode 24 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters Synapt G2S; Gerätetyp UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Säule: Waters, HSST3, 2.1 x 50 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 0.3 min 10% B → 1.7 min 95% B → 2.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 25 (FIA/MS, ES):

Instrument: Waters ZQ 2000; Elektrospray-Ionisierung; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; 25% A, 75% B; Fluss: 0.25 ml/min.

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

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}H-NMR-Spektrum haben und ggf. das Wasser-Signal in ^{1}H-NMR verschieben und/oder stark verbreitern.

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

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

Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den oben 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 Methoden in die entsprechende freie Base bzw. Säure überführt werden.

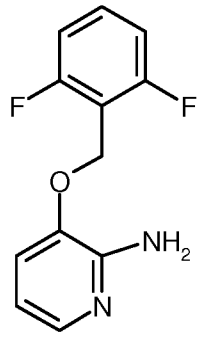
Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Tri-fluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na+" 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 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

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

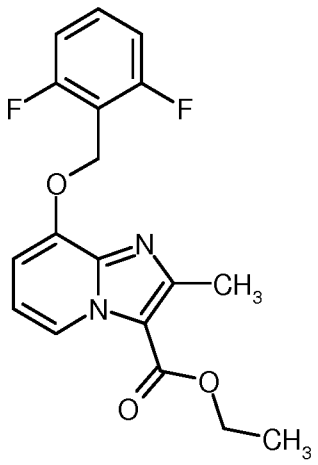


51 g Natriummethanolat (953 mmol, 1.05 Äquivalente) wurden in 1000 ml Methanol bei RT vorgelegt, mit 100 g 2-Amino-3-hydroxypyridin (908 mmol, 1 Äquivalent) versetzt und 15 min bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand in 2500 ml DMSO aufgenommen und mit 197 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-Propanol und 500 ml Petrolether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 171 g der Titelverbindung (78% d. Th) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 2A

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 1A; 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 eingeengt 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.

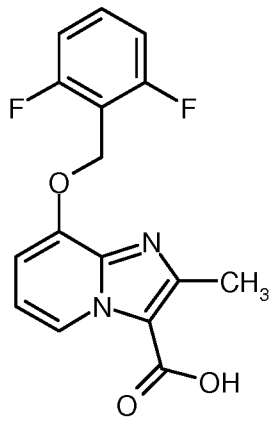
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min

MS (ESpos): m/z = 347 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 3A

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 2A; 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.

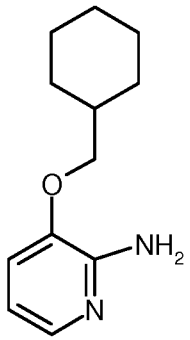
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min

MS (ESpos): m/z = 319.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 4A

3-(Cyclohexylmethoxy)pyridin-2-amin



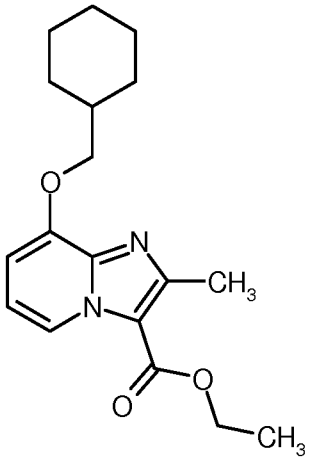
96 g Natriumhydroxid 45%ig in Wasser (1081 mmol, 1 Äquivalente) wurden in 1170 ml Methanol bei RT vorgelegt, mit 119 g 2-Amino-3-hydroxypyridin (1080 mmol, 1 Äquivalent) versetzt und 10 min bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Vakuum eingeengt, der Rückstand in 2900 ml DMSO aufgenommen und mit 101 g Cyclohexylmethylbromid (1135 mmol, 1.05 Äquivalente) versetzt. Nach 16 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch langsam zu 6 L Wasser gegeben, die wässrige Lösung zweimal mit je 2 L Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 1 L gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit 500 ml n-Pentan verrührt, filtriert und am Vakuum getrocknet. Es wurden 130 g (58% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.41 min

MS (ESpos): m/z = 207.1 $(M+H)^+$

Beispiel 5A

Ethyl-8-(cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



130 g 3-(Cyclohexylmethoxy)pyridin-2-amin (Beispiel 4A; 630 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 3950 ml Ethanol vorgelegt und mit 436 ml Ethyl-2-chloracetoacetat (3.2 mol, 5 Äquivalente) versetzt. Es wurde 24 h am Rückfluss erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether als Eluent chromatographiert und lieferte 66.2 g (33% d. Th.) der Titelverbindung.

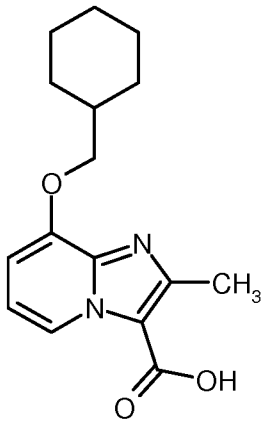
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min

MS (ESpos): m/z = 317.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.02-1.31 (m, 5 H); 1.36 (t, 3 H); 1.64 – 1.77 (m, 3 H); 1.79 – 1.90 (m, 3 H); 2.60 (s, 3 H); 3.97 (d, 2 H); 4.35 (q, 2 H); 6.95 (d, 1 H); 7.03 (t, 1 H); 8.81 (d, 1 H).

Beispiel 6A

8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



50 g Ethyl-8-(cyclohexylmethoxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 5A; 158 mmol, 1 Äquivalent) wurde in 600 ml 1,4-Dioxan gelöst, mit 790 ml 2 N Natronlauge (1.58 mol, 10 Äquivalente) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit 316 ml 6 N Salzsäure versetzt und auf ca. 1/5 des Gesamtvolumens eingeengt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und tert.-Butylmethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 35 g (74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

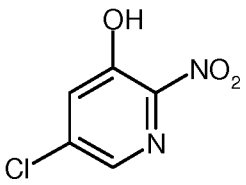
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min

MS (ESpos): m/z = 289.0 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.03-1.44 (m, 5 H); 1.64 – 1.78 (m, 3 H); 1.81 – 1.92 (m, 3 H); 2.69 (s, 3 H); 4.07 (d, 2 H); 7.30 – 7.36 (m, 2 H); 9.01 (d, 1 H).

Beispiel 7A

5-Chlor-2-nitropyridin-3-ol



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 Titelverbindung erhalten und ohne weitere Aufreinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

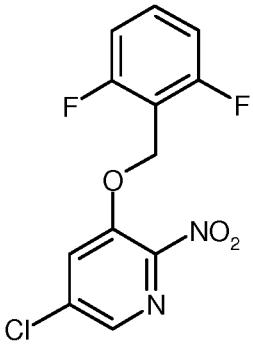
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.60 min

MS (ESneg): m/z = 172.9/174.9 $(M-H)^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.71 (d, 1 H); 8.10 (d, 1 H); 12.14 (br. 1 H).

Beispiel 8A

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

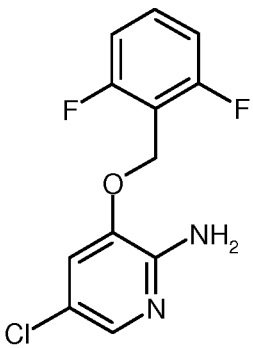


33 g 5-Chlor-2-nitropyridin-3-ol (Beispiel 7A; 189 mmol, 1 Äquivalent) und 61.6 g Cäsiumcarbonat (189 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 528 ml DMF vorgelegt, mit 40.4 g 2,6-Difluorbenzylbromid (189 mmol, 1 Äquivalent) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser/1N wässrige 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}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Beispiel 9A

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



59.7 g 5-Chlor-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-nitropyridin (Beispiel 8A; 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.

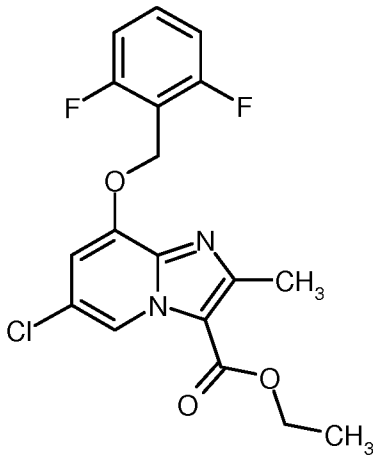
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.93 min

MS (ESpos): m/z = 271.1/273.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 10A

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 9A; 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 Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 44 g (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

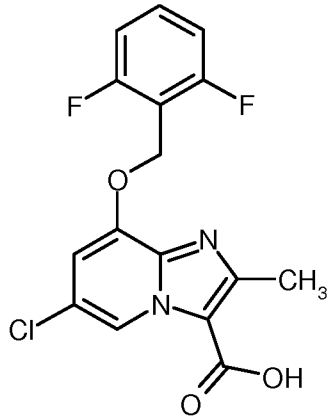
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.27 min

MS (ESpos): m/z = 381.2/383.2 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 11A

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 10A; 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 eingeengt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Es wurden 34 g der Titelverbindung (84% d. Th.) erhalten.

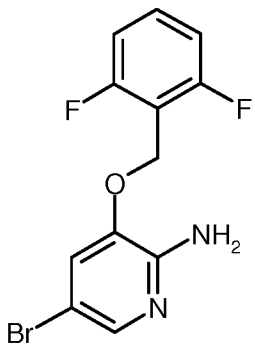
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.03 min

MS (ESpos): m/z = 353.0/355.0 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Beispiel 12A

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



32.6 g 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin (Beispiel 1A; 138 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 552 ml 10%iger Schwefelsäure suspendiert und auf 0°C gekühlt. 8.5 ml Brom (165 mmol, 1.2 Äquivalente) wurde in 85 ml Essigsäure gelöst und dann innerhalb von 90 min zur eisgekühlten, Reaktionslösung getropft. Nach erfolgter Zugabe wurde 90 min bei 0°C nachgerührt, anschließend

mit 600 ml Essigsäureethylester verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigsäureethylester Gradient als Eluent). Es wurden 24 g (55% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

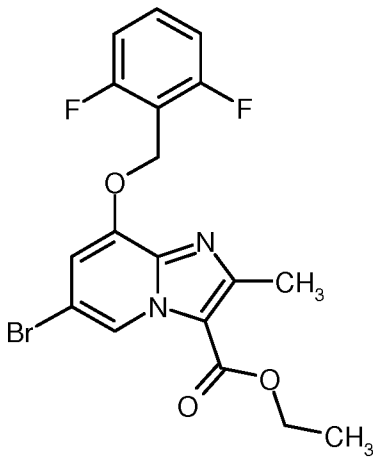
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min

MS (ESpos): m/z = 315.1/317.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.14 (s, 2 H); 5.83 (br. s, 2 H); 7.20 (t, 2 H); 7.42 (d, 1 H); 7.54 (q, 1 H); 7.62 (d, 1 H).

Beispiel 13A

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



24 g 5-Brom-3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin (Beispiel 12A; 76.2 mmol; 1 Äquivalent) in 400 ml Ethanol wurden mit 16 g gepulvertem Molekularsieb 3Å und 52.7 ml Ethyl-2-chloracetoacetat (380.8 mmol; 5 Äquivalente) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 8 g Molekularsieb zugegeben und für weitere 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 20:1 als Eluent). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeengt, der Rückstand mit 100 ml Diethylether 30 min verrührt. Dann wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. Es wurden 15 g (45% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

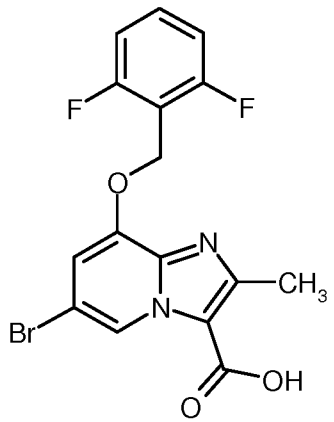
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.43 min

MS (ESpos): m/z = 414.9/416.8 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3 H); 2.54 (s, 3 H; verdeckt durch DMSO-Signal); 4.37 (q, 2 H); 5.36 (s, 2 H); 7.25 (t, 2 H); 7.42 (d, 1 H); 7.61 (q, 1 H); 9.00 (d, 1 H).

Beispiel 14A

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



1.5 g Ethyl-6-brom-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 13A; 3.5 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 72 ml THF/Methanol 5:1 gelöst , mit 17.6 ml 1N N wässrige Lithiumhydroxid-Lösung (17.6 mmol, 5 Äquivalente) versetzt, auf 40°C erwärmt und für 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde mit 6 N wässriger Salzsäure auf pH 4 gestellt und im Vakuum eingeengt. Der entstandene Feststoff wurde mit Wasser versetzt, ausgerührt, abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.24 g der Titelverbindung (88% d. Th.) erhalten.

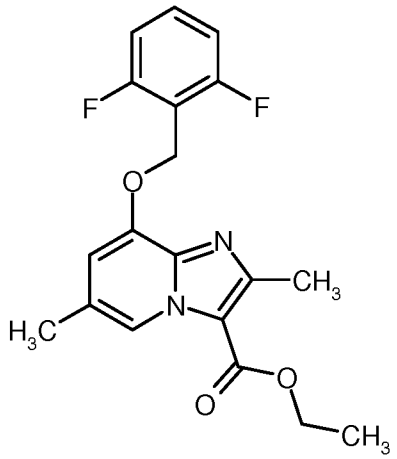
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.93 min

MS (ESpos): m/z = 397.0/399.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.54 (s, 3 H; überlagert von DMSO-Signal); 5.36 (s, 2 H); 7.25 (t, 2 H); 7.40 (d, 1 H); 7.61 (q, 1 H); 9.06 (d, 1 H); 13.35 (br. s, 1 H).

Beispiel 15A

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



Methode 1:

600 mg Ethyl-6-brom-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 13A; 1.4 mmol, 1 Äquivalent) und 230 mg 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichlorid dichloromethan Komplex (0.282 mmol, 20 mol%) wurden in 25 ml THF gelöst und mit 0.88 ml (1.76 mmol, 1.2 Äquivalente) einer 2 M Lösung von Methylzinkchlorid in THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde in der Mikrowelle für 40 min auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (Biotage Isolera Four). Es wurden 225 mg (38% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

Methode 2:

20.00 g (85.38 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 20A, 19.44 g (93.91 mmol) 2,6-Difluorbenzylbromid und 61.20 g (187.83 mmol) Cäsiumcarbonat in 1.18 L DMF wurden 5 h bei 60°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 6.4 L 10%ige wässrige Natriumchlorid-Lösung gegossen und anschließend zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 854 ml 10%iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, eingeengt und über Nacht im Hochvakuum bei RT getrocknet. Es wurden 28.2 g (92% d. Th.; Reinheit ca. 90%) der Titelverbindung erhalten.

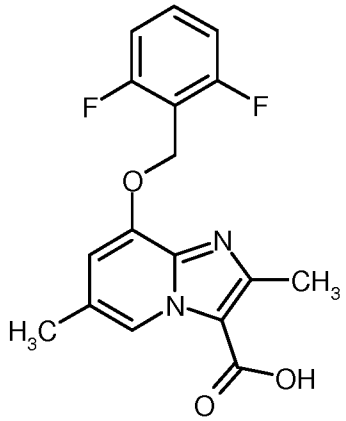
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min

MS (ESpos): m/z = 361.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.38 (t, 3 H); 2.36 (s, 3 H); 4.35 (q, 2 H); 5.30 (s, 2 H); 7.10 (s, 1 H); 7.23 (t, 2 H); 7.59 (q, 1 H); 8.70 (s, 1 H).

Beispiel 16A

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



220 mg Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 15A; 0.524 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 7 ml THF/Methanol 1:1 gelöst, mit 2.6 ml 1 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (2.6 mmol, 5 Äquivalente) versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Es wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 1N wässriger Salzsäure sauer gestellt und 15 min gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 120 mg der Titelverbindung (60% d. Th.) erhalten.

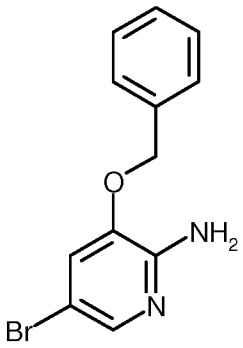
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.68 min

MS (ESpos): m/z = 333.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.34 (s, 3 H); 5.28 (s, 2 H); 7.09 (s, 1 H); 7.23 (t, 2 H); 7.58 (q, 1 H); 8.76 (s, 1 H); 13.1 (br. s, 1 H).

Beispiel 17A

3-(Benzyloxy)-5-brompyridin-2-amin



200 g (1 mol) 2-Amino-3-benzyloxypyridin wurden in 4 l Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C innerhalb von 30 min mit einer Lösung aus 62 ml (1.2 mol) Brom in 620 ml Dichlormethan versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung 60 min bei 0°C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit ca. 4 l gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelsäulechromatographie (Petrolether:Essigsäurethylester 6:4) gereinigt und die Produktfraktionen wurden eingeengt. Man erhielt 214 g (77% d. Th.) der Titelverbindung.

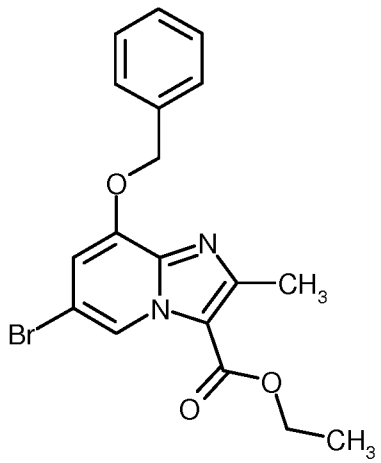
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min

MS (ESpos): m/z = 279 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.16 (s, 2 H), 5.94 - 6.00 (m, 2 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.57 - 7.59 (m, 1 H).

Beispiel 18A

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



Unter Argon wurden 200 g (0.72 mol) 3-(Benzyloxy)-5-brompyridin-2-amin aus Beispiel 17A, 590 g (3.58 mol) Ethyl-2-chloracetoacetat und 436 g 3A Molekularsieb in 6 l Ethanol suspendiert und 72 h bei Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie (Petrolether:Essigsäureethylester 9:1, anschließend 6:4) gereinigt und die Produktfraktionen wurden eingeengt. Man erhielt 221 g (79% d. Th.) der Zielverbindung.

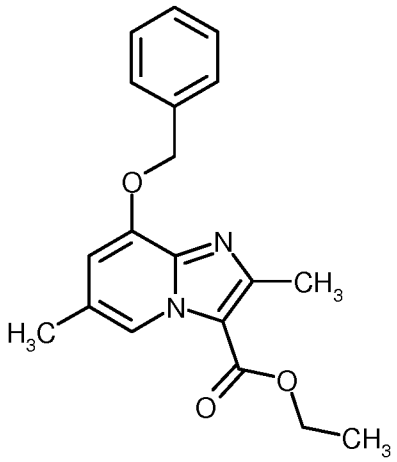
LC-MS (Methode 16): R_t = 1.31 min

MS (ESpos): m/z = 389 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 4.32 - 4.41 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 8.98 (d, 1 H).

Beispiel 19A

Ethyl-8-(benzyloxy)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



105 g (270 mmol) Ethyl-8-(benzyloxy)-6-brom-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 18A wurden unter Argon in 4.2 l 1,4-Dioxan suspendiert und nacheinander mit 135.4 g (539 mmol, Reinheit 50%) Trimethylboroxin, 31.2 g (27 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 78.3 g (566 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 8 h unter Rückfluss gerührt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Kieselgel vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mittels Kieselgelchromatographie (Dichlormethan:Essigsäureethylester = 9:1) gereinigt. Man erhielt 74 g (84.6% d. Th.; Reinheit 100%) der Zielverbindung.

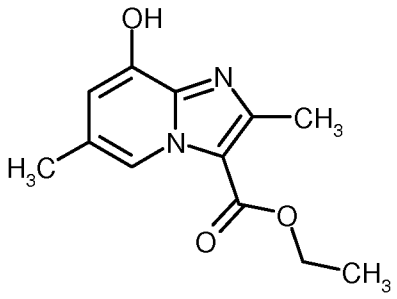
LC-MS (Methode 16): R_t = 1.06 min

MS (ESpos): m/z = 325 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3 H), 2.34 (br. s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 4.31 - 4.38 (m, 2 H), 5.28 (br. s, 2 H), 6.99 - 7.01 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 8.68 - 8.70 (m, 1 H).

Beispiel 20A

Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



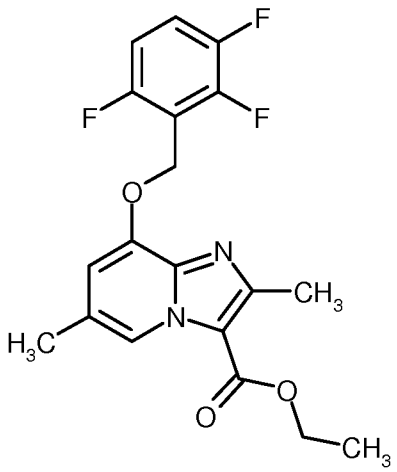
74 g (228 mmol) Ethyl-8-(benzyloxy)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 19A wurden in 1254 ml Dichlormethan und 251 ml Ethanol vorgelegt und unter Argon mit 20.1 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle (wasserfeucht 50%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT und Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel abfiltriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 95:5) gereinigt. Man erhielt 50.4 g (94% d. Th.) der Zielverbindung.

DCI-MS: (Methode 13) (ESpos): m/z = 235.2 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.57 (br. s, 1H).

Beispiel 21A

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



3.00 g (12.81 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 20A, 3.27 g (14.1 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3,4-trifluorbenzol und 9.18 g (28.17 mmol) Cäsiumcarbonat wurden in 183 ml trockenem DMF vorgelegt und für 30 min in einem auf 60°C erwärmten Ölbad erhitzt. Dann wurde mit ca. 1.8 l Wasser versetzt und 30 min gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 5.07 g der Titelverbindung (99% d. Th.; Reinheit ca. 96%) erhalten.

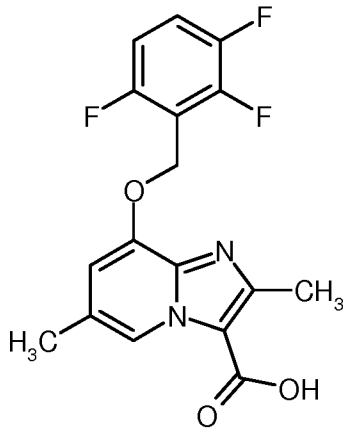
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.14 min

MS (ESpos): m/z = 379 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 3H; überlagert durch DMSO-Signal), 4.36 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 1H), 8.72 (s, 1H).

Beispiel 22A

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



5.07 g (12.87 mmol) Ethyl-2,6-dimethyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 21A wurden in 275 ml THF/Methanol (5/1) gelöst, mit 64.4 ml 1 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3.5 h bei 40°C gerührt. Es wurde bei 0°C mit 6 N wässriger Salzsäure auf ca. pH 4 angesäuert und eingeengt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 4.77 g (98% d. Th.; Reinheit ca. 93%) der Titelverbindung erhalten.

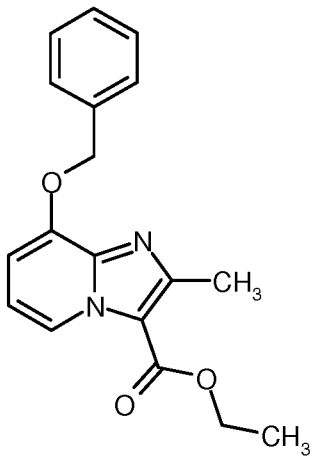
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.72 min

MS (ESpos): m/z = 351 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H; überlagert durch DMSO-Signal), 5.36 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 13.10 (br. s, 1H).

Beispiel 23A

Ethyl-8-(benzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



25 g (124.8 mmol) 2-Amino-3-benzyloxypyridin wurde in 781 ml Ethanol gelöst, mit 102.7 g (624.2 mmol) Ethyl-2-chloracetoacetat und zwei Esslöffeln 4A Molsieb versetzt, und dann wurde das Reaktionsgemisch für 2 Tage zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 100°C). Das Gemisch wurde eingeengt, und am Rotationsverdampfer mit Trockeneiskühlung wurde das überschüssige Ethyl-2-chloracetoacetat abdestilliert. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan:Essigsäureethylester – Gradient 9:1, 4:1). Es wurden 20.81 g der Zielverbindung (54% d. Th., Reinheit 99%) erhalten.

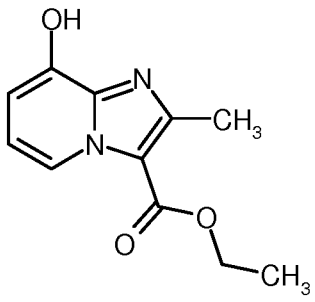
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.12 min

MS (ESpos): m/z = 311 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 7.33 - 7.48 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 8.81 - 8.86 (m, 1H).

Beispiel 24A

Ethyl 8-hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



31.45 g (101.3 mmol) Ethyl-8-(benzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 23A wurden in 2 l Essigsäureethylester gelöst, mit 3.15 g 10%iger Pd/Kohle versetzt und 5 h bei RT und Normaldruck mit Wasserstoff gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgur filtriert, gut mit Essigsäureethylester/Methanol nachgewaschen und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Es wurden 21.94 g der Zielverbindung (98% d. Th., Reinheit 99%) erhalten.

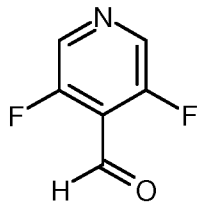
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min

MS (ESpos): m/z = 221 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.60 (br s, 1H).

Beispiel 25A

3,5-Difluorisonicotinaldehyd



Unter Argon wurden bei -70°C zu 15.4 ml Diisopropylamin (110 mmol, 1.1 Äquivalente) in 23 ml THF 44 ml 2.5 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (110 mmol, 1.1 Äquivalente) langsam zugetropft. Die entstandene Lösung wurde auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur 30 min

gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf -70°C gebracht, mit 23 ml THF verdünnt und tropfenweise mit 11.5 g 3,5-Difluorpyridin (100 mmol, 1 Äquivalent), gelöst in 72 ml THF, versetzt. Es wurde 30 min bei -70°C nachgerührt. Dann tropfte man 12.4 ml Methylformiat (200 mmol, 2 Äquivalente), gelöst in 23 ml THF, langsam zu. Nach 1.5 h bei -70°C wurde die Reaktionslösung rasch in 230 ml gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit insgesamt 460 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit je 115 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Es wurden 11.6 g (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten und direkt weiter umgesetzt.

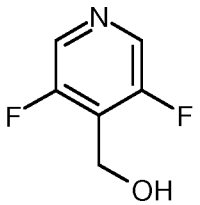
GC-MS (Methode 14): R_t = 1.82 min

MS (ESpos): m/z = 144.0 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.75 (br. s, 2 H), 10.24 (br. s, 1 H).

Beispiel 26A

(3,5-Difluorpyridin-4-yl)methanol



3.68 g Natriumborhydrid (97.3 mmol, 1.2 Äquivalente) wurden in 200 ml Methanol bei RT mit 11.60 g 3,5-Difluorisonicotinaldehyd (Beispiel 25A, 81 mmol, 1 Äquivalent), gelöst in 100 ml Methanol, versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 2 h) wurde mit 200 ml gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung versetzt und zweimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 9.5 g (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

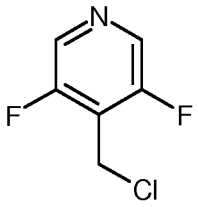
LC-MS (Methode 2): R_t = 0.28 min

MS (ESpos): m/z = 146 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.56 (d, 2 H), 5.56 (t, 1 H), 8.51 (s, 2 H).

Beispiel 27A

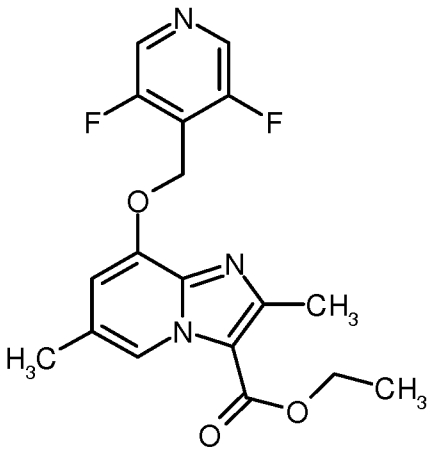
4-(Chlormethyl)-3,5-difluorpyridin



Unter Argon wurden 5.0 g (3,5-Difluorpyridin-4-yl)methanol (Beispiel 26A, 34.5 mmol, 1 Äquivalent) in 100 ml Dichlormethan bei -20°C vorgelegt und nacheinander mit 5.7 ml Diisopropylethylamin (34.5 mmol, 1 Äquivalent) und 2.95 ml Methansulfonsäurechlorid (37.9 mmol, 1.1 Äquivalente) versetzt. Es wurde auf RT erwärmt und 16 h bei RT und dann 3 h bei 40°C gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung eingeengt und je zweimal mit 50 ml Toluol versetzt und wieder eingeengt. Es wurden 13 g (230% d. Th.) als Rohprodukt erhalten und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 28A

Ethyl-8-[(3,5-difluorpyridin-4-yl)methoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



5.0 g (21.34 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 20A und 3.83 g (23.48 mmol) 4-(Chlormethyl)-3,5-difluorpyridin aus Beispiel 27A wurden in 306 ml abs. DMF vorgelegt und mit 20.8 g (64.03 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient = 4:1 nach 2:1) gereinigt. Man erhielt 5.40 g (70% d. Th.) der Zielverbindung.

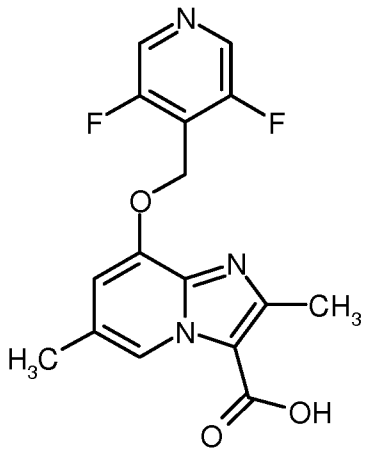
LC-MS (Methode 16): R_t = 0.96 min

MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.51 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelsignal), 4.35 (q, 2H), 5.40 - 5.46 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H).

Beispiel 29A

8-[(3,5-Difluorpyridin-4-yl)methoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



5.34 g (14.78 mmol) Ethyl-8-[(3,5-difluorpyridin-4-yl)methoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 28A wurden in 160 ml Dioxan vorgelegt, mit 147.8 ml (147.8 mmol) 1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 1 N wässriger Salzsäure auf ca. pH 4 gestellt, das Lösungsmittel zur Hälfte eingeengt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4.61 g (93% d. Th.) der Zielverbindung.

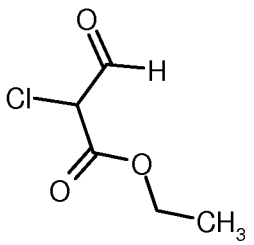
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min

MS (ESIpos): m/z = 334 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.36 (s, 3H), 2.51 (s, 3H; überlagert mit Lösungsmittelsignal), 5.41 - 5.46 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 13.09 (br. s, 1H).

Beispiel 30A

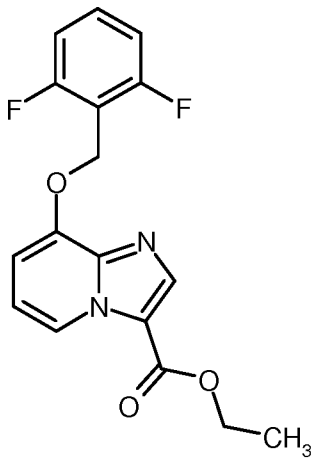
Ethyl-2-chlor-3-oxopropanoat



139 ml einer 21%igen Natriumethylat-Lösung in Ethanol (371 mmol, 0.91 Äquivalente) wurden in 200 ml Diethylether vorgelegt und bei RT mit einer Lösung aus 43.7 ml Chloressigsäureethylester (408 mmol, 1 Äquivalent) und 32.9 ml Ameisensäureethylester (408 mmol, 1 Äquivalent) in 150 ml Diethylether tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Der Feststoff wurde in Wasser gelöst und die wässrige Phase unter Eisbadkühlung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Es wurde mehrfach mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (8.2 g) wurde am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit und ohne weitere Aufreinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Beispiel 31A

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



1.93 g 3-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]pyridin-2-amin (Beispiel 1A; 8.2 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 50 ml Ethanol vorgelegt und mit 8.2 g Ethyl-2-chlor-3-oxopropanoat (75% Reinheit, Rohprodukt aus Beispiel 30A, 40.8 mmol, 5 Äquivalente) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht am Rückfluss erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt über 340 g Kieselgel (Biotage Isolera) chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester Gradient; R_f-Wert Produkt in Cyclohexan:Essigsäureethylester 2:1 = 0.36). Die Produktfraktionen wurden vereinigt, eingeengt und der erhaltene Rückstand mit Diisopropylether ausgerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.02 g der Titelverbindung (71% d. Th.) erhalten.

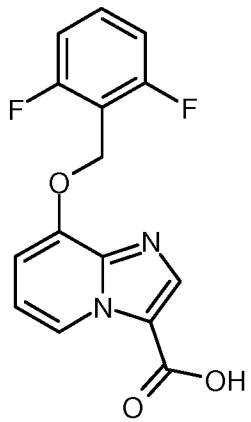
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min

MS (ESpos): m/z = 333.1 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.15 - 7.28 (m, 4H), 7.58 (q, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.90 (d, 1H).

Beispiel 32A

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



1 g Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Beispiel 31A, 3 mmol, 1 Äquivalent) wurden in 60 ml Methanol/THF (5:1) vorgelegt, mit 15 ml einer 1 N wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (15 mmol, 5 Äquivalente) versetzt, auf 40 °C erwärmt und für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde abgekühlt und unter Eiskühlung mit 6 N wässriger Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Die organischen Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt, das ausgefallende Produkt wurde mit Wasser versetzt, filtriert, mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 797 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

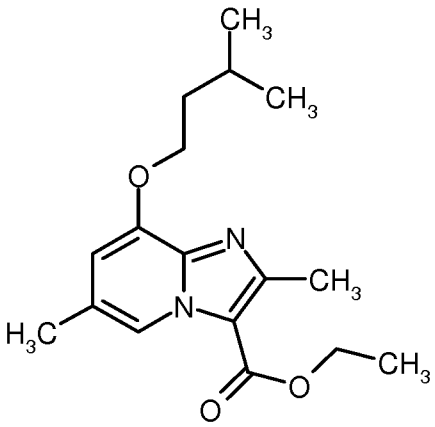
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min

MS (ESpos): m/z = 305.1 $(M+H)^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.38 (s, 2 H), 7.10 - 7.28 (m, 4 H), 7.59 (q, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 13.1 (br. s, 1 H).

Beispiel 33A

Ethyl-2,6-dimethyl-8-(3-methylbutoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



2.0 g (8.5 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 20A in 122.3 ml DMF wurden mit 1.23 ml (9.4 mmol) 1-Iod-3-methyl-butan und 6.12 g (18.8 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und es wurde 40 min bei 60°C gerührt. Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 900 ml Wasser versetzt, 1 h bei RT gerührt, der ausgefallenen Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.25 g (84% d. Th.; Reinheit 97%) der Titelverbindung.

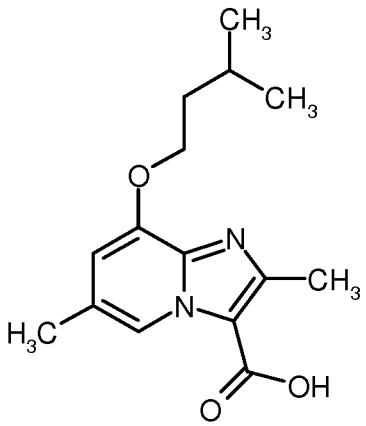
LC-MS (Methode 16): R_t = 1.12 min

MS (ESpos): m/z = 305 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.96 (d, 6 H), 1.35 (t, 3 H), 1.70 (q, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 4.17 (t, 2 H), 4.34 (q, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H).

Beispiel 34A

2,6-Dimethyl-8-(3-methylbutoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



2.25 g (7.4 mmol) Ethyl-2,6-dimethyl-8-(3-methylbutoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 33A wurden in 157 ml THF/Methanol (5:1) vorgelegt, mit 37 ml (37 mmol) 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung über das Wochenende bei RT gerührt. Anschließend wurde auf 0°C abgekühlt, mit 6 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert und im Vakuum vom organischen Lösungsmittel befreit. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.64 g (80% d. Th.; Reinheit 100%) der Titelverbindung.

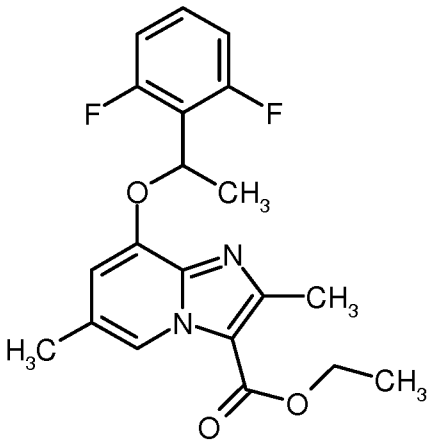
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min

MS (ESpos): m/z = 277 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.96 (d, 6H), 1.70 (q, 2H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.86 - 13.08 (m, 1H).

Beispiel 35A

rac-Ethyl-8-[1-(2,6-difluorphenyl)ethoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



5.50 g (23.5 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 20A wurden mit 4.46 g (28.2 mmol) 1-(2,6-Difluorphenyl)ethanol, 5.35 ml (27.0 mmol) Azodicarbonsäurediisopropylester und 7.08 g (27.0 mmol) Triphenylphosphin in 141 ml THF gelöst und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 0.70 ml (3.5 mmol) Azodicarbonsäurediisopropylester und 0.62 g (2.3 mmol) Triphenylphosphin versetzt und die Reaktionslösung wurde 1 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 4.6 g (52.8% d. Th.; Reinheit 100%) der Titelverbindung. Das Fitrat wurde eingeengt und zweimal mittels Kieselgelchromatographie (Cyclohexan:Essigsäureethylester -Gradient = 8:1 nach 4:1) gereinigt. Alle produkthaltigen Fraktionen wurden nochmals mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel:

Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Man erhielt nochmals 2.16 g (25% d. Th.) der Zielverbindung.

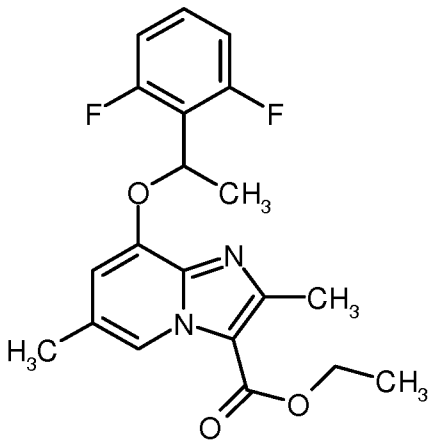
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min

MS (ESpos): m/z = 375 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (t, 3H), 1.79 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.17 (q, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

Beispiel 36A

ent-Ethyl-8-[1-(2,6-difluorphenyl)ethoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (Enantiomer B)



6.8 g Beispiel 35A wurden durch präparative Trennung an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm, Eluent: 70% Iso-Hexan, 30% Ethanol, Fluß: 50 ml/min; 40°C, Detektion: 210 nm].

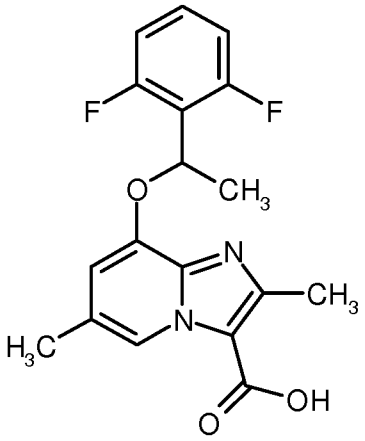
Enantiomer B:

Ausbeute: 2.7 g (98.4% ee)

R_t = 5.18 min [Daicel Chiralpak AD-H, 5µm, 250 x 4.6 mm; Eluent: 70% Iso-Hexan, 30% Ethanol; Fluss 1.0 ml/min; 30°C; Detektion: 220 nm].

Beispiel 37A

ent-8-[1-(2,6-Difluorphenyl)ethoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure (Enantiomer B)



2.58 g (6.9 mmol) *ent*-Ethyl-8-[1-(2,6-difluorphenyl)ethoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 36A (Enantiomer B) wurde in 154 ml THF/Methanol (5:1) gelöst, mit 34.5 ml (34.5 mmol) 1 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 5 h bei 40°C gerührt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 6 N Salzsäure-Lösung angesäuert und eingeengt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.26 g (95% d. Th.; Reinheit 100%) der Titelverbindung.

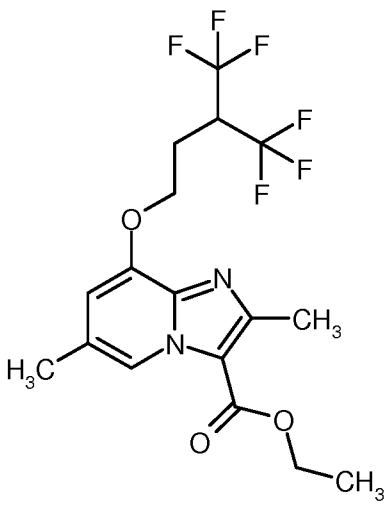
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.74 min

MS (ESpos): m/z = 347 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.79 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.16 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.24 - 13.90 (br. s, 1H).

Beispiel 38A

Ethyl-2,6-dimethyl-8-[4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)butoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



1.89 g (8.07 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 20A in 60 ml DMF wurden mit 7.89 g (24.2 mmol) Cäsiumcarbonat und 2.30 g (8.88 mmol) 4,4,-Trifluoro-3-(trifluoromethyl)butylbromid versetzt und das Reaktionsgemisch 90 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 60 ml Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und der Filterrückstand mit 100 ml Wasser und zweimal mit 20 ml tert.-Butylmethylether nachgewaschen. Der aus dem Filtrat ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Filtrat nachgewaschen. Beide Filterrückstände wurden mit 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Nacht im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.25 g der Zielverbindung (95% Reinheit, 64% d. Th.) erhalten.

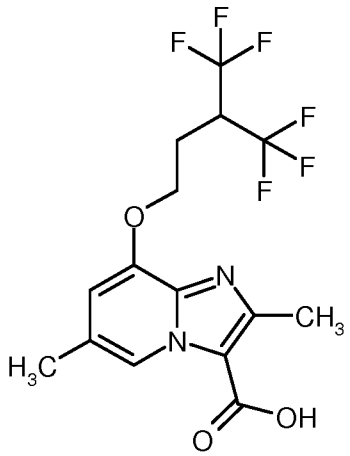
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min

MS (ESpos): m/z = 413 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 4.31 - 4.38 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

Beispiel 39A

2,6-Dimethyl-8-[4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)butoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



1.95 g (4.73 mmol) Ethyl-2,6-dimethyl-8-[4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)butoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Beispiel 38A in 30 ml Methanol wurden mit 3.28 g (10.4 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat versetzt und es wurde 3 Tage bei RT gerührt. Die Suspension wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und mit 1 M Salzsäure auf pH 6 gestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit 50 ml Wasser gewaschen und bei 70°C 2 h im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.64 g der Zielverbindung (90% Reinheit, 81% d. Th.) erhalten.

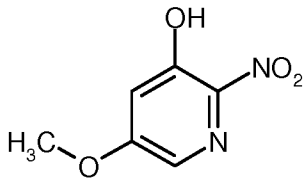
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.78 min

MS (ESpos): m/z = 385 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.29 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.22 - 4.35 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).

Beispiel 40A

5-Methoxy-2-nitropyridin-3-ol



1) Unter Argon wurden 1.46 g (4.8 mmol) Tetra-n-butylammoniumnitrat in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C langsam mit 0.68 ml (4.8 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 10 min bei 0°C gerührt.

2) 500 mg (4 mmol) 5-Methoxypyridin-3-ol wurden in einem separaten Reaktionskolben unter Argon in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei -30°C wurde die Lösung aus Schritt 1) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde im auftauendem Eisbad (nicht wärmer als 0°C) 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Kieselgur versetzt, bei niedriger Temperatur eingeengt und mit mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester: 9/1). Es wurden 637 mg der Zielverbindung (94% d. Th., Reinheit 100%) erhalten.

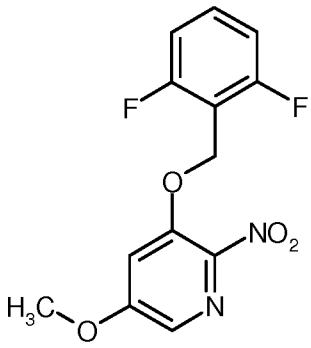
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min

MS (ESpos): m/z = 171 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.90 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 11.35 (br. 1H).

Beispiel 41A

3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methoxy-2-nitropyridin



0.76 g (4.47 mmol) 5-Methoxy-2-nitropyridin-3-ol aus Beispiel 40A und 2.18 g (6.70 mmol) Cäsiumcarbonat wurden in 12.5 ml DMF vorgelegt, mit 0.93 g (4.47 mmol) 2,6-Difluorbenzylbromid versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 100 ml 1 N wässrige Salzsäure eingerührt und 30 min bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.28 g (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

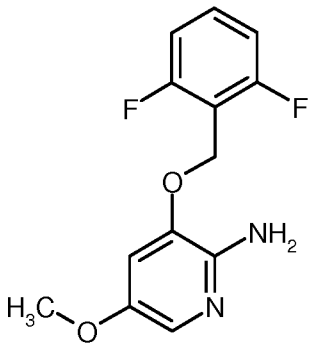
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min

MS (ESpos): m/z = 297 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.00 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.58 (quintett, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

Beispiel 42A

3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methoxypyridin-2-amin



1.25 g (4.22 mmol) 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methoxy-2-nitropyridin aus 41A wurden in 12.7 ml Ethanol mit 0.73 g (13.1 mmol) Eisenpulver versetzt und zum Rückfluß erhitzt. 3.23 ml (38.8 mmol) konzentrierte wässrige Salzsäure wurden langsam zugetropft und es wurde weitere 30 min am Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und in ein Eis-Wassergemisch eingerührt und 30 min gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, die

wässrige Phase mit 1 N wässriger Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan gerührt und die Mischung über Celite abfiltriert. Es wurde mit Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organische Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 974 mg der Zielverbindung (85% d. Th.) erhalten.

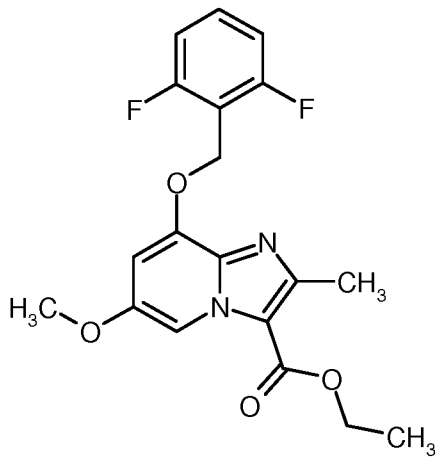
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min

MS (ESpos): m/z = 267 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.72 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (quintett, 1H).

Beispiel 43A

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



0.97 g (3.64 mmol) 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methoxypyridin-2-amin aus Beispiel 42A wurden in 18.5 ml Ethanol vorgelegt, mit 0.93 g gepulvertem Molekularsieb 3Å und 6.0 g (36.43 mmol) Ethyl-2-chloracetoacetat versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Trockeneisrotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 85°C eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester: 9/1 isokratisch). Es wurden 583 mg der Zielverbindung (41% d. Th.) erhalten.

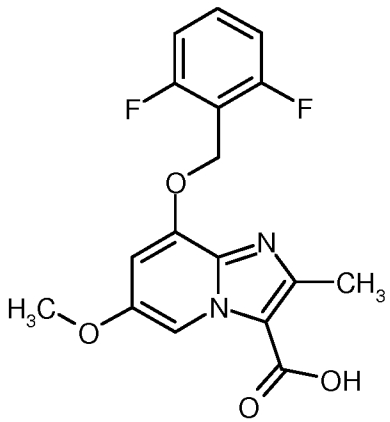
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min

MS (ESpos): m/z = 377 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3H), 2.54 (s, 3H; verdeckt durch DMSO-Signal), 3.83 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.60 (quintett, 1H), 8.58 (d, 1H).

Beispiel 44A

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



580 mg (1.54 mmol) Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-6-methoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 43A wurden in 33 ml THF/Methanol (5/1) gelöst, mit 7.7 ml 1 M wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei 40°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, unter Eiskühlung mit 6 N wässriger Salzsäure auf pH4 gestellt und anschließend am Rotationsverdampfer von den organischen Lösemitteln befreit. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 507 mg der Zielverbindung (94% d. Th.) erhalten.

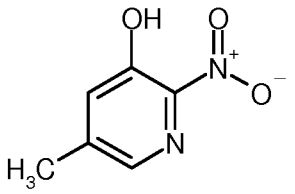
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.74 min

MS (ESpos): m/z = 349 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.54 (s, 3H; überlagert von DMSO-Signal), 3.85 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 7.61 (quintett, 1H), 8.68 (d, 1H), 13.40 (br. s, 1H).

Beispiel 45A

5-Methyl-2-nitropyridin-3-ol



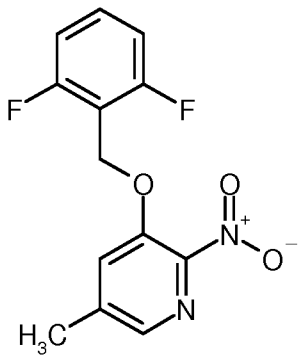
25 g (0.23 mol) 5-Methylpyridin-3-ol wurden unter Eiskühlung in 226 ml (4.12 mol) konzentrierter Schwefelsäure vorgelegt und anschließend auf RT erwärmt. Nachdem das Edukt komplett gelöst war, wurde das Reaktionsgemisch wieder auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden langsam bei 0°C bis 10°C 14.25 ml (0.34 mol) rauchende Salpetersäure zugetropft und innerhalb von 3.5 Stunden auf 15°C erwärmt. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 1000 g Eis geschüttet und zweimal mit je 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeengt. Es wurden 31.5 g der Zielverbindung (89% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 1.21 min

MS (ESpos): m/z = 155 $(M+H)^+$

Beispiel 46A

3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methyl-2-nitropyridin



31.5 g (0.155 mol) 5-Methyl-2-nitropyridin-3-ol aus Beispiel 45A und 75.78 g (0.23 mol) Cäsiumcarbonat wurden in 432 ml DMF vorgelegt, dann mit 33.7 g (0.163 mol) 2,6-Difluorbenzylbromid versetzt und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 3600 ml 0.5 N wässriger Salzsäure eingerührt. Der entstandene Niederschlag wurde noch 30 min gerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei RT und Normaldruck an der Luft getrocknet. Es wurden 45.8 g der Zielverbindung (105% d. Th.) erhalten.

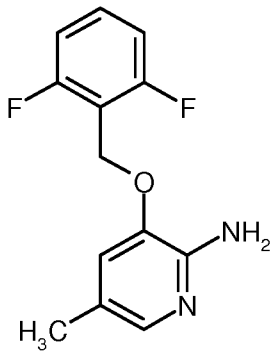
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min

MS (ESpos): m/z = 281 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.44 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.21 (quint., 2H), 7.52 - 7.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

Beispiel 47A

3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methylpyridin-2-amin



Unter Argon wurde 91 g (324.7 mmol) 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methyl-2-nitropyridin aus Beispiel 46A in 980 ml Ethanol vorgelegt, mit 56.2 g (1.0 mol) Eisenpulver versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Es wurden langsam 248 ml konzentrierte, wässrige Salzsäure zugetropft und 30 min unter Rückfluss weiter gerührt. Nach dem Abkühlen wurde ca. 2000 ml Wasser/Eis (1/1) zum Reaktionsgemisch gegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wurde soweit eingeengt, dass das Lösungsmittel zum größten Teil entfernt wurde. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt und mit 1200 ml Dichlormethan versetzt und 1 h kräftig gerührt. Die Mischung wurde über Kieselgur abgesaugt und mehrfach gut mit insgesamt ca. 2800 ml Dichlormethan gewaschen. Die Mutterlauge wurde getrennt, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Es wurden 77.8 g der Zielverbindung (96% d. Th.) erhalten.

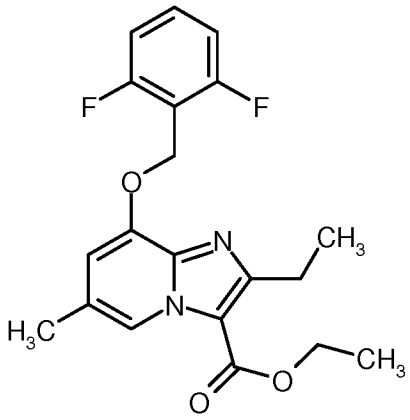
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.57 min

MS (ESpos): m/z = 251 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.13 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H).

Beispiel 48A

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



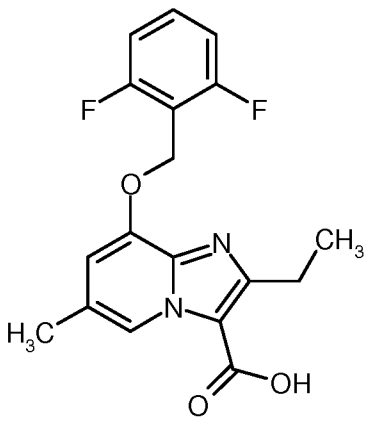
Unter Argon wurden 3.5 g (13.99 mmol) 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methylpyridin-2-amin aus Beispiel 47A und 9.6 ml (69.93 mmol) 2-Chlor-2-propionyl-essigsäure-methylester in 140 ml Ethanol gelöst und über Nacht mit 500 mg 3 Å Molsieb unter Rückfluss gerührt. 500 mg 3 Å Molsieb wurden zugegeben und das Gemisch wurde weitere 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Tage unter Rückfluss gerührt, wobei an jedem Tag 3 Å Molsieb zugegeben wurde. Das Gemisch wurde abgekühlt, abgesaugt und die Mutterlauge weitgehend eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9/1 nach 7/3) gereinigt. Es wurden 3.8 g der Zielverbindung (68% d. Th., als 1:1 Gemisch mit Methyl -8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-ethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.18 min

MS (ESpos): m/z = 361 $(M+H)^+$

Beispiel 49A

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



2 g (5.34 mmol) Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-ethyl-6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 48A (1:1 Gemisch von Methyl- und Ethylester) wurden in 114 ml THF/Methanol (5/1) gelöst, mit 5.34 ml (5.34 mmol) 1 N wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei 40°C gerührt wobei nach 3 Tagen nochmals 5.34 ml (5.34 mmol) 1 N wässrige Lithiumhydroxid-Lösung zugegeben wurde. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch unter Eiskühlung mit 6 N wässriger Salzsäure auf pH 4 angesäuert und anschließend am Rotationsverdampfer vom organischen Lösungsmittel befreit. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.94 g der Zielverbindung (99% d. Th.) erhalten.

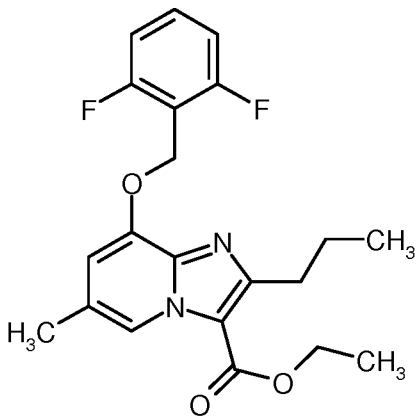
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.79 min

MS (ESpos): m/z = 347 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.19 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (quin, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 13.02 - 13.06 (m, 1H).

Beispiel 50A

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



Unter Argon wurden 3.0 g (11.99 mmol) 3-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-5-methylpyridin-2-amin aus Beispiel 47A in 60 ml Ethanol vorgelegt. Dann wurden 18.48 g (95.90 mmol) Ethyl-2-chlor-3-oxohexanoat (beschrieben in: M. Altuna-Urquijo et al. Tetrahedron 2009, 65, 975-984) und 600 mg 3 Å Molsieb hinzugegeben und 5 Tage unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-

Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 95/5 nach 8/2). Es wurden 2.4 g der Zielverbindung (47% d. Th., Reinheit ca. 92%) erhalten.

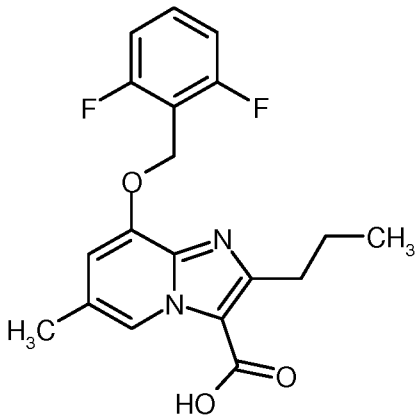
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min

MS (ESpos): m/z = 389 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.90 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.87 - 2.94 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

Beispiel 51A

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



2.30 g (5.92 mmol) Ethyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-6-methyl-2-propylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 50A wurden in 108 ml THF, 29 ml Wasser und 21.6 ml Methanol bei RT vorgelegt. Es wurden 1.24 g (29.61 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugeben und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde von den organischen Lösungsmitteln befreit und die erhaltene wässrige Lösung wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Es wurden 2.50 g der Zielverbindung (115% d. Th.) erhalten.

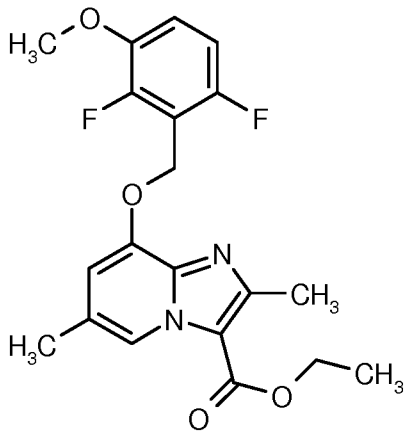
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.83 min

MS (ESpos): m/z = 361 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.89 (t, 3H), 1.61 - 1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.19 - 7.35 (m, 3H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.94 - 13.92 (br. s, 1H).

Beispiel 52A

Ethyl-8-[(2,6-difluor-3-methoxybenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat



1.35 g (5.75 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 20A und 4.12 g (12.66 mmol) Cäsiumcarbonat wurden in 82 ml DMF vorgelegt. Es wurde auf 60°C erhitzt und anschließend wurden 1.50 g (6.33 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3-difluor-4-methoxybenzol hinzugegeben. Das Gemisch wurde 20 min bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ca. 500 ml Wasser gegossen und 30 min ausgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.11 g der Titelverbindung (86 % d. Th., Reinheit 92%) erhalten.

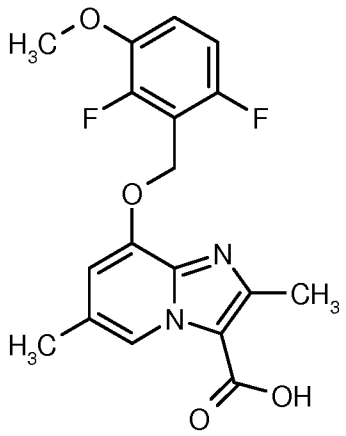
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min

MS (ESpos): m/z = 391 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.29 - 4.38 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), [weiteres Signal unter Lösungsmittelpeak].

Beispiel 53A

8-[(2,6-Difluor-3-methoxybenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure



2.00 g (4.69 mmol) Ethyl-8-[(2,6-difluor-3-methoxybenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 52A wurden in 50 ml Dioxan suspendiert, mit 11.73 ml (23.46 mmol) 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt und 5 h bei 90°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N wässriger Salzsäure angesäuert und die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Hierbei erhielt man 790 mg der Titelverbindung. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Essigsäureethylester für 1.5 h gerührt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Hierbei erhielt man 70 mg der Titelverbindung. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Dichlormethan für 2 h gerührt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Hierbei erhielt man 60 mg der Titelverbindung. Die wässrige Phase wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Hierbei erhielt man 300 mg der Titelverbindung als Trifluoracetat-Salz. Es wurden insgesamt 920 mg der Titelverbindung (52 % d. Th.) erhalten (anteilig als Trifluoracetat-Salz).

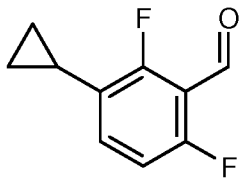
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min

MS (ESpos): m/z = 363 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.36 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.09 - 13.12 (br. s, 1H), [weiteres Signal unter Lösungsmittelpeak].

Beispiel 54A

3-Cyclopropyl-2,6-difluorbenzaldehyd



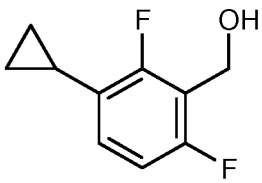
3.50 g (15.84 mmol) 3-Brom-2,6-difluorbenzaldehyd wurden in 87.5 ml Toluol gelöst. Eine Lösung von 3.36 g (31.67 mmol) Natriumcarbonat in 1.5 ml Wasser wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde für 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.04 g (23.75 mmol) Cyclopropylboronsäure und 366 mg (0.32 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Es wurden nochmals 0.68 g (7.92 mmol) Cyclopropylboronsäure, 0.34 g (3.17 mmol) Natriumcarbonat und 183 mg (0.16 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hinzugegeben und das Gemisch wurde nochmals über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei 35°C Badtemperatur im Vakuum eingeengt. Es wurden 3.50 g der Titelverbindung (92 % d. Th., Reinheit 76%) erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 2.11 min

MS (ESpos): m/z = 183 $(M+H)^+$

Beispiel 55A

(3-Cyclopropyl-2,6-difluorphenyl)methanol



Unter Argon wurden 221 mg (5.84 mmol) Natriumborhydrid bei 0°C in 47 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Eine Lösung von 3.5 g (14.60 mmol) 3-Cyclopropyl-2,6-difluorbenzaldehyd aus Beispiel 54A in 189 ml Tetrahydrofuran wurden hinzugegeben. Anschließend wurden 14.8 ml Methanol bei 0°C zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 88 ml Eiswasser gegeben, mit 2 N wässriger Schwefelsäure auf ca. pH = 1 gestellt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bei 30°C Badtemperatur bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient

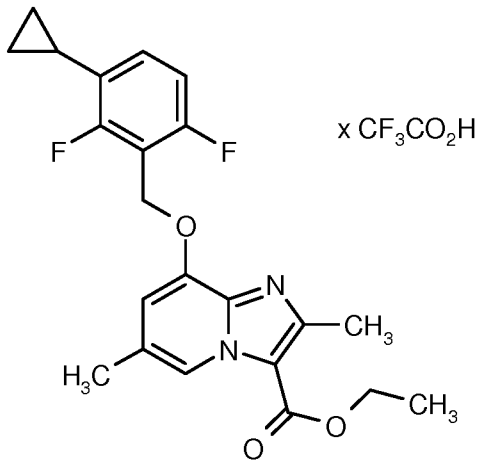
= 10/1 nach Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1). Die Produktfraktionen vereinigt und bei 30°C Badtemperatur einrotiert. Es wurden 2.46 g der Titelverbindung (86 % d. Th., Reinheit 94%) erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 1.90 min

MS (ESpos): m/z = 167 $(M-H_2O+H)^+$

Beispiel 56A

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



2.67 g (11.41 mmol) Ethyl-8-hydroxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat aus Beispiel 20A wurden in 104 ml THF gelöst. 2.46 g (12.55 mmol) (3-Cyclopropyl-2,6-difluorphenyl)methanol aus Beispiel 55A und 6.29 g (23.97 mmol) Triphenylphosphin wurden hinzugegeben. Nach Zugabe von 4.75 ml (23.97 mmol) Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde eingeengt und mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient = 10/1 nach 5/1). Die Produktfraktionen wurden eingeengt und nochmals mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Es wurden 1.1 g der Titelverbindung (19 % d. Th.) erhalten.

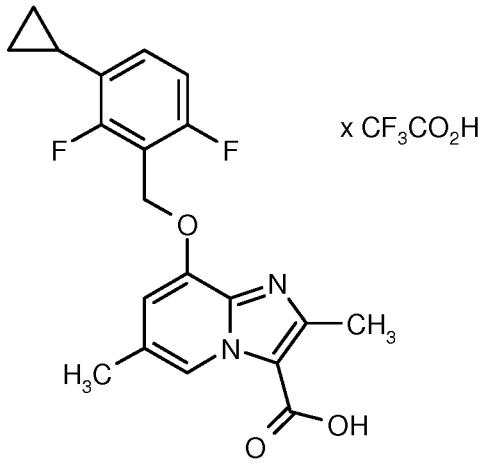
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min

MS (ESpos): m/z = 401 $(M-TFA+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.70 - 0.78 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.33 - 4.40 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.08 - 7.28 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), [weiteres Signal unter Lösungsmittelpeak].

Beispiel 57A

8-[(3-Cyclopropyl-2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure Trifluoracetat



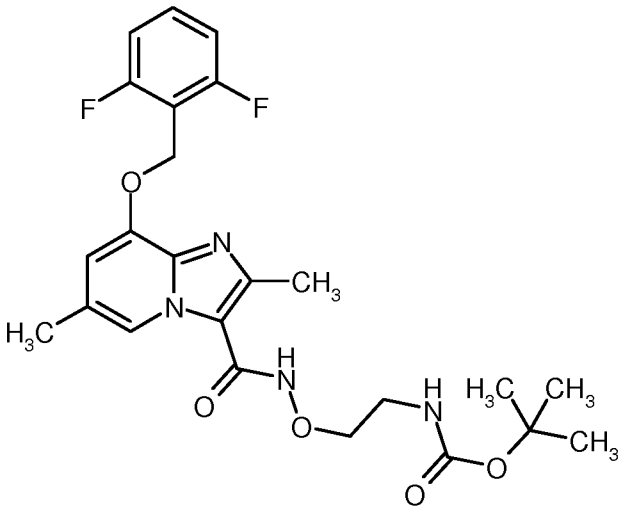
1.1 g (2.14 mmol) Ethyl-8-[(3-cyclopropyl-2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat Trifluoracetat aus Beispiel 56A wurden in 46 ml Dioxan suspendiert, mit 6.4 ml (12.8 mmol) 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt und über Nacht bei 90°C gerührt. Das Gemisch wurde eingeengt und der Rückstand mit TFA/Wasser/Acetonitril versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Das produkthaltige Filtrat wurde etwas eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die entsprechenden produkthaltigen Fraktionen wurden mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt und eingeengt. Es wurden 950 mg der Titelverbindung (91 % d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.87 min

MS (ESpos): m/z = 373 $(M-TFA+H)^+$

Beispiel 58A

tert-Butyl-(2-{[({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]oxy}ethyl)carbamat



100 mg (0.30 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.90 ml DMF wurden mit 126 mg (0.33 mmol) HATU und 0.16 ml (10.90 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 64 mg (0.36 mmol) tert-Butyl-[2-(aminooxy)ethyl]carbamat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff ca. 30 min bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 49 mg der Zielverbindung (33% d. Th.) erhalten. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol-Gradient: 100/0 nach 50/1). Es wurden zusätzlich 71 mg der Zielverbindung (48% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.91 min

MS (ESpos): m/z = 491 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.39 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 3.85 - 3.94 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.78 - 6.87 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).

In Analogie zu Beispiel 58A wurden die in Tabelle 1A gezeigten Beispielverbindungen hergestellt, indem die entsprechende Carbonsäure aus Beispiel 16A mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Hydroxylaminen (1.1 - 3 Äquivalente), HATU (1.1 - 2.5 Äquivalente) und *N,N*-Diisopropylethylamin (2.5 - 8 Äquivalente) in DMF unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen (Reaktionszeit: 1 - 24 h; Temperatur: RT) umgesetzt wurden.

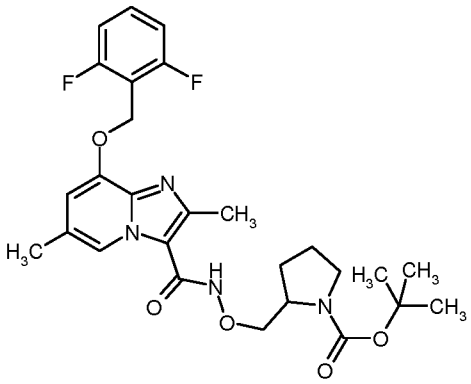
Beispielhafte Aufarbeitung der Reaktionsmischung:

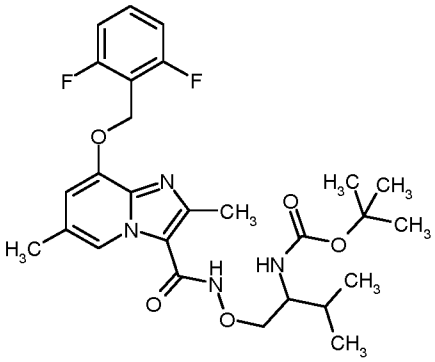
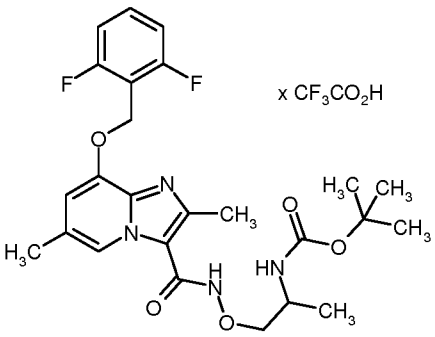
Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff ca. 30 min bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

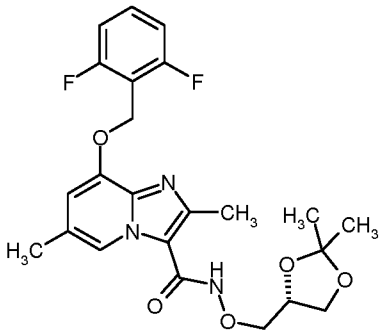
Alternativ dazu wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser/TFA verdünnt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA oder 0.05% Ameisensäure). Das Rohprodukt wurde ggf. zusätzlich oder alternativ mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol oder Cyclohexan/Ethylacetat) und/oder Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol) gereinigt.

Die produkthaltigen Fraktionen der präparativen HPLC wurden ggf. eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und lyophilisiert.

Tabelle 1A:

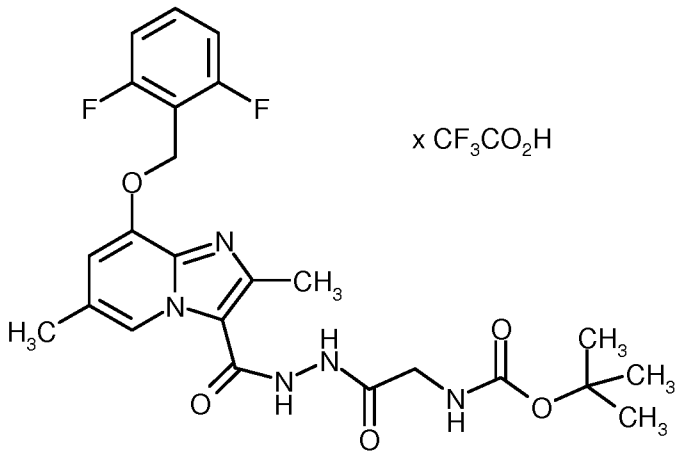
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
59A	*rac*-tert-Butyl-2-({[({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]oxy}methyl)pyrrolidin-1-carboxylat  (85% d. Th.; Reinheit 88%)	LC-MS (Methode 1): R_t = 1.04 min MS (ESpos): m/z = 531 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
60A	*rac*-tert-Butyl-(1-{[({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]oxy}-3-methylbutan-2-yl)carbamat  (59% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min MS (ESpos): m/z = 533 $(M+H)^+$
61A	*rac*-tert-Butyl-(1-{[({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]oxy}propan-2-yl)carbamat Trifluoracetat  (70% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min MS (ESpos): m/z = 504 $(M-TFA+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
62A	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-{[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (74% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.84 min MS (ESpos): m/z = 462 $(M+H)^+$

Beispiel 63A

tert-Butyl-{2-[2-({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)hydrazino]-2-oxoethyl}carbamat Trifluoracetat



5

100 mg (0.30 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 1.0 ml DMF wurden mit 126 mg (0.33 mmol) HATU und 0.16 ml (0.90 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei RT gerührt,

anschließend mit 63 mg (0.33 mmol) tert-Butyl-(2-hydrazino-2-oxoethyl)carbamat versetzt und für 60 Minuten bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Acetonitril/Wasser/TFA versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Es wurden 170 mg der Zielverbindung (81% d. Th., Reinheit 89%) erhalten.

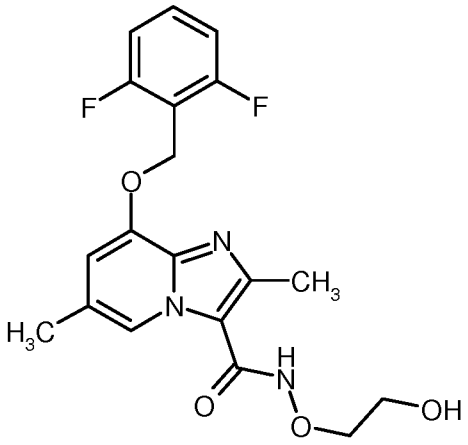
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.79 min

MS (ESpos): m/z = 504 $(M\text{-}TFA+H)^+$

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-(2-hydroxyethoxy)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



75 mg (0.23 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.75 ml DMF wurden mit 112 mg (0.29 mmol) HATU und 0.20 ml (1.13 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 23 mg (0.29 mmol) 2-(Aminooxy)ethanol versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurden nochmals 43 mg (0.11 mmol) HATU und 23 mg (0.29 mmol) 2-(Aminooxy)ethanol hinzugegeben und das Gemisch wurde 6 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit TFA versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingeengt und lyophilisiert. Es wurden 38 mg der Zielverbindung (43% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min

MS (ESpos): m/z = 392 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.60 - 3.68 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.72 - 4.82 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

In Analogie zu Beispiel 1 wurden die in Tabelle 1 gezeigten Beispielverbindungen hergestellt, indem die entsprechende Carbonsäure aus Beispiel 16A mit den entsprechenden, kommerziell

erhältlichen Hydroxylaminen bzw. Hydrazinen (1.1 - 3 Äquivalente), HATU (1.1 - 2.5 Äquivalente) und *N,N*-Diisopropylethylamin (2.5 - 8 Äquivalente) in DMF unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen (Reaktionszeit: 1 - 24 h; Temperatur: RT) umgesetzt wurden.

Beispielhafte Aufarbeitung der Reaktionsmischung:

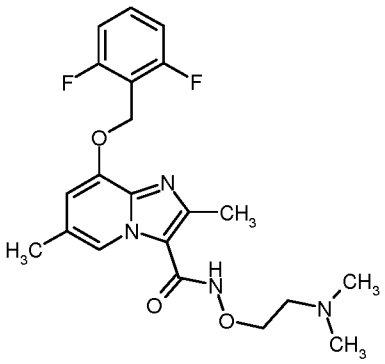
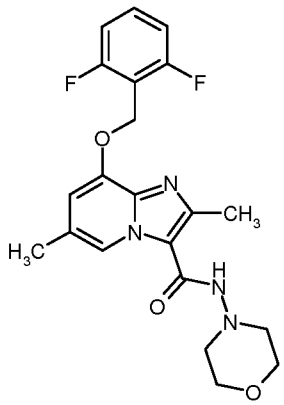
Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff ca. 30 min bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

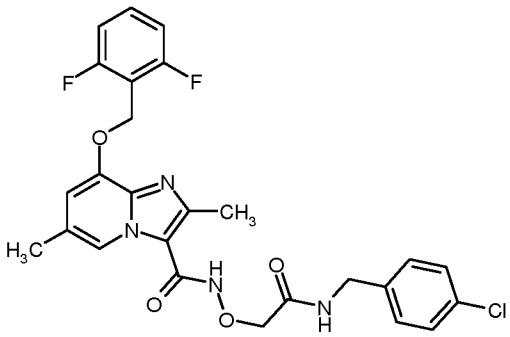
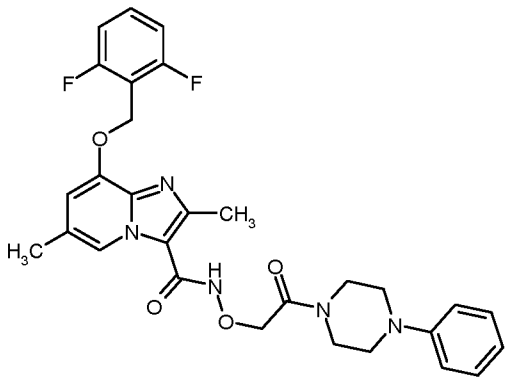
Alternativ dazu wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser/TFA verdünnt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA oder 0.05% Ameisensäure). Das Rohprodukt wurde ggf. zusätzlich oder alternativ mittels Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol oder Cyclohexan/Ethylacetat) und/oder Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol) gereinigt.

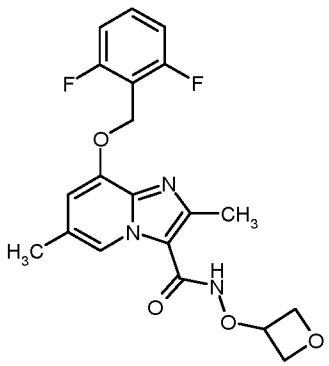
Die produkthaltigen Fraktionen der präparativen HPLC wurden eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und lyophilisiert.

Tabelle 1:

Beispiel	**IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)**	**Analytische Daten**

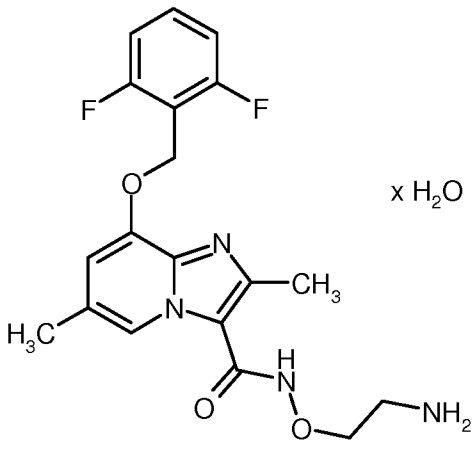
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
2	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (56% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min MS (ESpos): m/z = 419 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.25 - 2.34 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).
3	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (63% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.70 min MS (ESpos): m/z = 417 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.31 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.82 - 2.98 (m, 4H), 3.59 - 3.78 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 9.03 (s, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
4	N-{2-[(4-Chlorbenzyl)amino]-2-oxoethoxy}-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (65% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min MS (ESpos): m/z = 529 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.19 - 7.32 (m, 6H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 11.39 (br. s, 1H).
5	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-[2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (56% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.95 min MS (ESpos): m/z = 550 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.08 - 3.24 (m, 4H), 3.58 - 3.74 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.80 (t, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 3H), 7.18 - 7.28 (m, 4H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.28 (br. s, 1H).

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
6	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(oxetan-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (54% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.72 min MS (ESpos): m/z = 404 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 4.03 - 4.10 (m, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 4.57 - 4.62 (m, 1H), 5.09 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.43 (s, 1H).

Beispiel 7

N-(2-Aminoethoxy)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid Hydrat



120 mg (0.25 mmol) tert-Butyl-(2-{[({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]oxy}ethyl)carbamat aus Beispiel 58A wurden in 1.44 ml Diethylether suspendiert, mit 3.66 ml (7.32 mmol) 2 N Chlorwasserstofflösung in Diethylether versetzt und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zweimal gewaschen. Die vereinigten

wässrigen Phasen wurden zweimal mit Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und lyophilisiert. Es wurden 86 mg der Zielverbindung (83% d. Th.; Reinheit 97%) erhalten.

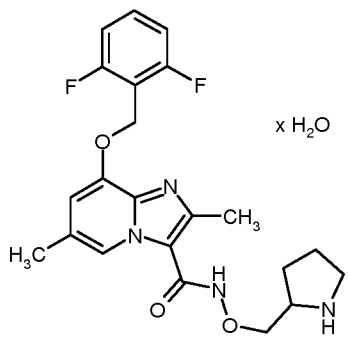
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.54 min

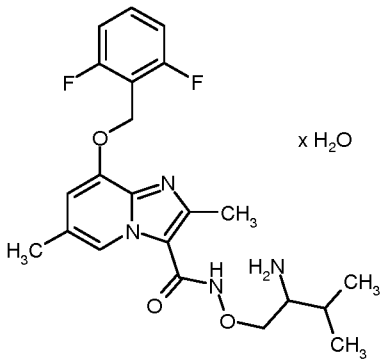
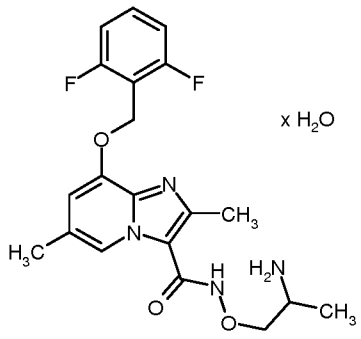
MS (ESpos): m/z = 391 $(M-H_2O+H)^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.76 - 2.86 (m, 2H), 3.57 (br. s, keine genaue Anzahl ^{1}H bestimmbar), 3.82 - 3.89 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.53 - 7.63 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).

In Analogie zu Beispiel 7 wurden die in Tabelle 2 gezeigten Beispielverbindungen hergestellt, indem die entsprechenden N-Boc geschützten Amine mit 2 N Chlorwasserstofflösung (30 - 60 Äquivalente) in Diethylether unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen (Reaktionszeit: 1 - 4 Tage; Temperatur: RT) umgesetzt und aufgearbeitet wurden [Die Angabe der Produkte erfolgt in Analogie als Hydrate; eine quantitative Bestimmung des Wassergehaltes erfolgte nicht].

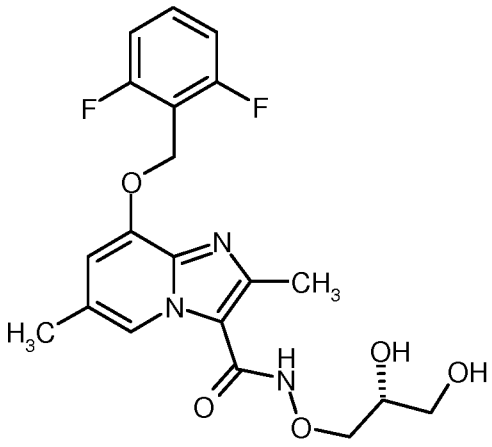
Tabelle 2:

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
8	*rac*-8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid Hydrat  (86% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min MS (ESpos): m/z = 431 $(M-H_2O+H)^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.48 - 1.57 (m, 1H), 1.67 - 1.93 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 3.48 - 3.47 (m, 1H), 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), [sehr breites Singulett zwischen 3.40 und 4.20].

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
9	*rac*-N-(2-Amino-3-methylbutoxy)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid Hydrat  (99% d. Th.; Reinheit 94%)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min MS (ESpos): m/z = 433 $(M-H_2O+H)^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 0.89 (d, 6H), 1.67 - 1.78 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.80 - 2.87 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), [sehr breites Singulett zwischen 3.75 und 4.95].
10	*rac*-N-(2-Aminopropoxy)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid Hydrat  (85% d. Th.)	LC-MS (Methode 1): R_t = 0.57 min MS (ESpos): m/z = 405 $(M-H_2O+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.03 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 3.73 - 3.80 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), [sehr breites Singulett zwischen 3.23 und 4.90].

Beispiel 11

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-{[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



155 mg (0.34 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-{[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 62A wurden mit 6 ml TFA/Wasser (2/1) versetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, in Dichlormethan und wenig Methanol gelöst und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Es wurden 71 mg (48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

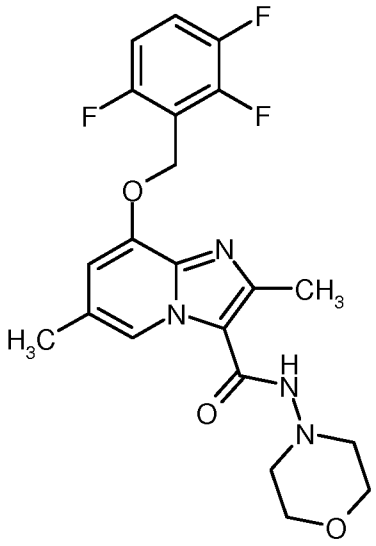
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min

MS (ESpos): m/z = 422 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.38 - 3.48 (m, 2H), 3.73 - 3.88 (m, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.19 (br. s, 1H).

Beispiel 12

2,6-Dimethyl-N-(morpholin-4-yl)-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



35 mg (0.10 mmol) 2,6-Dimethyl-8-[(2,3,6-trifluorbenzyl)oxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 22A wurden in einer 96er deep well-Multititerplatte vorgelegt. Eine Lösung von 10 mg (0.10 mmol) Morpholin-4-amin in 0.4 ml DMF sowie eine Lösung von 45.6 mg (0.12 mol) HATU in 0.4 ml DMF wurden nacheinander hinzugegeben. Nach Zugabe von 20.2 mg (0.20 mmol) 4-Methylmorpholin wurde das Gemisch bei RT über Nacht geschüttelt. Dann wurde filtriert und aus dem Filtrat die Zielverbindung per präparativer LC-MS (Methode 11) isoliert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden mittels Zentrifugaltrockner im Vakuum eingeengt. Der Rückstand der Produktfraktionen wurde in je 0.6 ml DMSO gelöst. Diese wurden vereint und abschließend im Zentrifugaltrockner vom Lösemittel befreit. Es wurden 2.3 mg (5% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

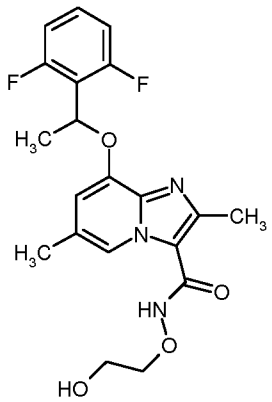
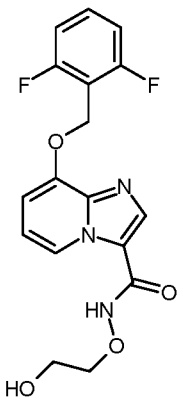
LC-MS (Methode 12): R_t = 0.77 min

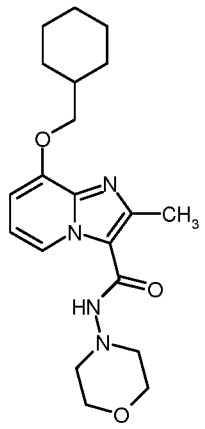
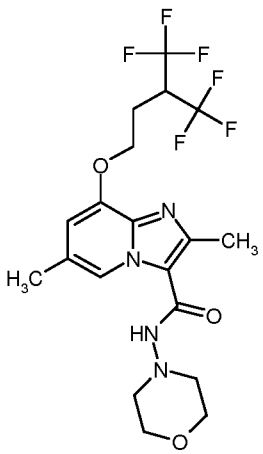
MS (ESpos): m/z = 435 $(M+H)^+$

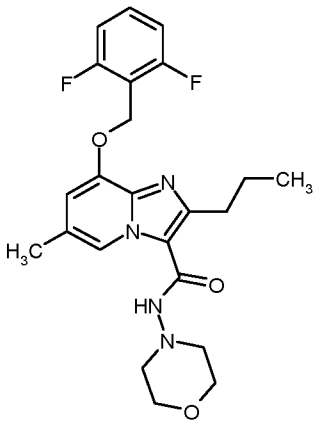
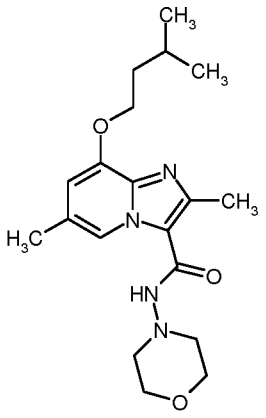
In Analogie zu Beispiel 12 wurden die in Tabelle 3 gezeigten Beispielverbindungen hergestellt, indem in parallel-synthetischer Weise die entsprechenden, zuvor beschriebenen Carbonsäuren mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen oder zuvor beschriebenen Hydrazinen bzw. Hydroxylaminen unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt wurden:

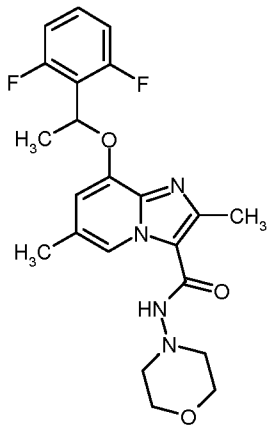
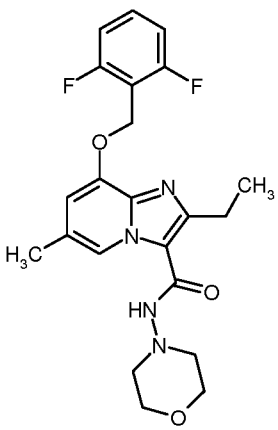
Tabelle 3:

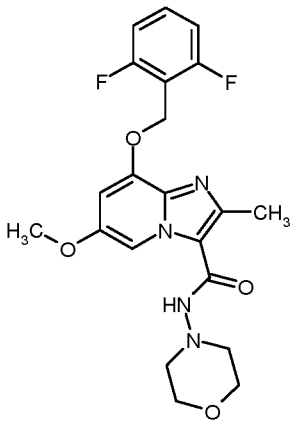
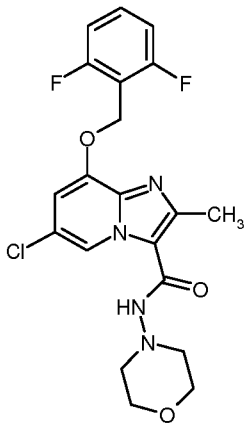
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten

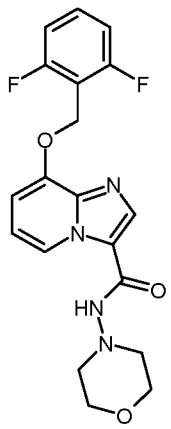
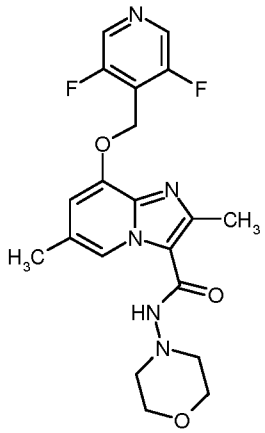
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
13	*ent*-8-[1-(2,6-Difluorphenyl)ethoxy]-N-(2-hydroxyethoxy)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (3% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.77 min MS (ESpos): m/z = 406 $(M+H)^+$
14	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-(2-hydroxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (3% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.82 min MS (ESpos): m/z = 364 $(M+H)^+$

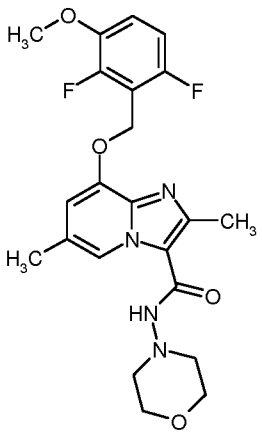
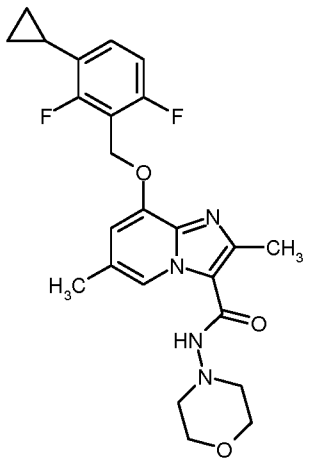
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
15	8-(Cyclohexylmethoxy)-2-methyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (6% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.78 min MS (ESpos): m/z = 373 $(M+H)^+$
16	2,6-Dimethyl-N-(morpholin-4-yl)-8-[4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)butoxy]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (4% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.82 min MS (ESpos): m/z = 469 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
17	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-6-methyl-N-(morpholin-4-yl)-2-propylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (9% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.82 min MS (ESpos): m/z = 445 $(M+H)^+$
18	2,6-Dimethyl-8-(3-methylbutoxy)-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (4% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.75 min MS (ESpos): m/z = 361 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
19	*ent*-8-[1-(2,6-Difluorphenyl)ethoxy]-2,6-dimethyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (14% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.77 min MS (ESpos): m/z = 431 $(M+H)^+$
20	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2-ethyl-6-methyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (19% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.79 min MS (ESpos): m/z = 431 $(M+H)^+$

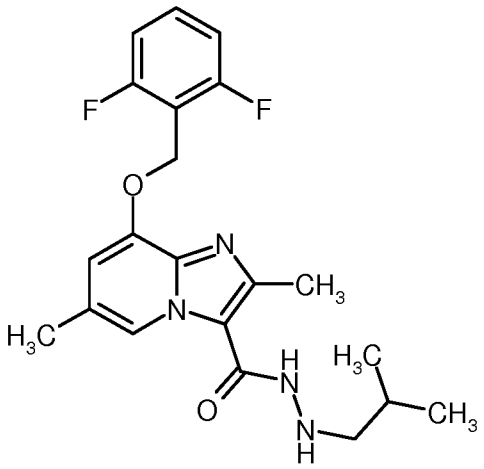
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
21	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-6-methoxy-2-methyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (4% d. Th.; Reinheit 84%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.78 min MS (ESpos): m/z = 433 $(M+H)^+$
22	6-Chlor-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2-methyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (7% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.95 min MS (ESpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
23	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (4% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.84 min MS (ESpos): m/z = 389 $(M+H)^+$
24	8-[(3,5-Difluorpyridin-4-yl)methoxy]-2,6-dimethyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (3% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.68 min MS (ESpos): m/z = 418 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
25	8-[(2,6-Difluor-3-methoxybenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (7% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.77 min MS (ESpos): m/z = 447 $(M+H)^+$
26	8-[(3-Cyclopropyl-2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (9% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.86 min MS (ESpos): m/z = 457 $(M+H)^+$

Beispiel 27

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-isobutyl-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid



9 mg (0.10 mmol) Isobutylhydrazin wurden in einer 96er deep well Multititerplatte vorgelegt. Eine Lösung von 33 mg (0.10 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.4 ml DMF sowie eine Lösung von 45.6 mg (0.12 mol) HATU in 0.4 ml DMF wurden nacheinander hinzugegeben. Nach Zugabe von 20.2 mg (0.20 mmol) 4-Methylmorpholin wurde das Gemisch bei RT über Nacht geschüttelt. Dann wurde filtriert und aus dem Filtrat die Zielverbindung per präparativer LC-MS (Methode 11) isoliert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden mittels Zentrifugaltrockner im Vakuum eingeengt. Der Rückstand der Produktfraktionen wurde in je 0.6 ml DMSO gelöst. Diese wurden vereint und abschließend im Zentrifugaltrockner vom Lösemittel befreit. Es wurden 16 mg (36% d. Th.; Reinheit 89%) erhalten.

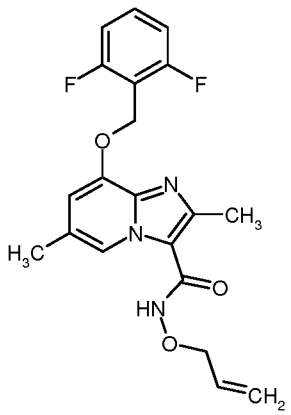
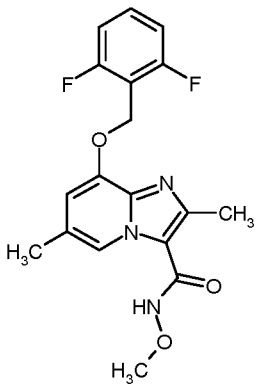
LC-MS (Methode 12): R_t = 0.88 min

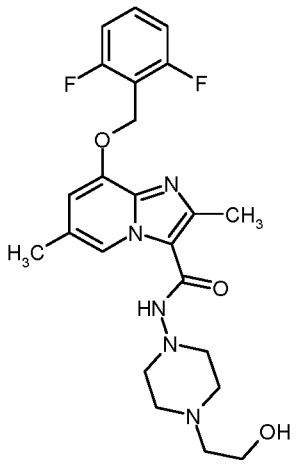
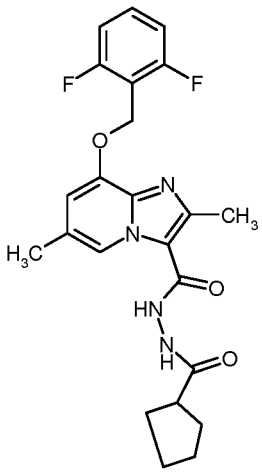
MS (ESpos): m/z = 403 $(M+H)^+$

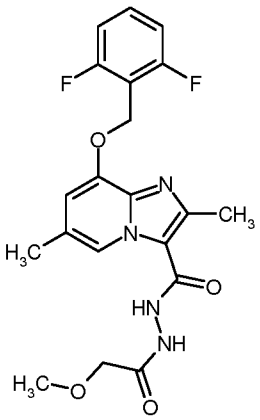
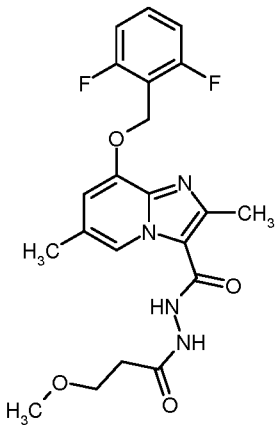
In Analogie zu Beispiel 27 wurden die in Tabelle 4 gezeigten Beispielverbindungen hergestellt, indem in parallel-synthetischer Weise die entsprechenden Carbonsäuren mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen oder zuvor beschriebenen Aminen unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt wurden:

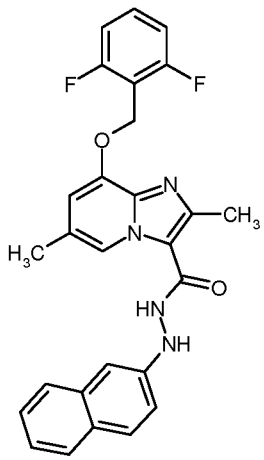
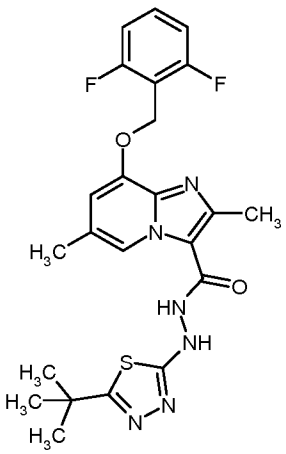
Tabelle 4:

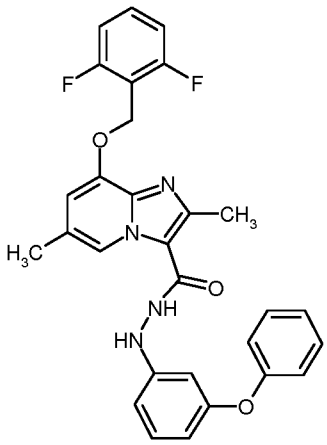
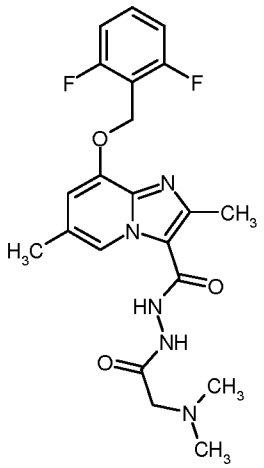
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten

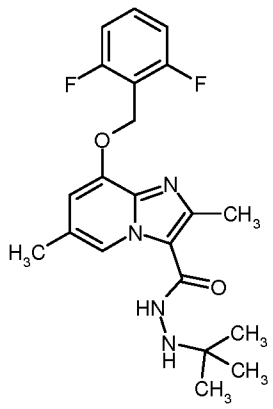
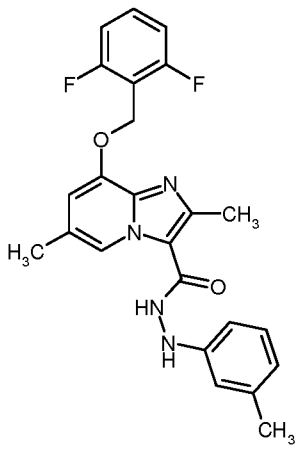
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
28	N-(Allyloxy)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (14% d. Th.; Reinheit 84%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.86 min MS (ESpos): m/z = 388 $(M+H)^+$
29	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-methoxy-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (2% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.80 min MS (ESpos): m/z = 362 $(M+H)^+$

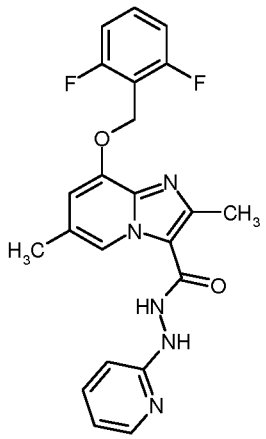
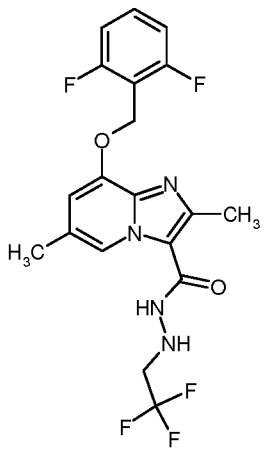
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
30	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (34% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.60 min MS (ESpos): m/z = 460 $(M+H)^+$
31	N'-(Cyclopentylcarbonyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (31% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.86 min MS (ESpos): m/z = 443 $(M+H)^+$

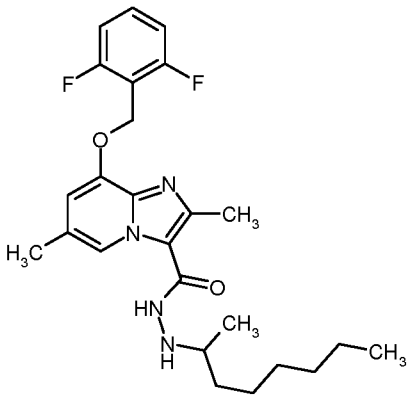
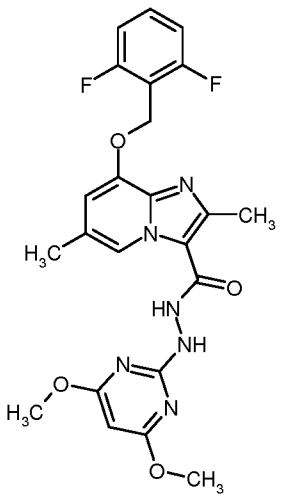
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
32	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(methoxyacetyl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (30% d. Th.; Reinheit 88%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.76 min MS (ESpos): m/z = 419 $(M+H)^+$
33	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(3-methoxypropanoyl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (30% d. Th.; Reinheit 85%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.76 min MS (ESpos): m/z = 433 $(M+H)^+$

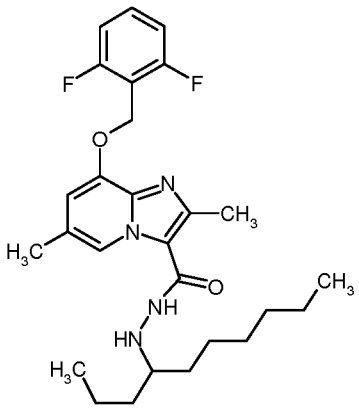
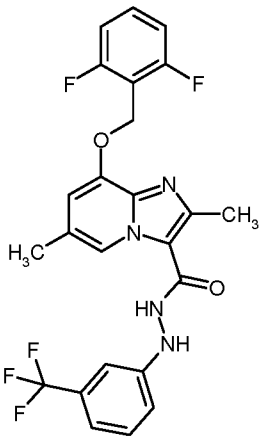
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
34	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(2-naphthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (7% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.01 min MS (ESpos): m/z = 473 $(M+H)^+$
35	N'-(5-*tert*-Butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (8% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.01 min MS (ESpos): m/z = 487 $(M+H)^+$

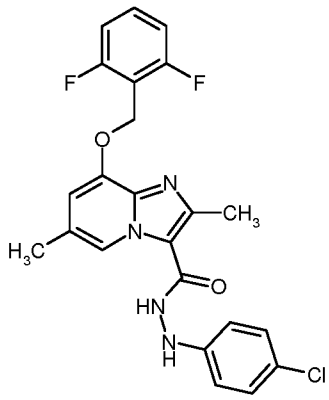
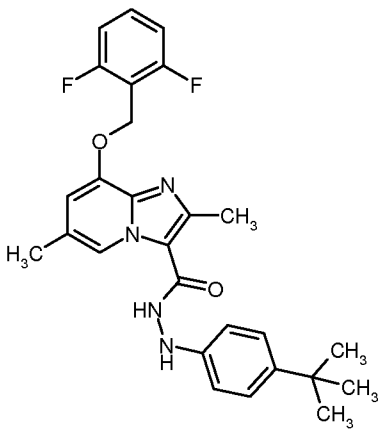
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
36	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(3-phenoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (23% d. Th.; Reinheit 84%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.07 min MS (ESpos): m/z = 515 $(M+H)^+$
37	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-[(dimethylamino)acetyl]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (79% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.62 min MS (ESpos): m/z = 432 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.32 (s, 3H), 2.49 - 2.63 (m, 9H; zum Teil überlagert mit DMSO-Signal), 2.40 - 2.70 (br. s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.85 (br. s, 1H), 10.21 (br. s, 1H).

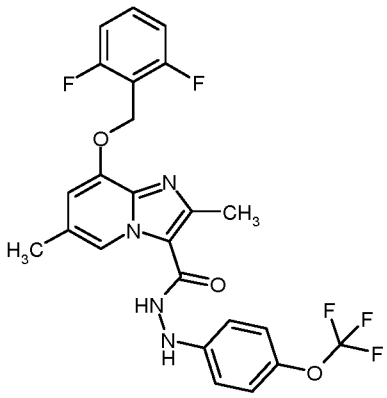
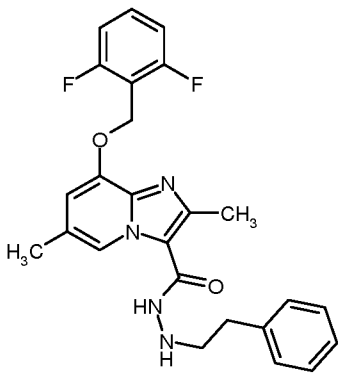
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
38	N'-*tert*-Butyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (46% d. Th.; Reinheit 81%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.85 min MS (ESpos): m/z = 403 $(M+H)^+$
39	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(3-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (25% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.97 min MS (ESpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

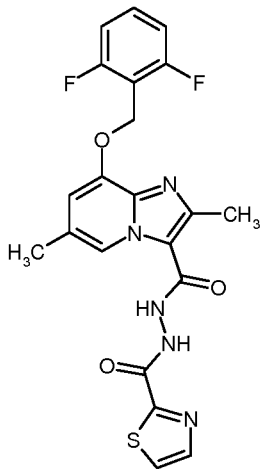
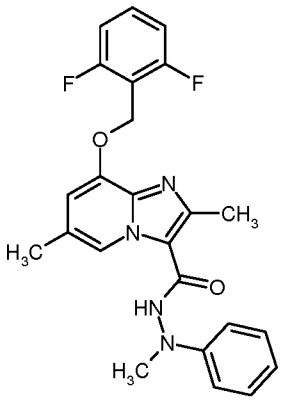
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
40	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (38% d. Th.; Reinheit 87%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.76 min MS (ESpos): m/z = 424 $(M+H)^+$
41	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(2,2,2-trifluorethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (13% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.89 min MS (ESpos): m/z = 429 $(M+H)^+$

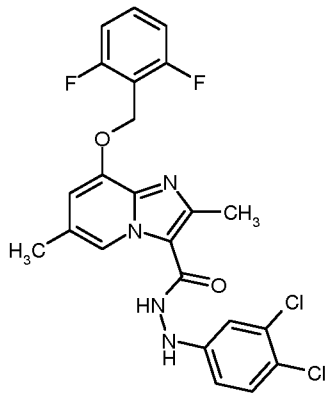
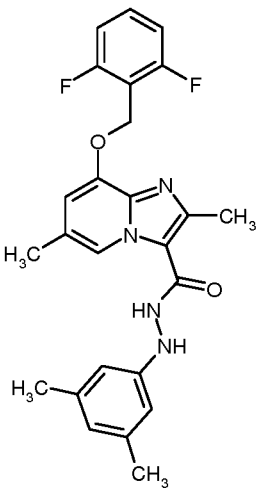
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
42	*rac*-8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(octan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (36% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.07 min MS (ESpos): m/z = 459 $(M+H)^+$
43	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (43% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.92 min MS (ESpos): m/z = 485 $(M+H)^+$

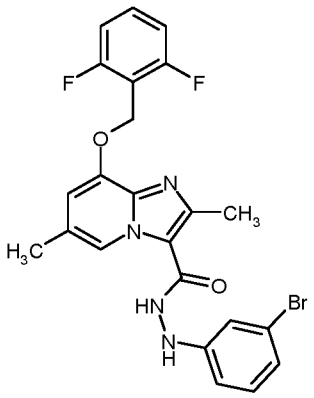
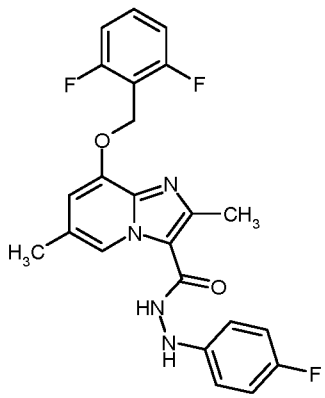
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
44	*rac*-N'-(Decan-4-yl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (33% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.16 min MS (ESpos): m/z = 487 $(M+H)^+$
45	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-[3-(trifluormethyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (44% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.05 min MS (ESpos): m/z = 491 $(M+H)^+$

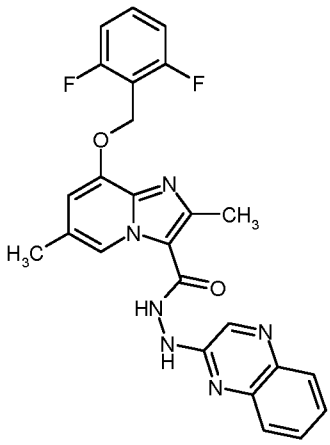
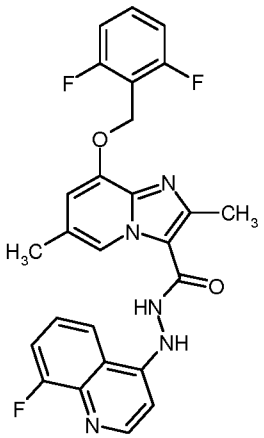
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
46	N'-(4-Chlorphenyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (8% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.00 min MS (ESpos): m/z = 457 $(M+H)^+$
47	N'-(4-*tert*-Butylphenyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (14% d. Th.; Reinheit 89%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.07 min MS (ESpos): m/z = 479 $(M+H)^+$

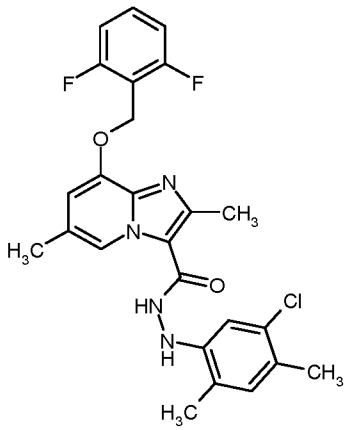
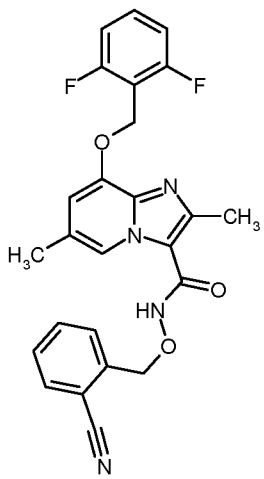
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
48	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-[4-(trifluormethoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (39% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.06 min MS (ESpos): m/z = 507 $(M+H)^+$
49	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(2-phenylethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (5% d. Th.; Reinheit 75%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.93 min MS (ESpos): m/z = 451 $(M+H)^+$

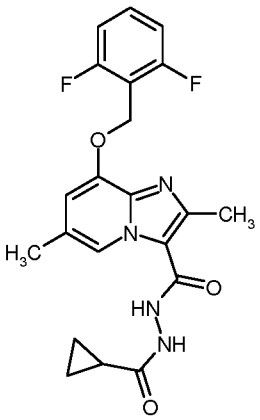
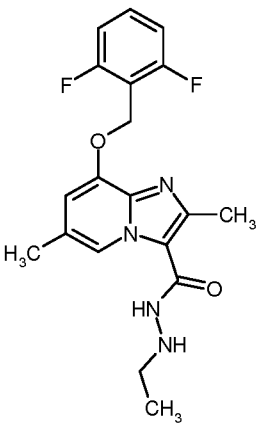
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
50	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(1,3-thiazol-2-ylcarbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (21% d. Th.; Reinheit 78%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.85 min MS (ESpos): m/z = 458 $(M+H)^+$
51	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N',2,6-trimethyl-N'-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (67% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.99 min MS (ESpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

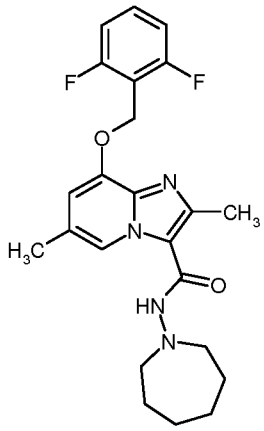
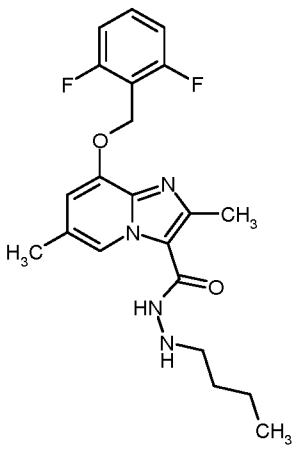
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
52	N'-(3,4-Dichlorphenyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (20% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.05 min MS (ESpos): m/z = 491 $(M+H)^+$
53	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(3,5-dimethylphenyl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (12% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.01 min MS (ESpos): m/z = 451 $(M+H)^+$

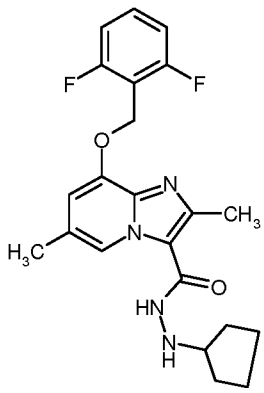
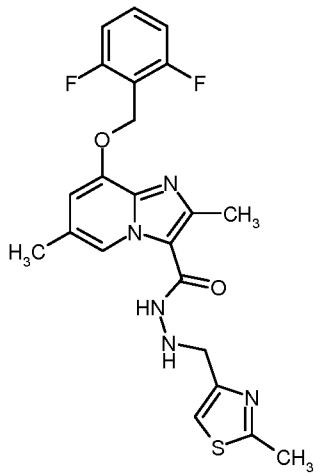
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
54	N'-(3-Bromphenyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (12% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.02 min MS (ESpos): m/z = 501 $(M+H)^+$
55	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(4-fluorphenyl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (35% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.96 min MS (ESpos): m/z = 441 $(M+H)^+$

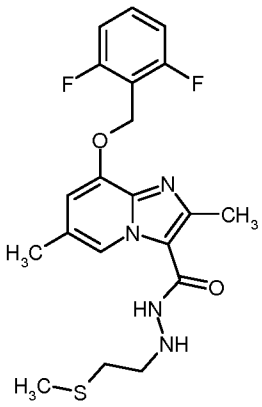
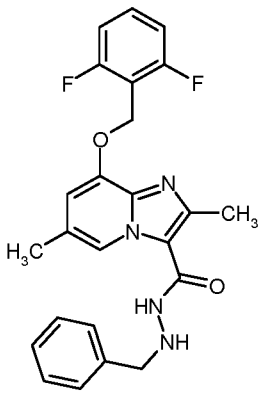
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
56	N'-(Chinoxalin-2-yl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (20% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.91 min MS (ESpos): m/z = 475 $(M+H)^+$
57	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(8-fluorchinolin-4-yl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (3% d. Th.; Reinheit 75%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.77 min MS (ESpos): m/z = 492 $(M+H)^+$

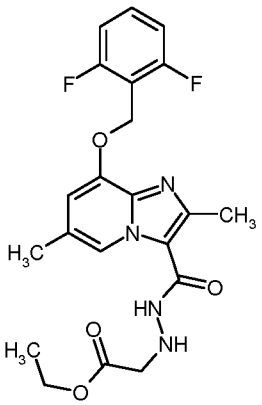
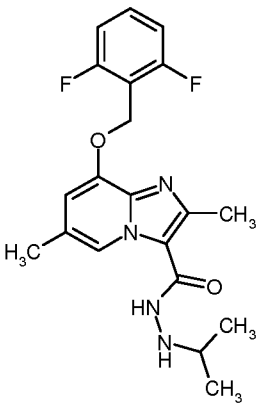
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
58	N'-(5-Chlor-2,4-dimethylphenyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (15% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 1.07 min MS (ESpos): m/z = 485 $(M+H)^+$
59	N-[(2-Cyanbenzyl)oxy]-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (30% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.95 min MS (ESpos): m/z = 463 $(M+H)^+$

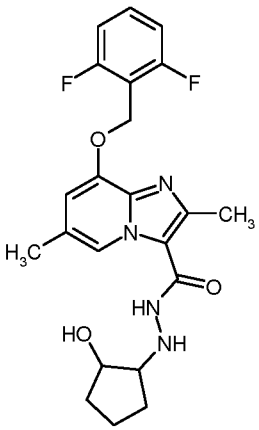
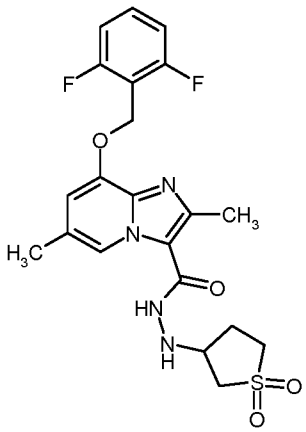
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
60	N'-(Cyclopropylcarbonyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (7% d. Th.; Reinheit 85%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.78 min MS (ESpos): m/z = 415 $(M+H)^+$
61	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-ethyl-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (15% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.74 min MS (ESpos): m/z = 375 $(M+H)^+$

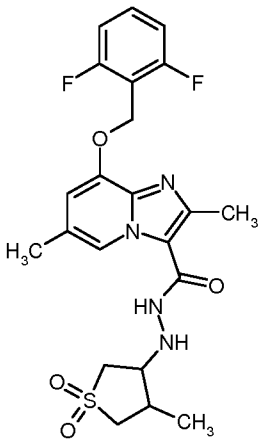
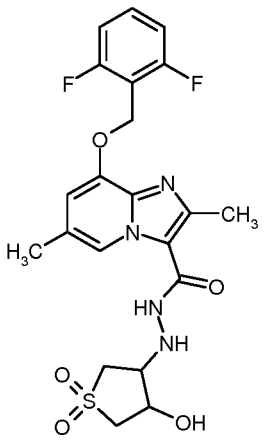
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
62	N-(Azepan-1-yl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid  (8% d. Th.; Reinheit 88%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.84 min MS (ESpos): m/z = 429 $(M+H)^+$
63	N'-Butyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (5% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.84 min MS (ESpos): m/z = 403 $(M+H)^+$

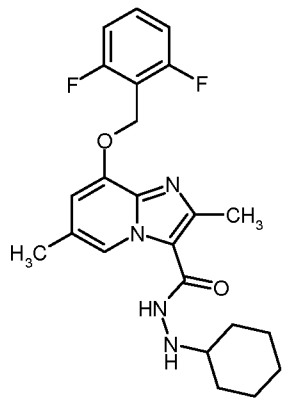
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
64	N'-Cyclopentyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (3% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.85 min MS (ESpos): m/z = 415 $(M+H)^+$
65	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (10% d. Th.; Reinheit 86%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.82 min MS (ESpos): m/z = 458 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
66	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-[2-(methylsulfanyl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (5% d. Th.; Reinheit 87%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.81 min MS (ESpos): m/z = 421 $(M+H)^+$
67	N'-Benzyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (3% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.89 min MS (ESpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
68	Ethyl-[2-({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)hydrazino]acetat  (10% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.83 min MS (ESpos): m/z = 433 $(M+H)^+$
69	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-isopropyl-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (3% d. Th.; Reinheit 89%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.79 min MS (ESpos): m/z = 389 $(M+H)^+$

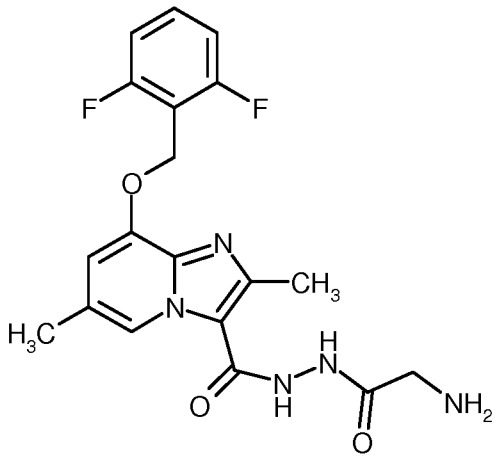
Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
70	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(2-hydroxycyclopentyl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (11% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.76 min MS (ESpos): m/z = 431 $(M+H)^+$
71	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (23% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.78 min MS (ESpos): m/z = 465 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
72	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(4-methyl-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (6% d. Th.)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.82 min MS (ESpos): m/z = 479 $(M+H)^+$
73	8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (9% d. Th.; Reinheit 75%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.76 min MS (ESpos): m/z = 481 $(M+H)^+$

Beispiel	IUPAC-Name / Struktur (Ausbeute)	Analytische Daten
74	N'-Cyclohexyl-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid  (2% d. Th.; Reinheit 89%)	LC-MS (Methode 12): R_t = 0.88 min MS (ESpos): m/z = 429 $(M+H)^+$

Beispiel 75

N'-(Aminoacetyl)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid



170 mg (0.25 mmol, Reinheit 89%) tert-Butyl-{2-[2-({8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}carbonyl)hydrazino]-2-oxoethyl}carbamat Trifluoracetat aus Beispiel 63A wurden in 7 ml Diethylether gelöst und mit 2 N Salzsäure in Diethylether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend eingeengt. Der

Rückstand wurde mit Acetonitril/Wasser/TFA versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, in Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeengt. Es wurden 51 mg der Zielverbindung (51% d. Th.) erhalten.

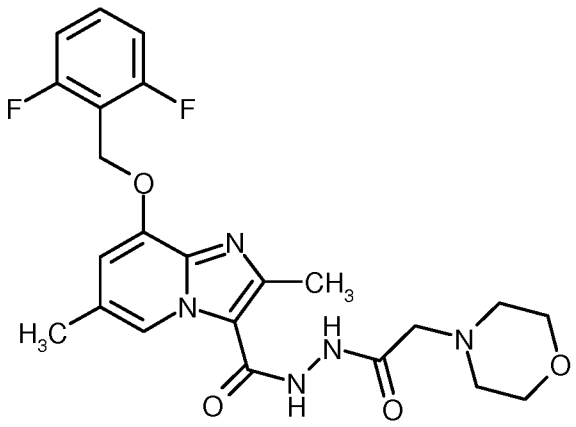
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min

MS (ESpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

Beispiel 76

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N'-(morpholin-4-ylacetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.13 ml (0.72 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 46 mg (0.29 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)acetohydrazid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit TFA und Methanol versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit 1 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und für eine Stunde gerührt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingeengt und lyophilisiert. Es wurden 90 mg der Zielverbindung (79% d. Th.) erhalten.

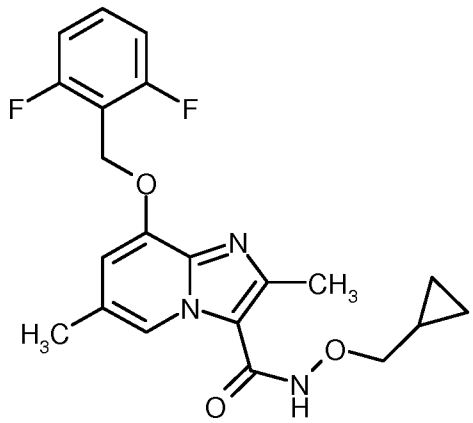
LC-MS (Methode 23): R_t = 0.77 min

MS (ESpos): m/z = 474 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.32 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.64 (t, 4H), 5.30 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.81 (s,1H).

Beispiel 77

N-(Cyclopropylmethoxy)-8-[(2,6-difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.17 ml (0.96 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 36 mg (0.29 mmol) [(Aminooxy)methyl]cyclopropan-Hydrochlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit TFA und Methanol versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit 1 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und für eine Stunde gerührt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeengt. Es wurden 72 mg der Zielverbindung (74% d. Th.) erhalten.

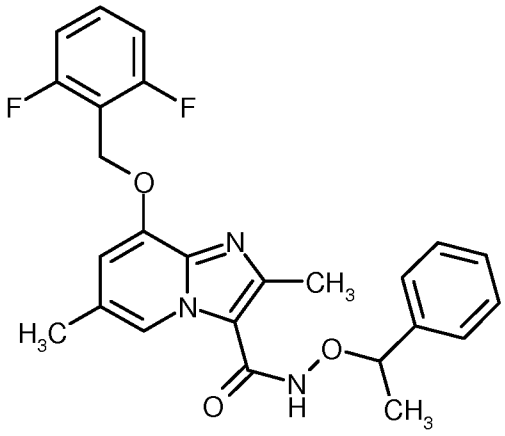
LC-MS (Methode 23): R_t = 1.06 min

MS (ESpos): m/z = 402 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.27 – 0.32 (m, 2H), 0.52 – 0.58 (m, 2H), 1.07 – 1.17 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.74 - 3.76 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.54 – 7.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

Beispiel 78

rac-8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(1-phenylethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.17 ml (0.96 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 50 mg (0.29 mmol) *rac*-[1-(Aminooxy)ethyl]benzol-Hydrochlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurden nochmals 101 mg (0.27 mmol) HATU, 0.17 ml (0.96 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 50 mg (0.29 mmol) *rac*-[1-(Aminooxy)ethyl]benzol-Hydrochlorid hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 50°C über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit TFA und Methanol versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt, im Hochvakuum getrocknet, in Dichlormethan aufgenommen, mit 1 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und für eine Stunde gerührt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeengt. Es wurden 92 mg der Zielverbindung (84% d. Th.) erhalten.

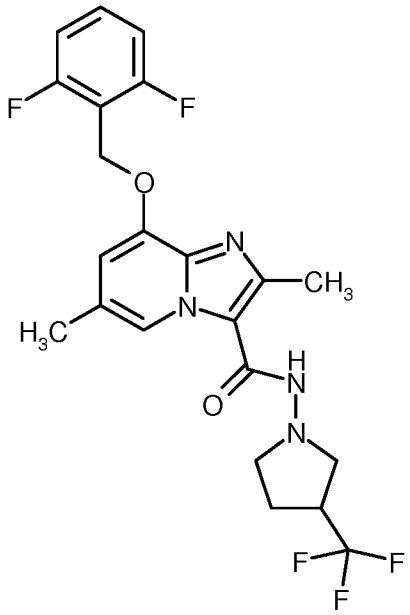
LC-MS (Methode 23): R_t = 1.20 min

MS (ESpos): m/z = 452 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.49 – 1.54 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 5.04 – 5.12 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.18 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.41 (m, 3H), 7.42 – 7.48 (d, 2H), 7.53 - 7.62 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).

Beispiel 79

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-[3-(trifluormethyl)pyrrolidin-1-yl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.13 ml (0.72 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei RT gerührt, anschließend mit 55 mg (0.29 mmol) 3-(Trifluormethyl)pyrrolidin-1-amin-Hydrochlorid versetzt und für 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser und Acetonitril versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient). Es wurden 89 mg der Zielverbindung (79% d. Th.) erhalten.

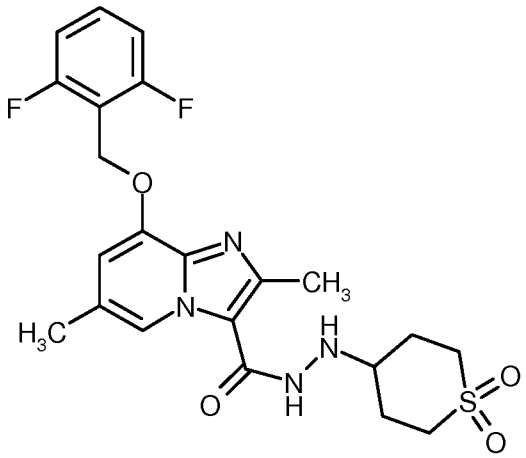
LC-MS (Methode 23): R_t = 1.09 min

MS (ESpos): m/z = 469 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.78 – 1.89 (m, 1H), 2.05 – 2.16 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 3.00 – 3.14 (m, 3H), 3.15 – 3.28 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18 – 7.27 (m, 2H), 7.54 – 7.64 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

Beispiel 80

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-N'-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbohydrazid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.13 ml (0.72 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei RT gerührt, anschließend mit 58 mg (0.29 mmol) (1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)hydrazin-Hydrochlorid versetzt und für 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser und Acetonitril versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient). Es wurden 87 mg der Zielverbindung (74% d. Th.) erhalten.

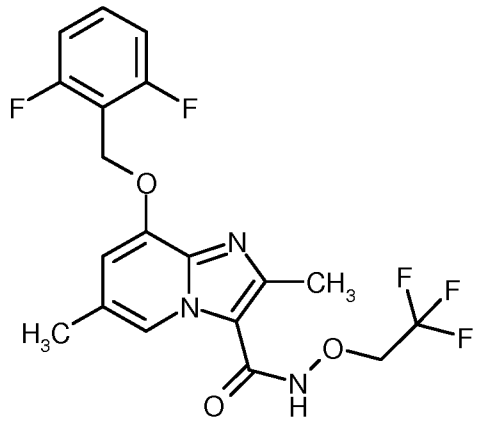
LC-MS (Methode 23): R_t = 0.90 min

MS (ESpos): m/z = 479 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.95 – 2.15 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.17 – 3.27 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 – 7.27 (m, 2H), 7.54 – 7.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

Beispiel 81

8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethyl-N-(2,2,2-trifluorethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxamid



80 mg (0.24 mmol) 8-[(2,6-Difluorbenzyl)oxy]-2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure aus Beispiel 16A in 0.71 ml DMF wurden mit 101 mg (0.27 mmol) HATU und 0.17 ml (0.96 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt, anschließend mit 44 mg (0.29 mmol) 2-(Aminooxy)-1,1,1-trifluorethan-Hydrochlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurden nochmals 101 mg (0.27 mmol) HATU, 0.17 ml (0.96 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 44 mg (0.29 mmol) [1-(Aminooxy)ethyl]benzol-Hydrochlorid hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 50°C über 3 Nächte gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit TFA und Methanol versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen wurden eingeengt und lyophilisiert. Der Rückstand wurde nochmals mittels präparativer HPLC gereinigt (Säule Kinetex 5 µm, 21.1 x 150 mm, Eluent Acetonitril 45% / Milli-Q-Wasser 50% / 1% Ameisensäure in Wasser 5%). Es wurden 34 mg der Zielverbindung (29% d. Th., Reinheit 90%) erhalten.

LC-MS (Methode 23): R_t = 1.15 min

MS (ESpos): m/z = 430 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.31 – 2.35 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.56 (s, 3H; überlagert durch DMSO-Signal), 3.09 (s, 1H), 4.53 – 4.62 (m, 1H), 5.27 – 5.34 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.19 – 7.28 (m, 2H), 7.54 – 7.63 (m, 1H), 8.46 (s, 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 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-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 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), 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 Guanosin-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.

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 [µM]
1	0.3
2	1
3	0.3
4	3
5	10
6	1
7	1
8	3
9	1
11	1
12	1
13	10
14	10
15	1
17	10
18	10
20	1
21	3
22	1
23	10
24	10
25	10
26	10
27	0.3
28	0.3

Beispiel	MEC [µM]
29	1
30	1
31	0.3
32	1
33	0.3
34	1
35	3
36	10
37	0.1
38	0.3
39	0.3
40	0.3
41	0.3
42	3
43	0.3
44	3
45	0.3
46	0.1
47	3
48	1
49	1
50	1
51	0.1
52	0.3
53	1

Beispiel	MEC [µM]
54	0.3
55	0.1
56	1
57	1
58	0.3
59	1
60	1
61	10
62	0.1
63	3
64	3
65	1
66	3
67	1

Beispiel	MEC [µM]
68	1
69	10
70	0.3
71	1
72	3
73	3
74	3
75	1
76	0.3
77	0.3
78	1
79	0.1
80	2
81	0.65

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 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 (IC_{50}-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, 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

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 eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)

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

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.

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

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung 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.

Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobabital (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 TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der 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

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

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

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

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 TM 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

Systolischer Blutdruck (SBP)

Diastolischer Blutdruck (DBP)

Arterieller Mitteldruck (MAP)

Herzfrequenz (HR)

Aktivität (ACT)

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.

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

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.

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:

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 β-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.

B-6. <u>Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe</u>

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. <u>Metabolismus-Untersuchung</u>

Zur Bestimmung des Metabolismus-Profils 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 µM 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 $NADP^+$, 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. <u>Caco-2 Permeabilitäts-Test</u>

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_{app}A-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_{app}B-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.

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 recombinanten 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 µmol/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 IC_{50} der Testsubstanz errechnet wird.

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.

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.

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.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

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

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

Herstellung:

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

Herstellung:

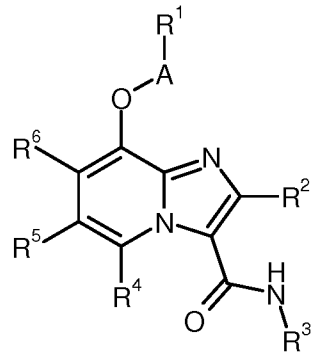
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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 der Formel (I)



(I),

in welcher

A für CH_2, CD_2 oder $CH(CH_3)$ steht,

R^1 für $(C_4$-$C_6)$-Alkyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl steht,

wobei $(C_4$-$C_6)$-Alkyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

wobei $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und $(C_1$-$C_4)$-Alkyl substituiert sein kann,

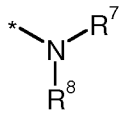
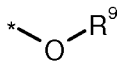
und

wobei Phenyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Cyclopropyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

wobei Pyridyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl und $(C_1$-$C_4)$-Alkyl substituiert sein kann,

R^2 für Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Cyclopropyl, Monofluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel

 oder 

steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfanyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminosulfonyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Halogen und Cyano substituiert sein können,

worin (C_3-C_7)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, Amino, Oxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Phenoxy und (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

worin 5- oder 10-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

worin (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

R^8 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Aza-Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Oxo und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

R^9 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$, Phenyl, Naphthyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^{11} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Halogen oder Cyano substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedriger Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedriger Aza-Heterocyclus mit Phenyl substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, (C_2-C_4)-Alkinyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

R^6 für Wasserstoff, Cyano oder Halogen steht,

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

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

A für CH_2 oder $CH(CH_3)$ steht,

R^1 für $(C_4$-$C_6)$-Alkyl, $(C_4$-$C_6)$-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl steht,

wobei $(C_4$-$C_6)$-Alkyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

wobei $(C_4$-$C_6)$-Cycloalkyl mit 1 bis 4 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

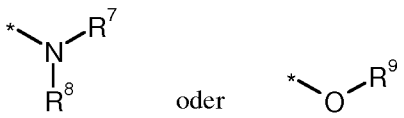
und

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Cyclopropyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

wobei Pyridyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

R^2 für Wasserstoff, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Cyclopropyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, $(C_1$-$C_{10})$-Alkyl, $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, $(C_1$-$C_3)$-Alkylcarbonyl, $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin $(C_1$-$C_{10})$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Trifluormethyl, Halogen und Cyano substituiert sein können,

worin (C_3-C_6)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Amino und Oxo substituiert sein kann,

worin Phenyl und Naphthyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Brom, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Trifluormethoxy und Phenoxy substituiert sein können,

worin 5- oder 10-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

worin (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl mit Trifluormethyl, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl, Amino und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin 4- bis 7-gliedriges Aza-Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl oder Oxo substituiert sein kann,

R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Aza-Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Aza-Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Oxo, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

worin Methyl und Ethyl mit Hydroxy substituiert sein können,

R^9 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_2-C_4)-Alkenyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit Phenyl substituiert sein können,

worin Phenyl mit Fluor, Chlor oder Cyano substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Hydroxy und Methyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Ethinyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

R^6 für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

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

A für CH_2 steht,

R^1 für 3-Methylbutyl steht,

wobei 3-Methylbutyl bis zu sechsmal mit Fluor substituiert sein kann,

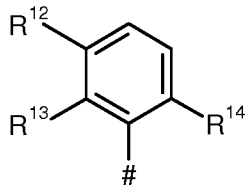
oder

für Cyclobutyl oder Cyclohexyl steht,

wobei Cyclobutyl und Cyclohexyl mit 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

oder

für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

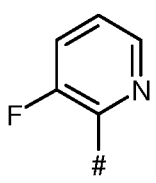
und

R^{12} für Wasserstoff, Cyclopropyl, Methoxy oder Fluor steht,

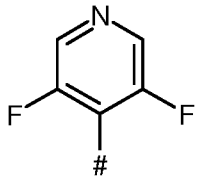
R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

oder

für eine Pyridyl-Gruppe der Formel



oder

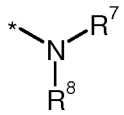


steht, wobei

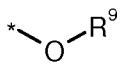
für die Anknüpfstelle an A steht,

R^2 für Methyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino und Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl und Cyclohexyl mit Hydroxy substituiert sein können,

worin Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl und Oxo substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy und Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin (C_1-C_3)-Alkylcarbonyl mit Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Pyrrolidin-3-yl, Morpholin und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin Pyrrolidin-3-yl und Morpholin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl oder Oxo substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperidinyl-Ring, einen Piperazinyl-Ring, einen Morpholinyl-Ring oder einen Azepan-1-yl bilden,

worin der Piperidinyl-Ring, der Piperazinyl-Ring, der Morpholinyl-Ring oder der Azepan-1-yl mit Oxo, Methyl oder Ethyl substituiert sein können,

worin Methyl und Ethyl mit Hydroxy substituiert sein können,

R^9 für (C_1-C_{10})-Alkyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, -(C=O)$NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert sein kann,

worin

R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit Phenyl substituiert sein können,

worin Phenyl mit Chlor substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert sein kann,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

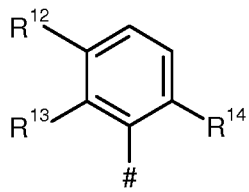
R^6 für Wasserstoff steht,

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

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

A für CH_2 steht,

R^1 für eine Phenyl-Gruppe der Formel



steht, wobei

für die Anknüpfstelle an A steht,

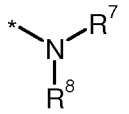
und

R^{12} für Wasserstoff steht,

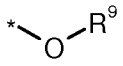
R^{13} und R^{14} für Fluor stehen,

R^2 für Methyl steht,

R^3 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_{10})-Alkyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin-1-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl), 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl, Chinoxalin-2-yl, Phenyl oder Naphthyl steht,

worin (C_1-C_{10})-Alkyl mit Trifluormethyl, Ethoxycarbonyl, Amino oder Phenyl substituiert sein kann,

worin Cyclopentyl mit Hydroxy substituiert sein kann,

worin Pyrrolidin-1-yl, 1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl) und 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl mit Methyl, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können,

worin Phenyl oder Naphthyl mit Fluor, Brom, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Trifluormethoxy oder Phenoxy substituiert sein können,

worin 1,3-Thiazol-2-yl-carbonyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3-Thiazol-4-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Pyridyl, Pyrimidin-2-yl, Chinolin-4-yl und Chinoxalin-2-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl und Methoxy substituiert sein können,

und

worin Methylcarbonyl und Ethylcarbonyl mit Dimethylamino oder Methoxy substituiert sein können,

R^8 für Wasserstoff steht,

oder

R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperidinyl-Ring, einen Piperazinyl-Ring, einen Morpholinyl-Ring oder einen Azepan-1-yl bilden,

worin Piperazinyl-Ring mit Ethyl substituiert ist,

worin Ethyl mit Hydroxy substituiert ist,

R^9 für Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Methylbutyl oder Oxetan-3-yl steht,

worin Methyl, Ethyl, Propyl und 2-Methylbutyl mit Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono-alkylamino, Di-alkylamino, Cyclopropyl, $-(C=O)NR^{10}R^{11}$ und Phenyl substituiert sein kann,

worin Phenyl mit Cyano substituiert ist,

worin

R^{10} für Wasserstoff steht,

R^{11} für Wasserstoff oder Methyl steht,

worin Methyl mit Phenyl substituiert ist,

worin Phenyl mit Chlor substituiert ist,

oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Piperazinyl-Ring bilden,

worin der Piperazinyl-Ring mit Phenyl substituiert ist,

R^4 für Wasserstoff steht,

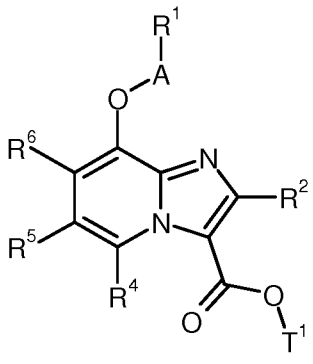
R^5 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

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

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)

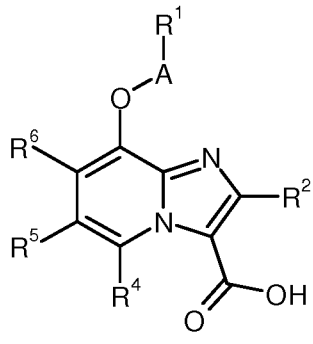


(II),

in welcher A, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T^1 für (C_1-C_4)-Alkyl oder Benzyl steht,

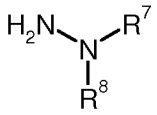
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base oder Säure zu einer Carbonsäure der Formel (III)



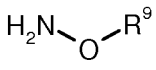
(III),

in welcher A, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese in der Folge in einen inerten Lösungsmittel unter Amidkupplungsbedingungen mit einem Hydrazin der Formel (IV-A) oder einem Hydroxylamin der Formel (IV-B)



oder



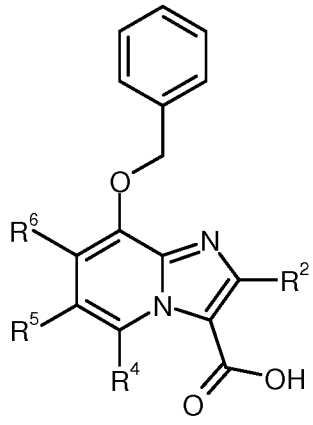
(IV-A) (IV-B)

in welchen R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

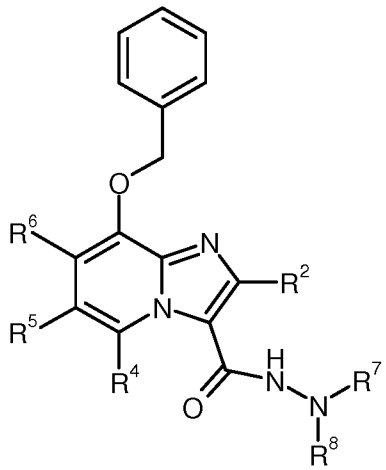
[B] eine Verbindung der Formel (III-B)



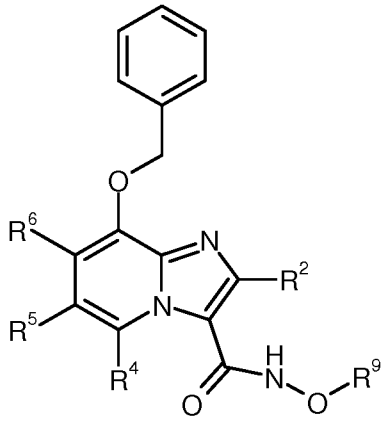
(III-B),

in welcher R^2, R^4, R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel unter Amidkupplungsbedingungen mit einem einem Hydrazin der Formel (IV-A) oder einem Hydroxylamin der Formel (IV-B) zu einer Verbindung der Formel (I-A) und (I-B),



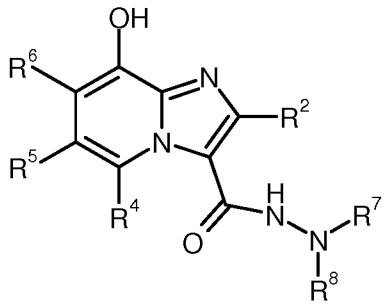
(I-A)



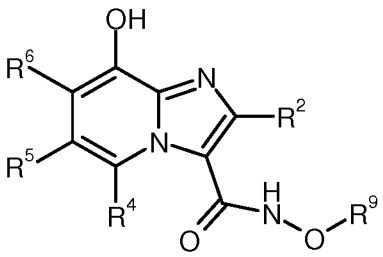
(I-B)

in welcher R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, von dieser im Folgenden nach den dem Fachmann bekannten Methoden die Benzylgruppe abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (V-A) oder (V-B)



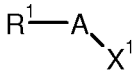
(V-A)



(V-B)

in welcher R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

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



(VI),

in welcher A und R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, steht,

umsetzt,

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

6. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 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 verändernden Mitteln.

10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz,

thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/055796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P7/02 A61P9/04 A61P9/08
A61P9/10 A61P9/12 A61P11/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/165399 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOGA YUJI [JP]; MAENO KYOICHI [JP]; SATO IPP) 6 December 2012 (2012-12-06) cited in the application	1,2,5-11
A	claims 1,17,19	3,4

X,P	WO 2014/195333 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 11 December 2014 (2014-12-11) page 31; compounds IX, XI pages 111-112; example 63A page 95; example 44A	1-4

X,P	WO 2015/018814 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 12 February 2015 (2015-02-12) claims 1,5,9,10 page 367; examples 174-175 pages 333-334; example 135	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 April 2015	04/05/2015

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

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/055796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012165399 A1	06-12-2012	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
WO 2014195333 A1	11-12-2014	NONE	
WO 2015018814 A1	12-02-2015	UY 35693 A	27-02-2015
		WO 2015018814 A1	12-02-2015

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2015/055796

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P7/02 A61P9/04 A61P9/08
A61P9/10 A61P9/12 A61P11/00
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2012/165399 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOGA YUJI [JP]; MAENO KYOICHI [JP]; SATO IPP) 6. Dezember 2012 (2012-12-06) in der Anmeldung erwähnt	1,2,5-11
A	Ansprüche 1,17,19	3,4

X,P	WO 2014/195333 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 11. Dezember 2014 (2014-12-11) Seite 31; Verbindungen IX, XI Seiten 111-112; Beispiel 63A Seite 95; Beispiel 44A	1-4

X,P	WO 2015/018814 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 12. Februar 2015 (2015-02-12) Ansprüche 1,5,9,10 Seite 367; Beispiele 174-175 Seiten 333-334; Beispiel 135	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. April 2015	04/05/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2015/055796

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2012165399 A1	06-12-2012	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
WO 2014195333 A1	11-12-2014	KEINE	
WO 2015018814 A1	12-02-2015	UY 35693 A	27-02-2015
		WO 2015018814 A1	12-02-2015