

(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
9. Dezember 2010 (09.12.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/139717 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01) A61K 31/499 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/057693

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2010 (02.06.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09162068.2 5. Juni 2009 (05.06.2009) EP
09174459.9 29. Oktober 2009 (29.10.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DREYER, Alexander** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **GERLACH, Kai** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **GOTTSCHLING, Dirk** [DE/

DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **HELMANN, Annekatrin** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SCHAEENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

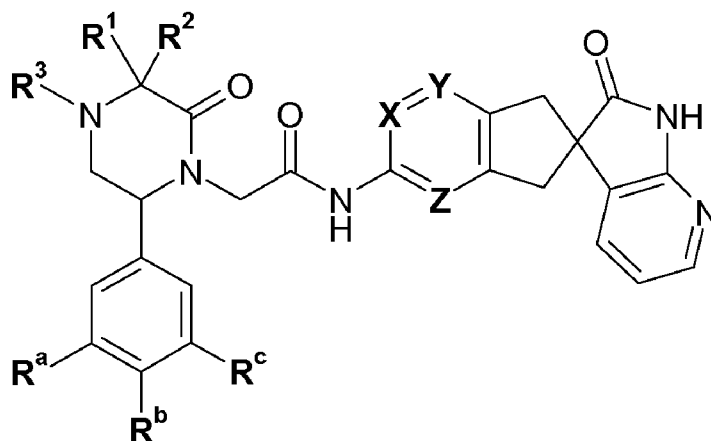
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NEW COMPOUNDS

(54) Bezeichnung : NEUE VERBINDUNGEN



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new CGRP antagonists of the general formula I, in which R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, X, Y, and Z are defined as mentioned below, individual diastereomers thereof, individual enantiomers thereof, and salts thereof, in particular physiologically acceptable salts thereof having inorganic or organic acids or bases, drugs containing said compounds, use thereof, and method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) in der R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, X, Y und Z wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2010/139717 A1



UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

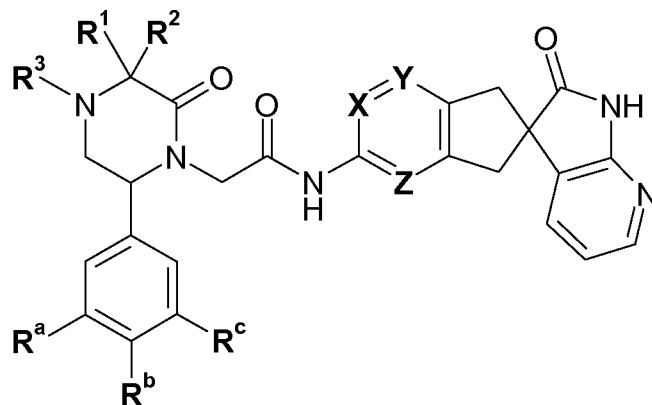
- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

NEUE VERBINDUNGEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I



, (I)

in der R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , X , Y und Z wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Im Stand der Technik werden bereits strukturähnliche Verbindungen mit CGRP-antagonistischen Eigenschaften beschrieben: WO 2008/020902. Die Verbindungen der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich vom Stand der Technik im Wesentlichen durch die Wahl der Reste R^1 und R^2 .

Sie weisen aufgrund dieses strukturellen Unterschieds potentiell verbesserte mikrosomale Stabilitäten auf. Das führt zu längeren Halbwertszeiten, d.h. zu längeren Verweildauern der Substanzen im Blutkreislauf.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet in einer ersten Ausführungsform

X C-H, C-Cl oder N,

Y, Z unabhängig voneinander jeweils CH oder N,

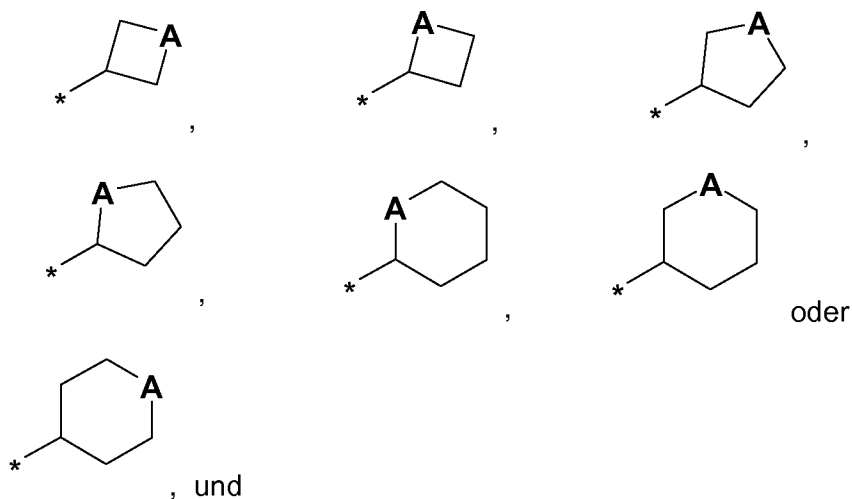
wobei maximal nur ein Substituent **X**, **Y** oder **Z** ein Stickstoffatom bedeutet,

(a) **R**¹ H,

5

R² **R**^{2.1}-C₀₋₁-alkylen-,

R^{2.1} eine Gruppe ausgewählt aus



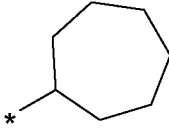
10

A -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O₂)-; oder

(b) **R**¹ H,

R² **R**^{2.1}-CH₂- und

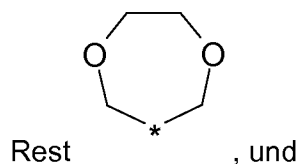
15

R^{2.1} eine Gruppe  ; oder

(c) **R**¹ und **R**² zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C₄₋₆-Cycloalkylgruppe, die jeweils mit einem Oxetan- oder Tetrahydropyranring spirocyclisch verknüpft ist; oder

20

(d) R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen



R^3 H, $-C(O)-O-C_{1-4}$ -Alkyl oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
5 atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, $-OCH_3$ oder $-OCF_3$,

R^b H, F, $-OCH_3$ oder $-OCF_3$, und
10

R^c H, F, $-OCH_3$ oder $-OCF_3$,

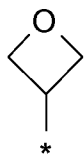
deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
15 Säuren oder Basen.

Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen
der obigen allgemeinen Formel I, in denen

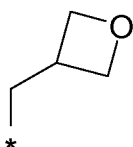
20 X , Y , Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

(a) R^1 H und

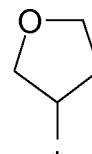
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



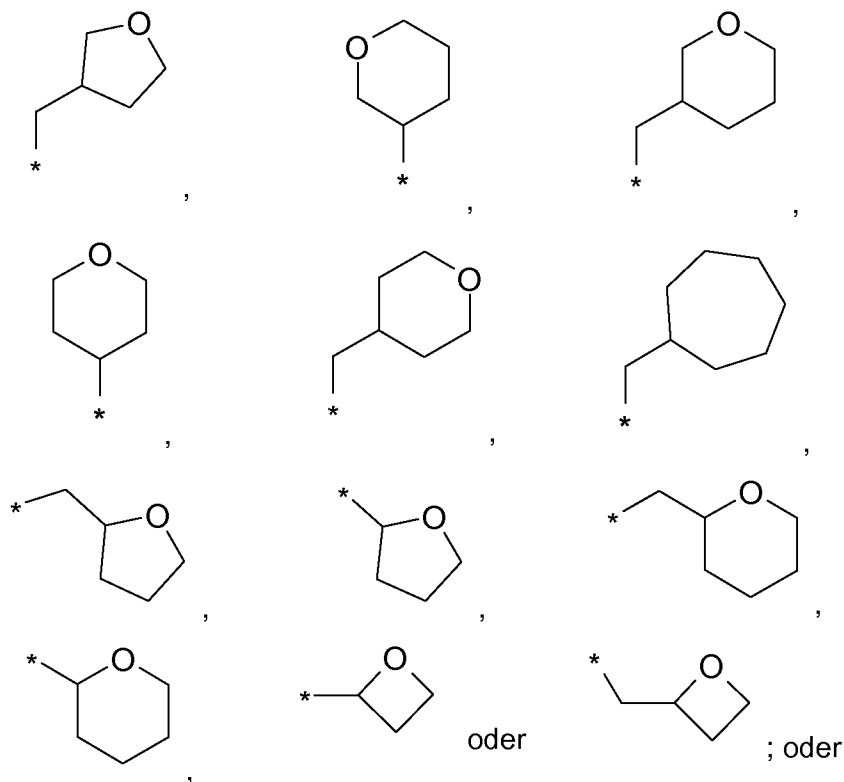
,



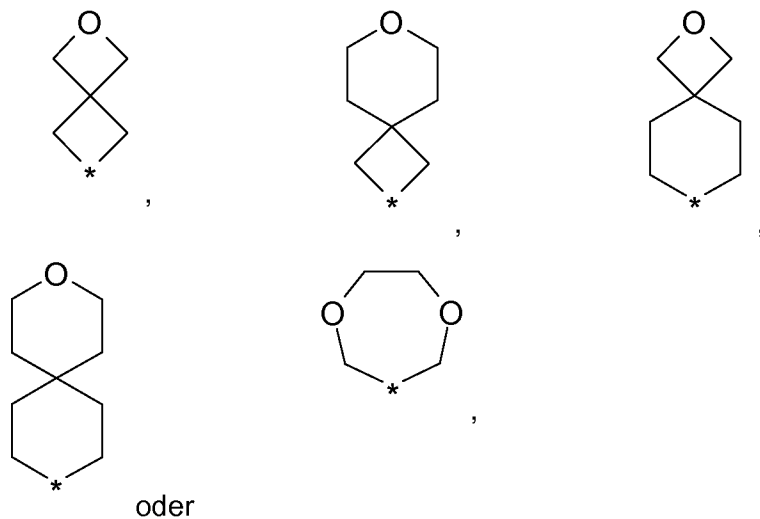
,



,



- (b) R^1 und R^2 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe ausgewählt aus



R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

5

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

- 10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

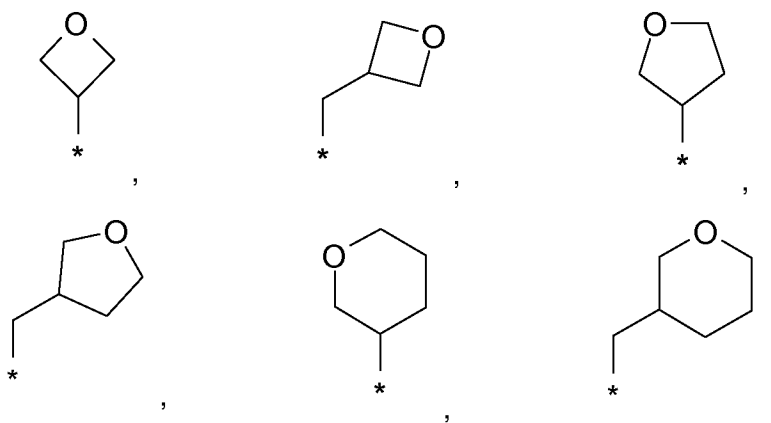
Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
15 obigen allgemeinen Formel I, in denen

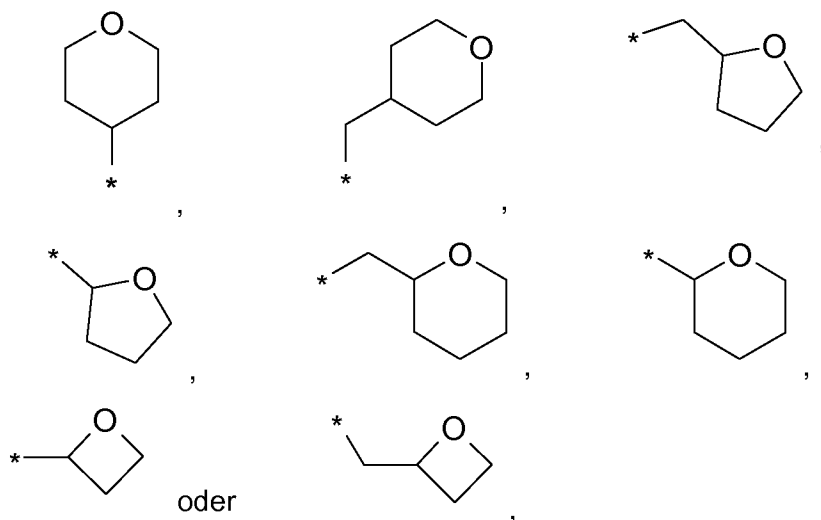
X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

R¹ H,

20

R² eine Gruppe ausgewählt aus





R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

5 **R^a** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

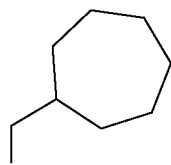
10

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

15 Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

20 **R¹** H,



R² eine Gruppe *

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

5

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

10 **R^c** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

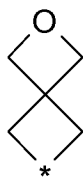
15

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen

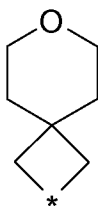
X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

20

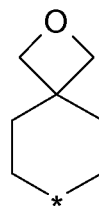
R¹ und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe
ausgewählt aus



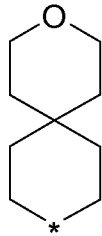
,



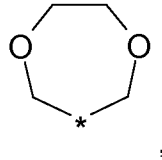
,



,



oder



R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

5 **R^a** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

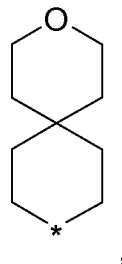
10

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

15 Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen
der obigen allgemeinen Formel I, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

20 **R¹** und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe



R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

5

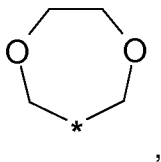
R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
10 Säuren oder Basen.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
obigen allgemeinen Formel I, in denen

15 **X, Y, Z** jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

R¹ und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe



20 **R³** H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

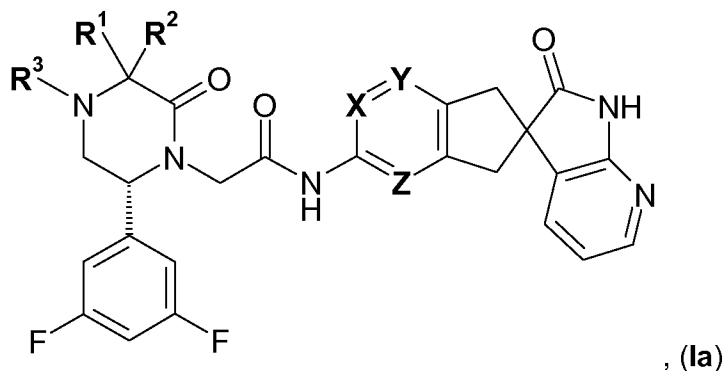
R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

25 **R^b** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
30 insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**

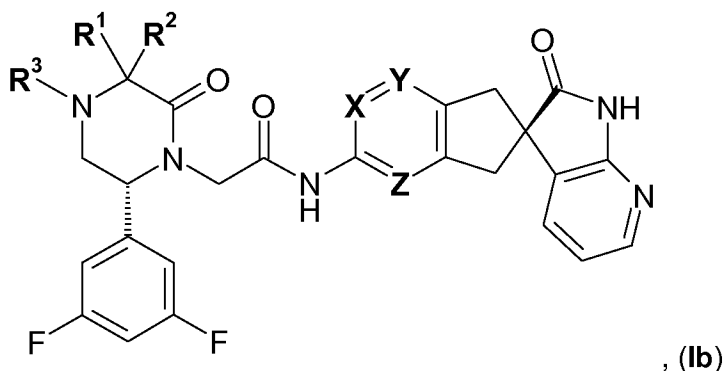


- in denen **R¹**, **R²**, **X**, **Y** und **Z** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 beschrieben definiert sind und

R³ H oder CH₃ bedeutet,

- deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**

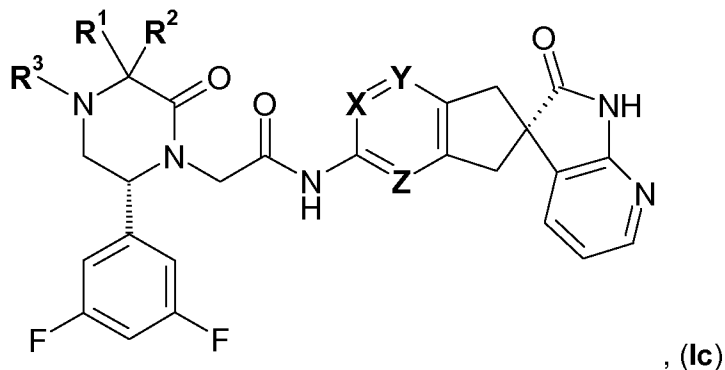


in denen **R¹**, **R²**, **X**, **Y** und **Z** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 beschrieben definiert sind und

- R³** H oder CH₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine zehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**



in denen **R¹**, **R²**, **X**, **Y** und **Z** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 beschrieben definiert sind und

10

R³ H oder CH₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen

15 Säuren oder Basen.

Eine elfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in der **R¹**, **R²**, **R³**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

20

X CH oder N,

Y CH und

25

Z CH bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine zwölfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **la**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

10 **R³** H oder CH₃,

X CH oder N,

Y CH und

15 **Z** CH bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 20 Eine dreizehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **lb**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

25 **R³** H oder CH₃,

X CH oder N,

Y CH und

30 **Z** CH bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine vierzehnte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **Ic**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

R³ H oder CH₃,

10

X CH oder N,

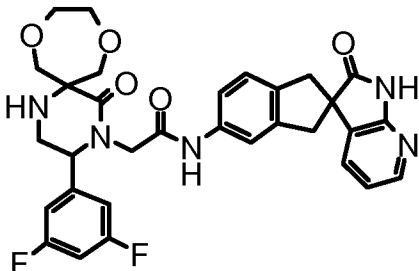
Y CH und

15 **Z** CH bedeutet,

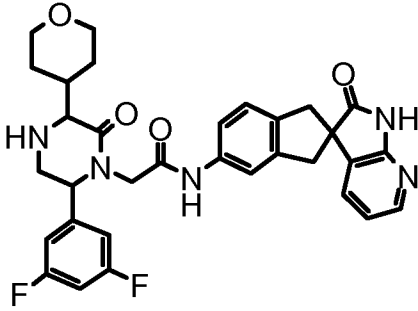
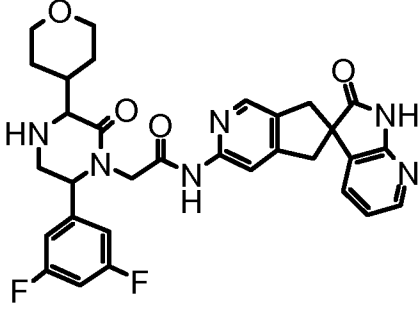
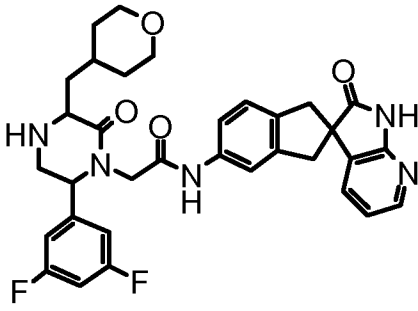
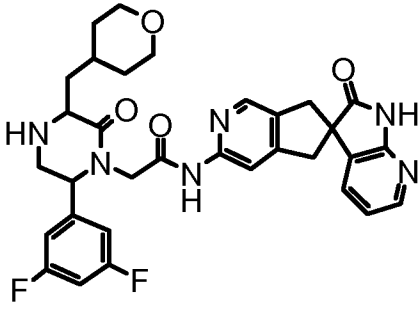
deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

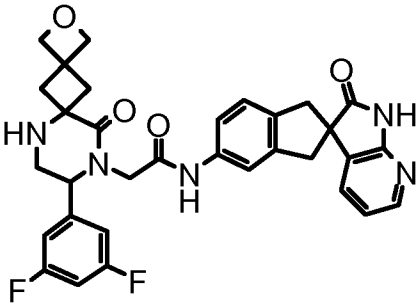
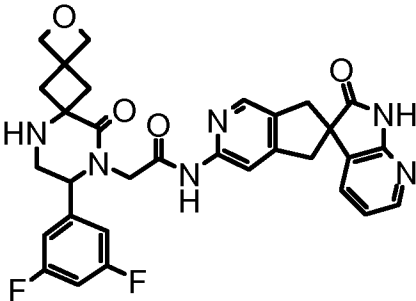
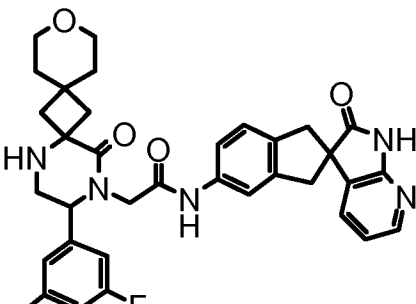
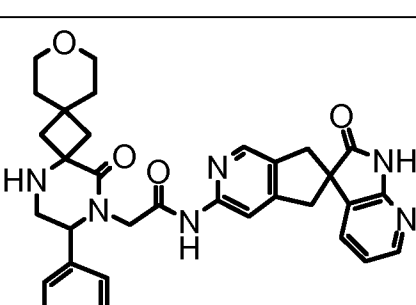
20

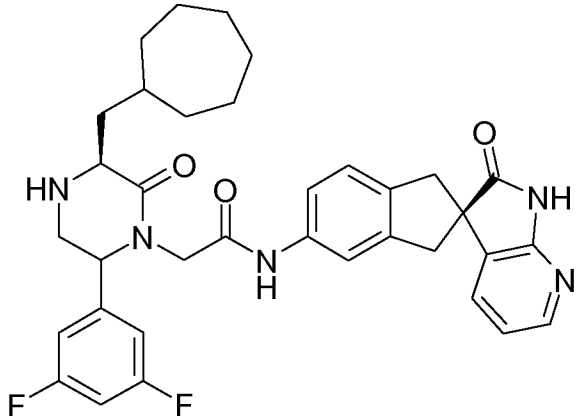
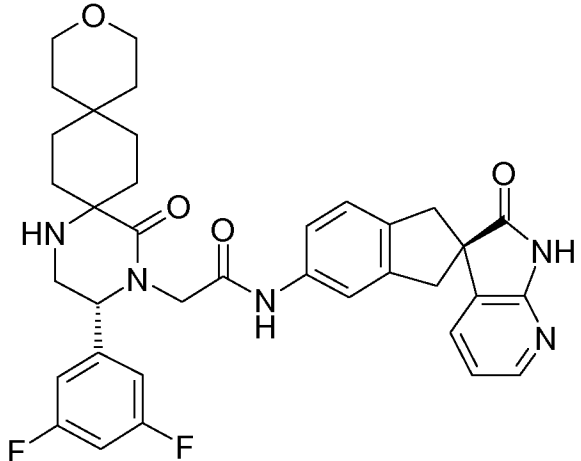
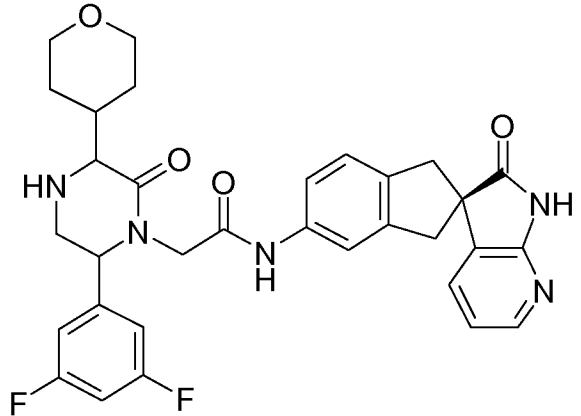
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

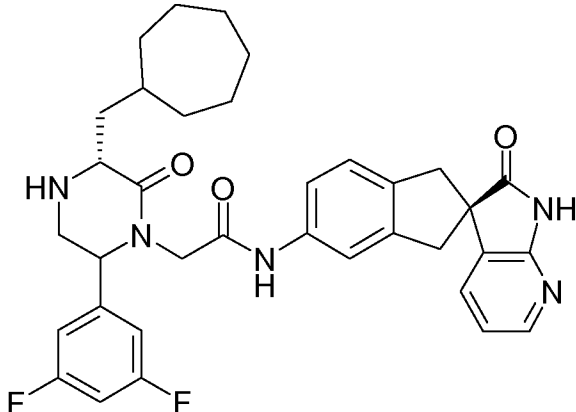
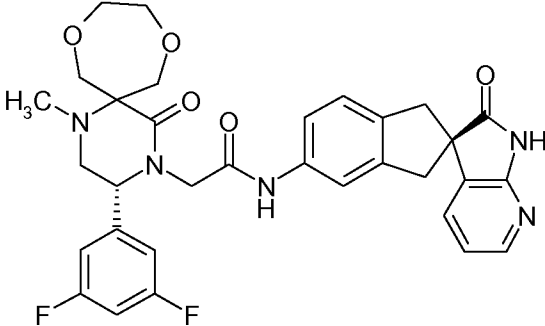
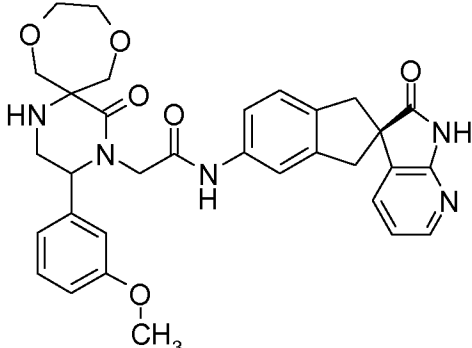
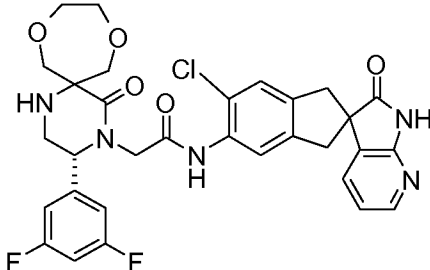
Nr.	Struktur
(1)	

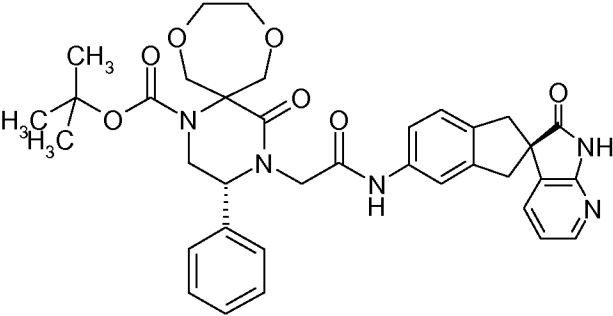
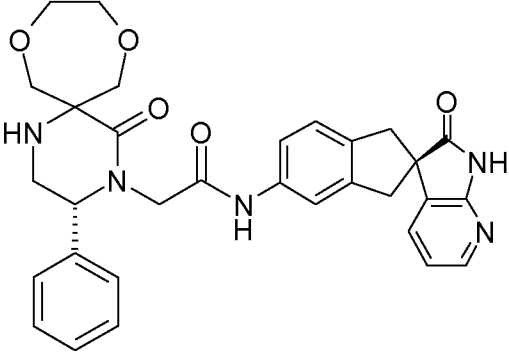
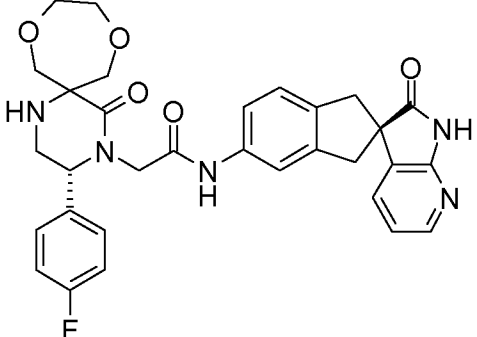
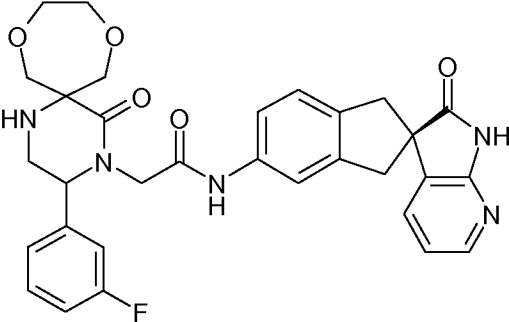
Nr.	Struktur
(1a)	
(1b)	
(2)	
(3)	
(4)	

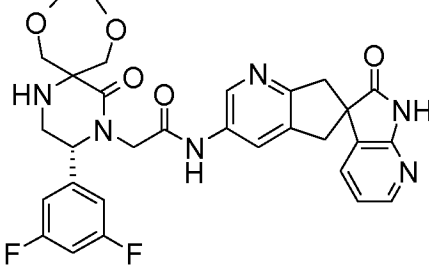
Nr.	Struktur
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

Nr.	Struktur
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

Nr.	Struktur
(13)	
(14)	
(15)	

Nr.	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

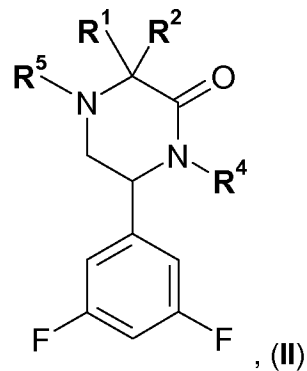
Nr.	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

Nr.	Struktur
(24)	

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II

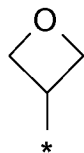


in der

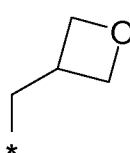
10

R^1 H,

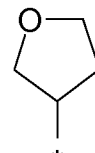
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



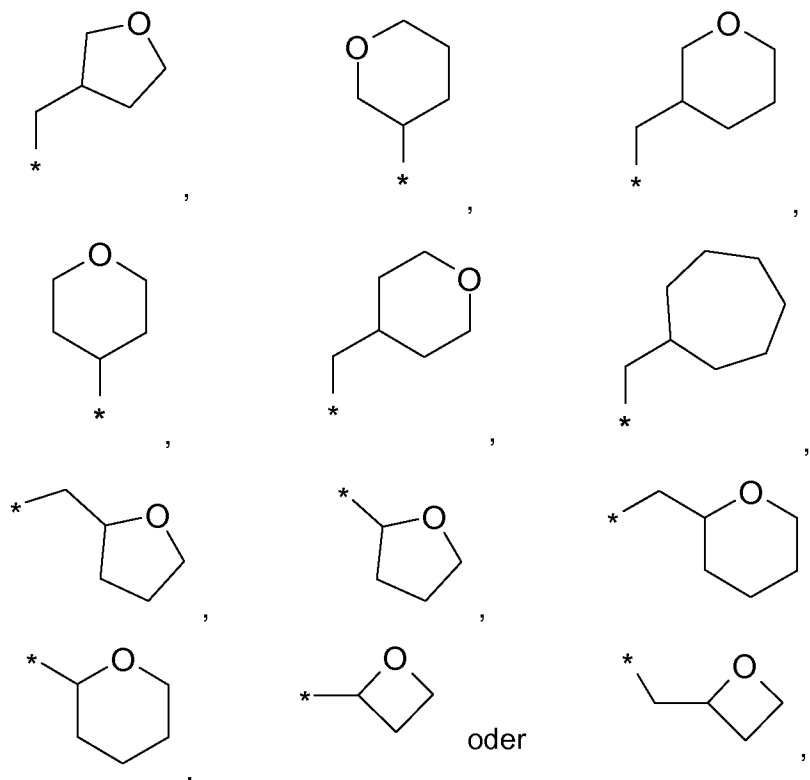
,



,



,



R⁴ H oder CH₂-C(O)-OR^{4.1},

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl,

5

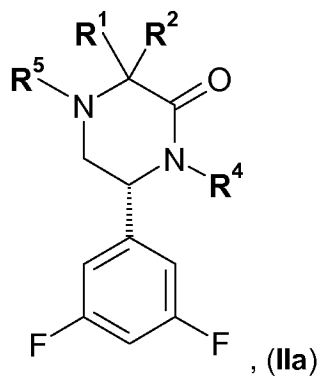
R⁵ H, Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},
bevorzugt H oder -C(O)-O-*tert*-Butyl, und

R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

10

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

15 Ein weiter bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der
allgemeinen Formel **Ila**

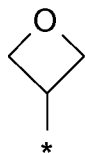


in der

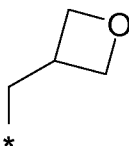
R^1 H,

5

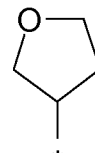
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



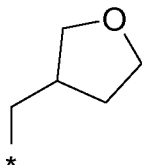
,



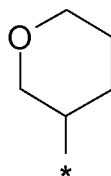
,



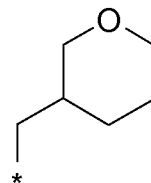
,



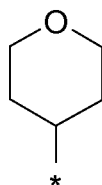
,



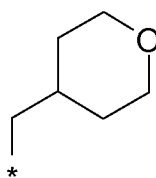
,



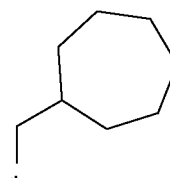
,



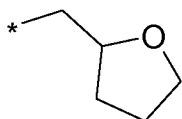
,



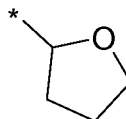
,



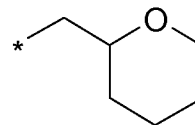
,



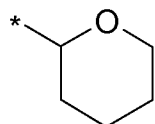
,



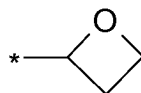
,



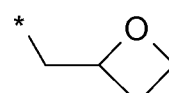
,



,



oder



,

R⁴ H oder -CH₂-C(O)-OR^{4.1},

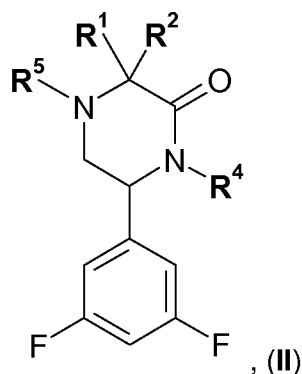
R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl,

- 5 **R⁵** H, Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},
bevorzugt H oder -C(O)-O-*tert*-Butyl, und

R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

- 10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von
15 Verbindungen der allgemeinen Formel II

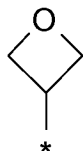


in der

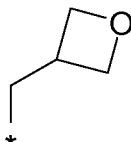
R¹ H,

20

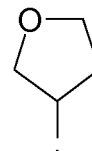
R² eine Gruppe ausgewählt aus



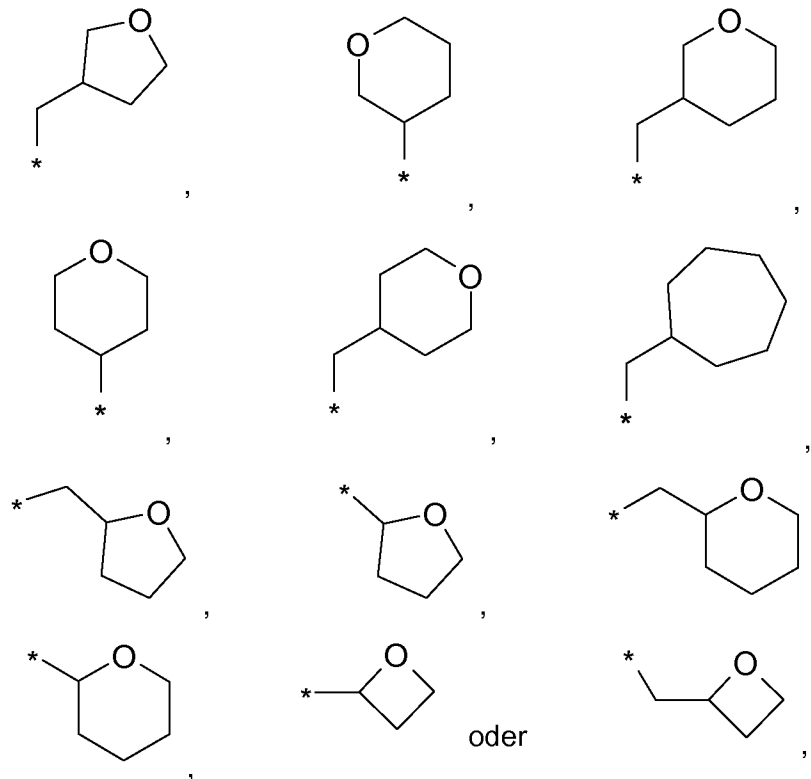
,



,



,



R⁴ H oder -CH₂-C(O)-OR^{4.1},

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl,

5

R⁵ H, Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},
bevorzugt H oder -C(O)-O-*tert*-Butyl, und

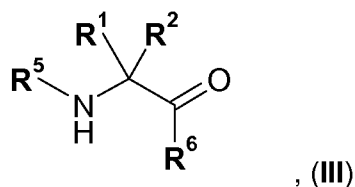
R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

10

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen,

15 umfassend die Schritte:

(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind,

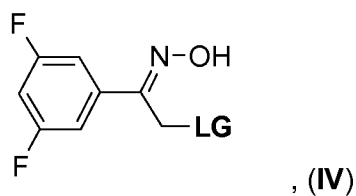
5 R^5 Benzyl oder $-C(O)-OR^{5.1}$,

$R^{5.1}$ Benzyl und

R^6 $-O-C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet,

10

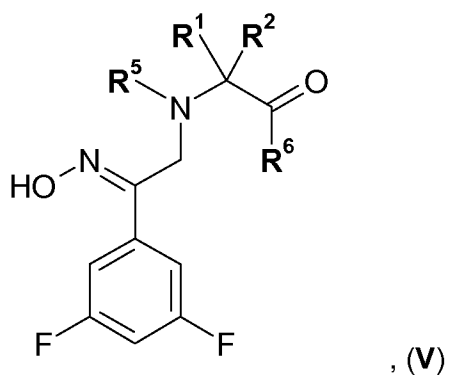
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



15

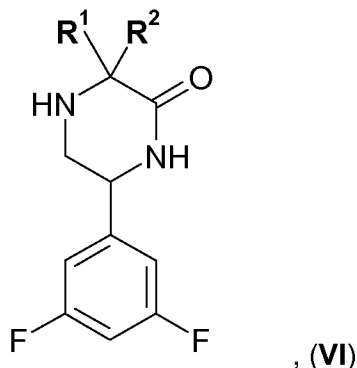
in der **LG** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodatome,
eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe,
bevorzugt ein Bromatom;

(b) Überführen einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V



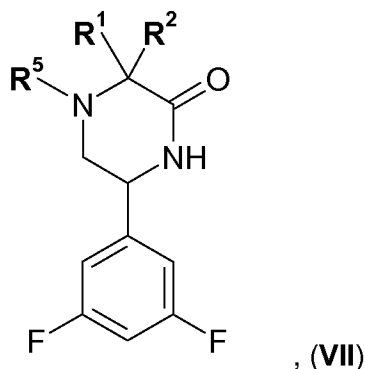
20

in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind, R^5 Benzyl oder
 -C(O)-O-Benzyl und R^6 die Gruppe -O-C₁₋₆-Alkyl bedeutet, unter reduktiven
 Bedingungen, wie beispielsweise in einer Wasserstoffatmosphäre bei erhöhtem
 Druck und Temperatur und in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise in
 5 Gegenwart von Palladium auf Kohle, in eine Verbindung der allgemeinen Formel
VI



in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind;

- 10 (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel
VI in eine Verbindung der allgemeinen Formel **VII**



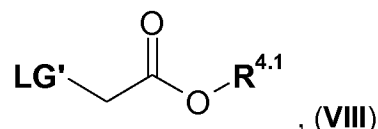
in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind,

15

R^5 Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1} und

$R^{5.1}$ C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet;

- 20 (d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen
 Formel **VII** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**



in der **LG'** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom, und

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

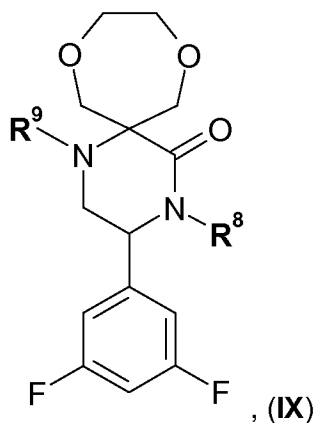
- (e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **II**, in der **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die unter Schritt (c) beschriebene Überführung kann nach allgemein bekannten Methoden und wie beispielsweise in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben durchgeführt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel **II**, in der **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie eingangs erwähnt definiert sind, deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, welche CGRP-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel **IV**, in der **LG** wie voranstehend erwähnt definiert ist, sowie deren Verwendung als Bausteine zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **II**.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel **IX**



in der

R^8 H oder $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{8.1}$,

5

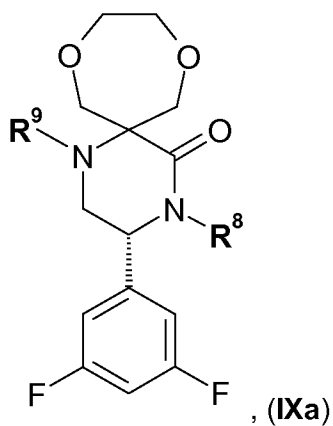
$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

R^9 H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

Ein weiter bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der

15 allgemeinen Formel **IXa**



in der

R^8 H oder $-CH_2-C(O)-O-R^{8.1}$,

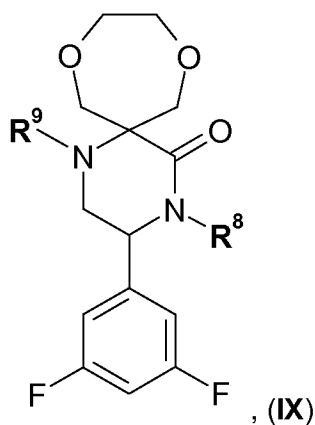
$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

5 R^9 H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **IX**,



in der

15

R^8 H oder $-CH_2-C(O)-O-R^{8.1}$,

$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

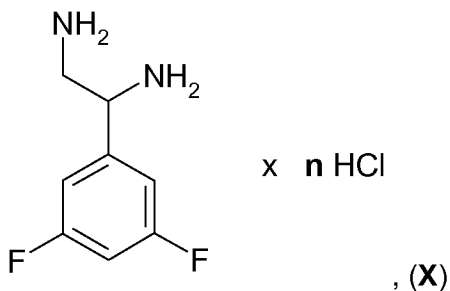
20 R^9 H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

25

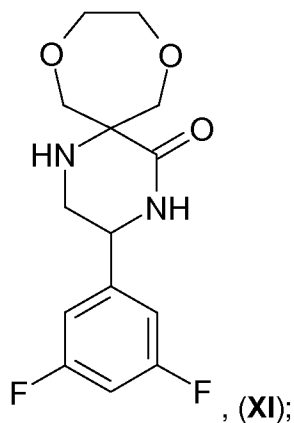
umfassend die Schritte:

- (a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **X**



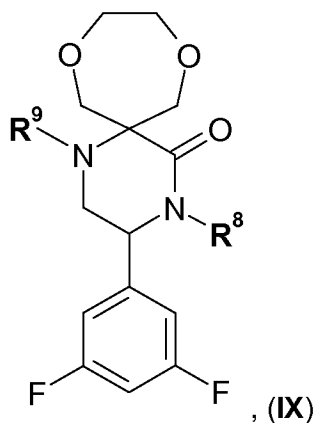
- 5 in der **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2 darstellt, mit [1,4]Dioxepan-6-on in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie beispielsweise Benzyltriethylammoniumchlorid, sowie in Gegenwart von Chloroform und Natronlauge;

- (b) Isolieren einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der Formel **XI**



10

- (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der Formel **XI** in eine Verbindung der allgemeinen Formel **IX**

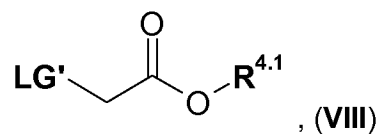


in der

5 **R⁸** H und

R⁹ Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet;

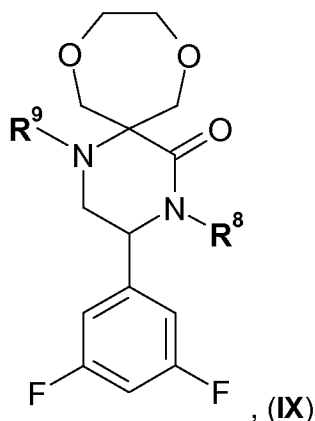
10 (d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **IX** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**



15 in der **LG'** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodat, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom und

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

(e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **IX**



in der

5 $\mathbf{R}^8$ $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\mathbf{R}^{8.1}$,

$\mathbf{R}^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

$\mathbf{R}^9$ Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet.

10

Die unter Schritt (c) beschriebene Überführung kann nach allgemein bekannten Methoden und wie beispielsweise in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben durchgeführt werden.

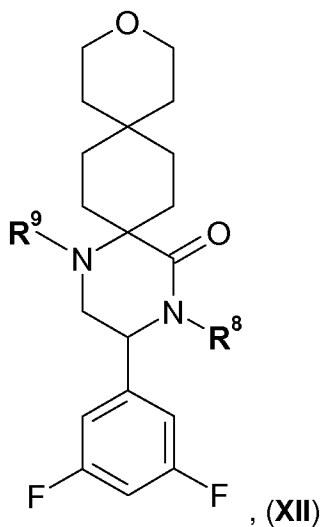
15

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel **IX**, in der $\mathbf{R}^8$ und $\mathbf{R}^9$ wie eingangs erwähnt definiert sind, deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, welche

20

CGRP-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**



in der

R^8 H oder $-CH_2-C(O)-O-R^{8.1}$,

5

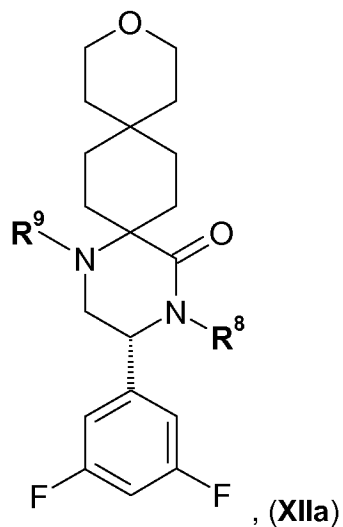
$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

R^9 H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen,

Ein weiter bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der

15 allgemeinen Formel **XIIa**



in der

R⁸ H oder -CH₂-C(O)-O-**R^{8.1}**,

5

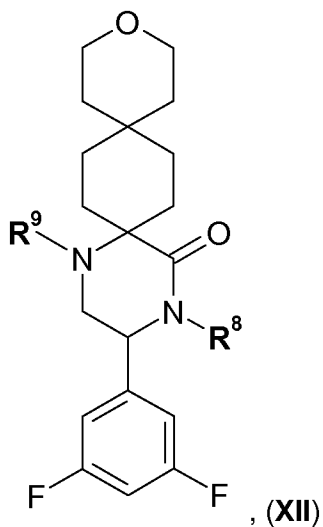
R^{8.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung betrifft ein Verfahren zur

15 Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**,



in der

R⁸ H oder CH₂-C(O)-O-**R^{8.1}**,

5

R^{8.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

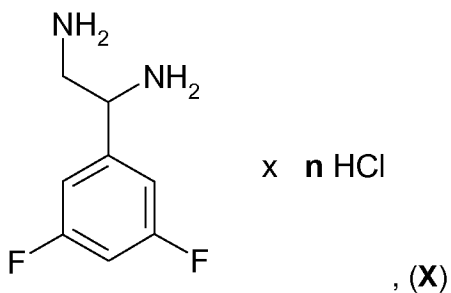
R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen,

umfassend die Schritte:

15

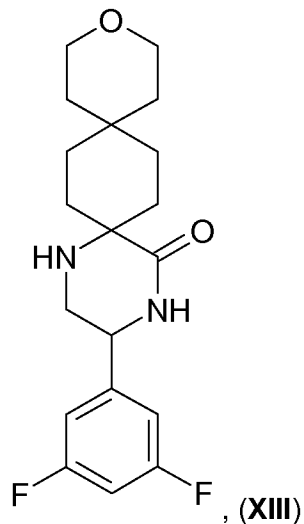
(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **X**



in der **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2 darstellt, mit 3-Oxaspiro[5.5]undecan-9-on in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie beispielsweise Benzyltriethylammoniumchlorid, sowie in Gegenwart von Chloroform und Natronlauge;

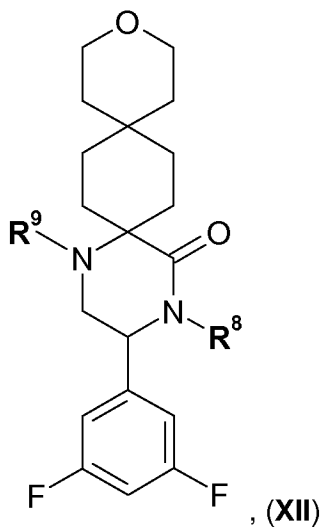
5

- (b) Isolieren einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der Formel **XIII**



10

- (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der Formel **XIII** in eine Verbindung der allgemeinen Formel **XII**

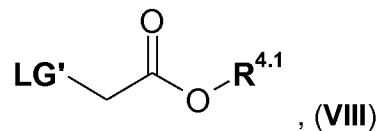


in der

R^8 H und

R^9 Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet;

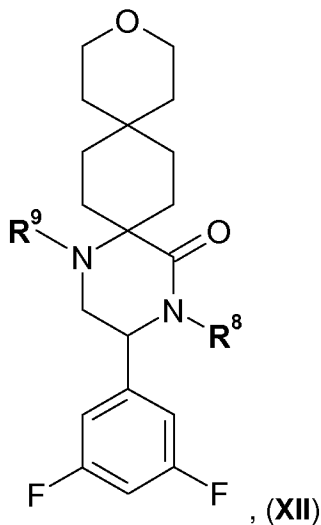
- 5 (d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **XII** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**



- 10 in der **LG'** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom, und

$R^{4.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

- 15 (e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **XII**



in der

- 20 R^8 $-CH_2-C(O)-O-R^{8.1}$,

$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

R⁹ Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet.

Die unter Schritt (c) beschriebene Überführung kann nach allgemein bekannten Methoden
5 und wie beispielsweise in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic
Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben durchgeführt werden.

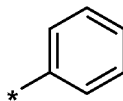
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der
Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**, in der **R⁸** und **R⁹** wie eingangs erwähnt
10 definiert sind, deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren
Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder
organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
Formel **I**, welche CGRP-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Sind in Verbindungen der allgemeinen Formel (**II**), in der **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie eingangs
erwähnt definiert sind, in Verbindungen der allgemeinen Formel (**IX**), in der **R⁸** und **R⁹** wie
eingangs erwähnt definiert sind, und in Verbindungen der allgemeinen Formel (**XII**), in der
R⁸ und **R⁹** wie eingangs erwähnt definiert sind, Esterfunktionalitäten enthalten, so können
diese nach allgemein bekannten Verfahren wie sie auch in T.W. Greene, P.G.M. Wuts,
20 "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, in die
entsprechende Säure überführt werden.

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

25 Die vorliegende Beschreibung der Erfindung soll in Übereinstimmung mit den Gesetz-
mäßigkeiten und Regeln der chemischen Bindungen aufgefasst werden.
Die Verbindungen, die von dieser Erfindung umfasst sind, sind jene, die auch chemisch
stabil sind.

30 Im Rahmen dieser Anmeldung können bei der Definition von möglichen Substituenten,
diese auch in Form einer Strukturformel dargestellt werden. Dabei wird, falls vorhanden,
ein Stern (*) in der Strukturformel des Substituenten als der Verknüpfungspunkt zum Rest
des Moleküls verstanden. Beispielsweise wird ein Phenyl-Rest wie folgt dargestellt:



Weiterhin wird das auf den Verknüpfungspunkt folgende Atom des Substituenten als das Atom mit der Positionsnummer 1 verstanden.

- 5 Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.
- 10 Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein Kohlenstoffatom, durch Silizium ausgetauscht ist.

- Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen
- 15 Verbindungen, die als Tautomere vorliegen.

- Unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1, 2, 3, 4, 5
- 20 oder 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, Pentyl, Neopentyl oder *n*-Hexyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren
- 25 Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

- Unter dem Begriff "C₁-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) wird eine Methylengruppe mit einem Kohlenstoffatom verstanden.
- 30 Die Definition für C₀-Alkylen bedeutet eine Bindung.

Unter dem Begriff "C₄₋₆-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel I können saure und/oder basische Gruppen besitzen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder
- 10 organischen Säuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkalialkoholaten oder Erdalkalimetallhydroxiden, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonaten, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie
- 15 z.B. Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin u.a. vorliegen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder
- 20 (*S*)-Form gewonnen werden.

- Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch
- 25 aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

- Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säure-
- 30 additionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Sogenannte Prodrugs von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung. Als Prodrug wird jedes Molekül bezeichnet, das nach Applikation an Säugetieren das aktive Prinzip der allgemeinen Formel I in-vivo freisetzt.

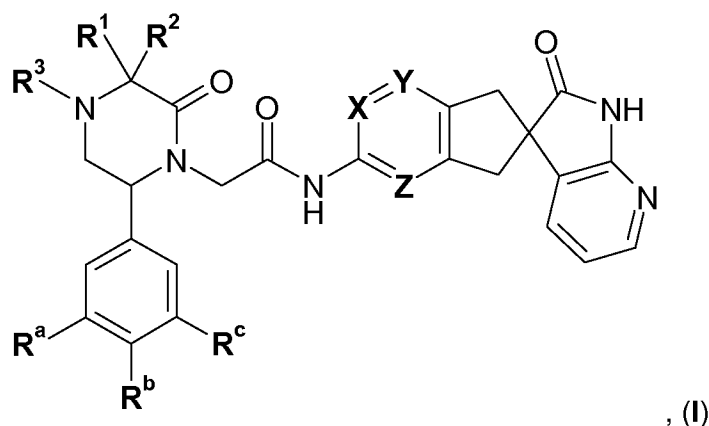
Das Prodrug kann per se keine oder nur geringe pharmakologische Aktivität haben, es setzt allerdings nach Verabreichung in-vivo das aktive Prinzip der allgemeinen Formel I frei und dieses weist die beschriebene Aktivität auf. Prodrugs für Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem geeignete funktionelle Gruppen in der Verbindung der allgemeinen Formel I so modifiziert werden, wie es einem Fachmann in diesem Gebiet bekannt ist. (H. Bundgaard (Editor), Design of Prodrugs. (1986), Elsevier)

Diese Erfindung umfasst auch jene Metaboliten, die sich aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I ableiten. Unter Metaboliten versteht man in diesem Zusammenhang solche Verbindungen, die nach Applikation in-vivo aus der Verbindung der allgemeinen Formel I entstehen. Als Beispiel für Metaboliten werden genannt:

- Sekundäre Amine der Verbindung der allgemeinen Formel I können in die entsprechenden primären Amine überführt werden. ($-NR_1R_2 \rightarrow -NHR_1$ oder $-NHR_2$)
- Stickstoff-Atome der Verbindung der allgemeinen Formel I können in die entsprechenden Stickstoff-Oxide überführt werden. ($=N- \rightarrow =N^+-(O^-)-$)

HERSTELLVERFAHREN

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der X , Y , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Einige Methoden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Vorstufen sind in den folgenden Syntheschemata und Beispielen dargestellt.

- 5 In einigen Fällen kann die Reihenfolge bei der Durchführung der Reaktionsschemata variiert werden, um die Reaktionen zu vereinfachen oder um unerwünschte Nebenprodukte zu verhindern. Die nachfolgenden Beispiele sind genannt, um die Erfindung verständlich zu machen. Die Beispiele sollen der Anschaulichkeit der Erfindung dienen und sollen die Erfindung in keinsten Weise einschränken.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren Intermediate können gemäß den dargestellten Schemata und spezifischen Beispielen oder entsprechenden Modifikationen davon hergestellt werden. Von diesen Reaktionen können auch Abwandlungen eingesetzt werden, die einem Fachmann bekannt sind, hier aber nicht detailliert beschrieben sind.

- 15 Die allgemeinen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erschließen sich einem Fachmann beim Anblick der folgenden Schemata.

Ausgangsverbindungen sind kommerziell verfügbar oder werden gemäß Verfahren hergestellt, die in der Literatur beschrieben sind, in dem Fachgebiet dem Fachmann
20 bekannt sind oder wie sie hierin beschrieben sind. Vor Durchführung der Reaktion können in den Verbindungen entsprechende funktionelle Gruppen durch übliche Schutzreste geschützt werden. Diese Schutzgruppen können auf einer geeigneten Stufe innerhalb der Reaktionssequenz nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

25

Bei den nachstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino-, Amid- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

- 30 Beispielsweise kommt

- als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, und
- als Schutzrest für eine Amidgruppe die N-Methoxymethyl- (MOM), N-Benzyl-oxymethyl- (BOM), N-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl- (SEM), N-*tert*-Butyldimethyl-

siloxymethyl-, N-*tert*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), N-Triisopropylsilyl- (TIPS), N-Benzyl-, N-4-Methoxybenzyl- (PMB), N-Triphenylmethyl- (Tr), N-*tert*-Butoxycarbonyl- (Boc), N-Benzyloxycarbonyl- (Cbz), N-Trimethylsilylethylsulfonyl- (SES);

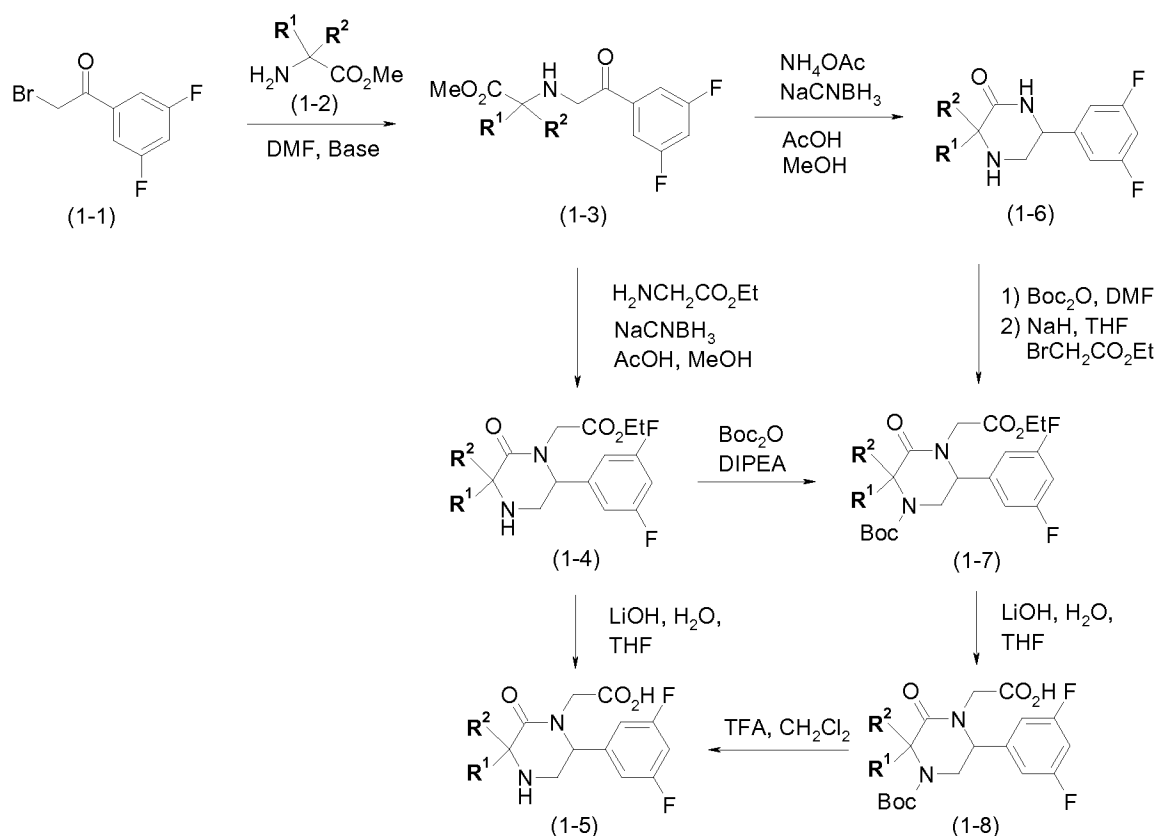
- als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, *tert*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Amino-
gruppe zusätzlich die Phthalylgruppe,

in Betracht. Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben.

10

Eine allgemeine Synthese für Piperazinone der allgemeinen Formel (1-5), in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, ist in Schema 1a dargestellt.

Schema 1a:



15

Die Umsetzung von 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanon (1-1) mit einem α -Aminoester der allgemeinen Formel (1-2), in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind,

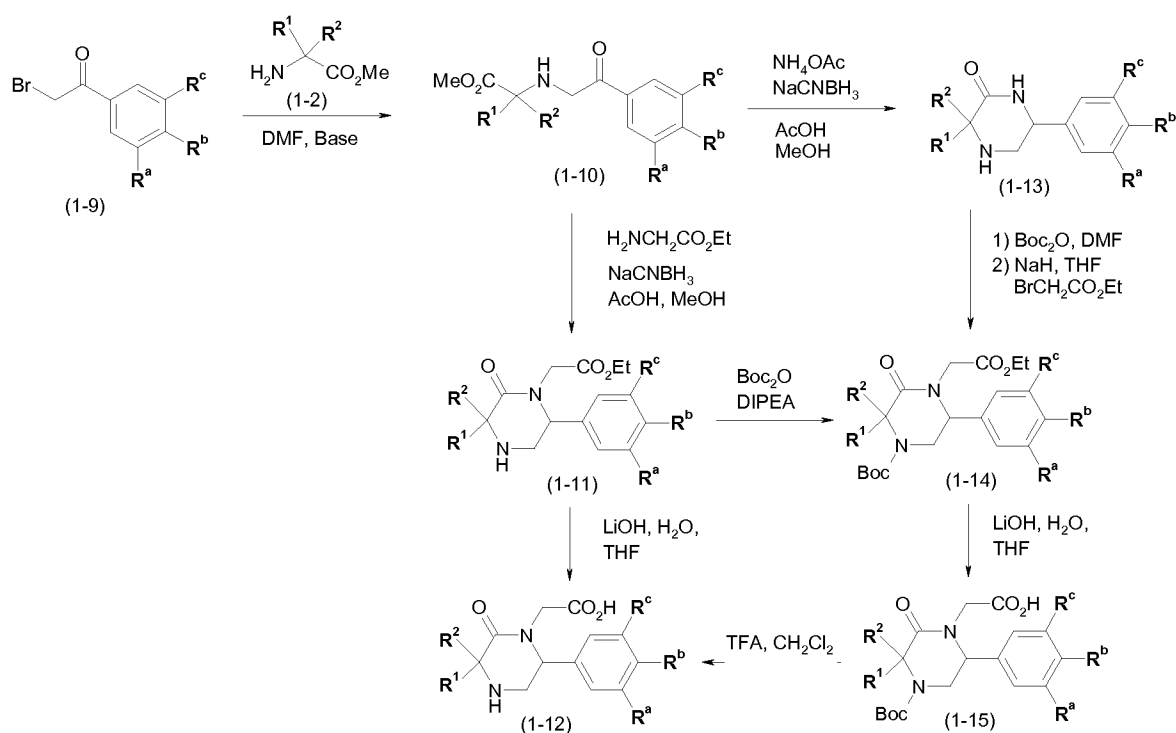
liefert das Aminoketon der allgemeinen Formel (1-3), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Für diese Umsetzung können verschiedene Basen verwendet werden, beispielsweise $NaHCO_3$, K_2CO_3 und Na_3PO_4 . Eine reduktive Aminierung des Aminoketons (1-3) mit Glycinethylester liefert unter geeigneten Reaktionsbedingungen das Piperazinon der allgemeinen Formel (1-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend
5 erwähnt definiert sind. Ester der allgemeinen Formel (1-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, können durch basische oder saure Hydrolyse (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) oder durch Umsetzen mit Alkalimetallsalzen (bevorzugt Li oder NaCN) in einem inerten Lösungsmittel in die
10 Säure der allgemeinen Formel (1-5) überführt werden, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Inerte Lösungsmittel können Dialkylformamide (besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid), Dialkylacetamide (besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylacetamid), cyclische Amide (besonders bevorzugt ist N-Methylpyrrolidon) sein. Besonders bevorzugt ist eine alkalische Verseifung mit Alkalimetallhydroxiden wie Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid in inerten Lösungsmitteln. Als inerte Lösungsmittel eignen sich
15 Wasser und cyclische Ether wie 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran sowie auch Lösungsmittelgemische.

Alternativ kann das Aminoketon der allgemeinen Formel (1-3) in einer reduktiven Aminierung mit Ammoniumacetat in das entsprechende Diamin überführt werden, das
20 unter geeigneten Versuchsbedingungen gleich zu dem Piperazinon der allgemeinen Formel (1-6), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, cyclisiert. Das Piperazinon der allgemeinen Formel (1-6) kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen zunächst in das entsprechende *tert*-Butylcarbammat und anschließend mit Bromessigsäureethylester zu dem Ester der allgemeinen Formel (1-7) umgesetzt werden, in der R^1 und R^2
25 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Alternativ lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (1-7), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (1-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit Di-*tert*-butyldicarbonat und einer Base, wie beispielsweise Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel herstellen. Die Verseifung des Esters (1-7)
30 zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (1-8), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann wie oben beschrieben erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran.

Die Boc-Schutzgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (1-8) kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, abgespalten werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur und

5 Normaldruck. Nach der Entschützung erhält man die Säure der allgemeinen Formel (1-5), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Schema 1b:



10

Wie in Schema 1b gezeigt, lassen sich in analoger Weise zu Schema 1a Verbindungen der allgemeinen Formel (1-12) synthetisieren, in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind:

15

Die Umsetzung von 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanon (1-9) mit einem α -Aminoester der allgemeinen Formel (1-2), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, liefert das Aminoketon der allgemeinen Formel (1-10), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Für diese Umsetzung können verschiedene Basen

20 verwendet werden, beispielsweise $NaHCO_3$, K_2CO_3 und Na_3PO_4 . Eine reduktive Aminie-

5
10
15
20
25
30

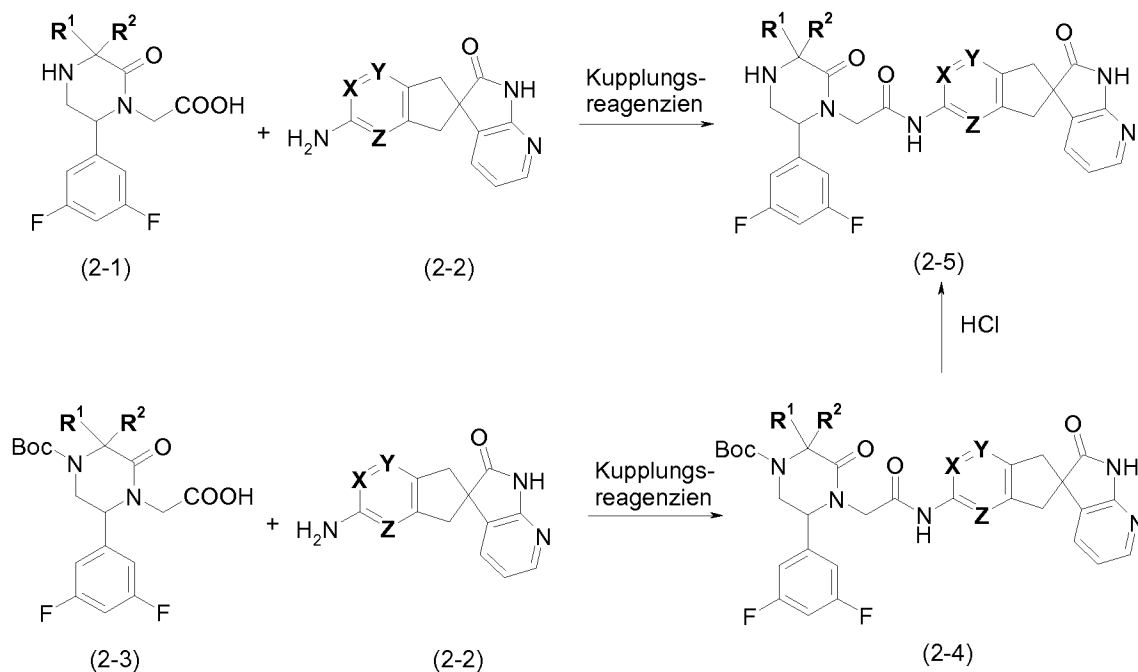
rung des Aminoketons (1-10) mit Glycinethylester liefert unter geeigneten Reaktionsbedingungen das Piperazinon der allgemeinen Formel (1-11), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Ester der allgemeinen Formel (1-11), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, können durch basische oder saure Hydrolyse (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) oder durch Umsetzen mit Alkalimetallsalzen (bevorzugt LiI oder NaCN) in einem inerten Lösungsmittel in die Säure der allgemeinen Formel (1-12) überführt werden, in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Inerte Lösungsmittel können Dialkylformamide (besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid), Dialkylacetamide (besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylacetamid), cyclische Amide (besonders bevorzugt ist N-Methylpyrrolidon) sein. Besonders bevorzugt ist eine alkalische Verseifung mit Alkalimetallhydroxiden wie Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid in inerten Lösungsmitteln. Als inerte Lösungsmittel eignen sich Wasser und cyclische Ether wie 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran sowie auch Lösungsmittelgemische.

Alternativ kann das Aminoketon der allgemeinen Formel (1-10) in einer reduktiven Aminierung mit Ammoniumacetat in das entsprechende Diamin überführt werden, das unter geeigneten Versuchsbedingungen gleich zu dem Piperazinon der allgemeinen Formel (1-13), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, cyclisiert. Das Piperazinon der allgemeinen Formel (1-13) kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen zunächst in das entsprechende *tert*-Butylcarbammat und anschließend mit Bromessigsäureethylester zu dem Ester der allgemeinen Formel (1-14) umgesetzt werden, in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Alternativ lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (1-14), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (1-11), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit Di-*tert*-butyldicarbonat und einer Base, wie beispielsweise Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel herstellen. Die Verseifung des Esters (1-14) zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (1-15), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann wie oben beschrieben erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran. Die Boc-Schutzgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (1-15) kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, abgespalten werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur und

Normaldruck. Nach der Entschützung erhält man die Säure der allgemeinen Formel (1-12), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Verbindungen der allgemeinen Formel (2-5), in der X , Y , Z , R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, lassen sich wie in Schema 2a gezeigt herstellen.

Schema 2a:



Carbonsäuren der allgemeinen Formel (2-1), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, können unter Zuhilfenahme von Standard-Peptid-Kupplungsreagenzien und einer Base in einem inerten Lösungsmittel mit Aminen der allgemeinen Formel (2-2), in der X , Y und Z wie voranstehend erwähnt definiert sind, zu Amiden der allgemeinen Formel (2-5), in der X , Y , Z , R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, umgesetzt werden (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2). Als inerte Lösungsmittel können Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethoxyethan, Dichlormethan, Acetonitril oder Lösungsmittelgemische verwendet werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid. Geeignete Basen sind besonders Amin-Basen wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin. Als Kupplungsreagenzien können beispielsweise 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC), Ethyl-(3-dimethylamino-

propyl)-carbodiimid (EDC), O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von EDC. Ferner kann noch 1-Hydroxybenztriazol (HOBt)

5 der Reaktionsmischung zugesetzt werden. Die Aktivierung der Carboxylgruppe kann auch über ein entsprechendes Säureanhydrid oder Säurechlorid erfolgen. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Diisopropylethylamin als Base und Dimethylformamid als Lösungsmittel. In analoger Weise

10 können Verbindungen der allgemeinen Formel (2-5), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, aus den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (2-3), in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, und Aminen der allgemeinen Formel (2-2), in der **X**, **Y** und **Z** wie voranstehend erwähnt definiert sind, synthetisiert werden. Hierfür müssen die entsprechenden Amide der allgemeinen Formel

15 (2-4), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, entsprechend geschützt werden. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Methoden, wie beispielsweise mit HCl in einem geeigneten Lösungsmittel.

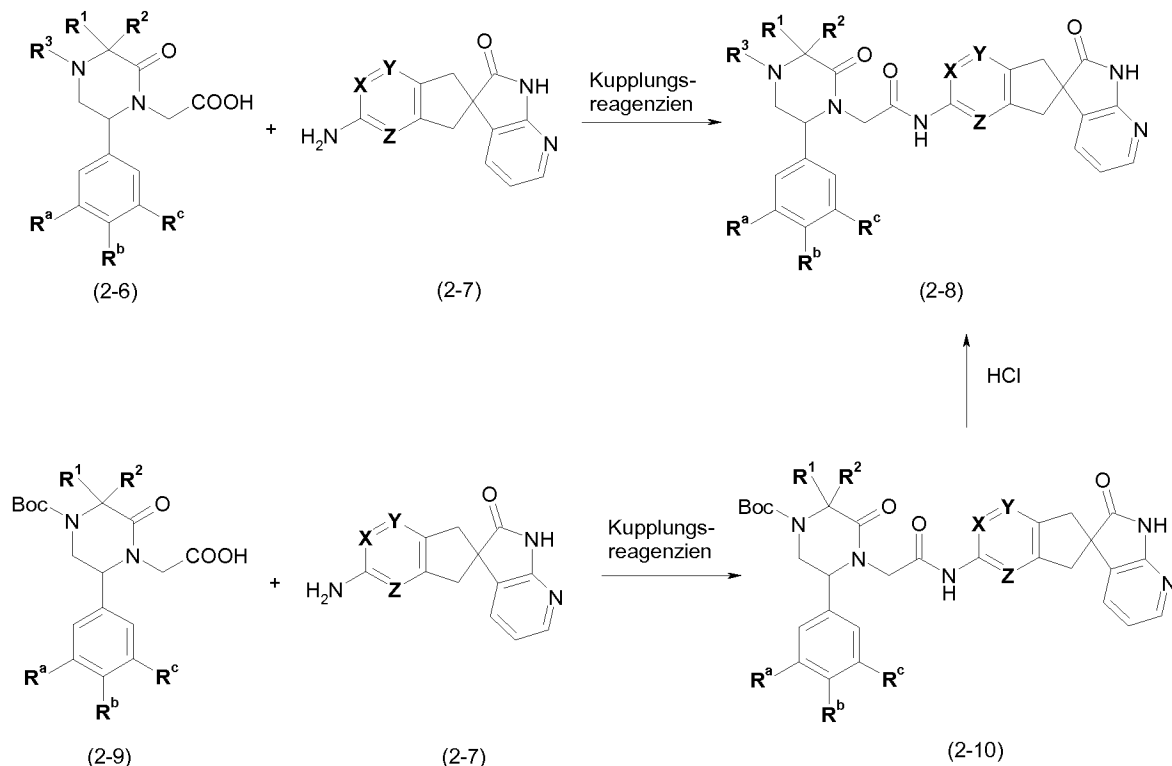
In einigen Fällen kann das Endprodukt weiter derivatisiert werden, z.B. durch Manipulation der Substituenten. Diese Manipulationen können unter anderem diejenigen sein, die dem Fachmann allgemein bekannt sind wie Oxidation, Reduktion, Alkylierung, Acylierung und Hydrolyse, müssen allerdings nicht auf diese beschränkt sein.

20

In analoger Weise zu Schema 2a lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (2-8), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind, wie in Schema 2b gezeigt herstellen.

25

Schema 2b:



Carbonsäuren der allgemeinen Formel (2-6), in der **R¹**, **R²**, **R³**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind, können unter Zuhilfenahme von Standard-Peptid-

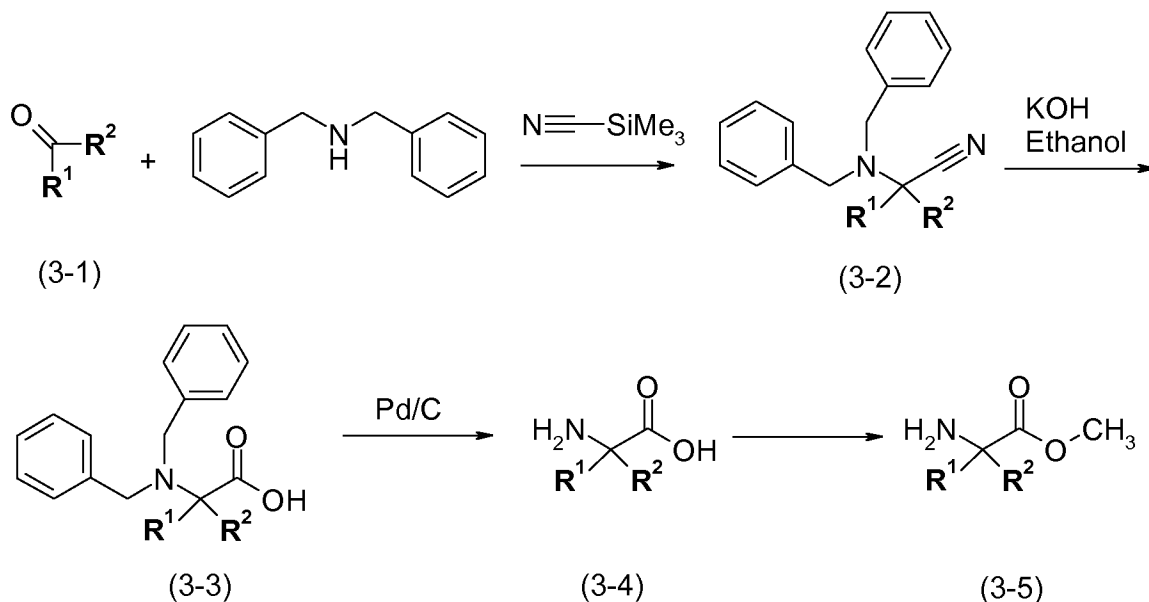
- 5 Kupplungsreagenzien und einer Base in einem inerten Lösungsmittel mit Aminen der allgemeinen Formel (2-7), in der **X**, **Y** und **Z** wie voranstehend erwähnt definiert sind, zu Amiden der allgemeinen Formel (2-8), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind, umgesetzt werden (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2). Als inerte Lösungsmittel können Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethoxyethan, Dichlormethan, Acetonitril oder Lösungsmittel-
- 10 gemische verwendet werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid. Geeignete Basen sind besonders Amin-Basen wie z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin. Als Kupplungsreagenzien können beispielsweise 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC),
- 15 Diisopropylcarbodiimid (DIC), Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid (EDC), O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von EDC. Ferner kann noch 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) der Reaktionsmischung

zugesetzt werden. Die Aktivierung der Carboxylgruppe kann auch über ein entsprechendes Säureanhydrid oder Säurechlorid erfolgen. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Diisopropylethylamin als Base und
5 Dimethylformamid als Lösungsmittel. In analoger Weise können Verbindungen der allgemeinen Formel (2-8), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹**, **R²**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind und **R³** ein Wasserstoff-Atom darstellt, aus den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (2-9), in der **R¹**, **R²**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind, und Aminen der allgemeinen Formel (2-7), in der **X**, **Y** und **Z** wie
10 voranstehend erwähnt definiert sind, synthetisiert werden. Hierfür müssen die entsprechenden Amide der allgemeinen Formel (2-10), in der **X**, **Y**, **Z**, **R¹**, **R²**, **R^a**, **R^b** und **R^c** wie voranstehend erwähnt definiert sind, entsprechend entschützt werden. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Methoden, wie beispielsweise mit HCl in einem geeigneten Lösungsmittel.

15

Die Synthese der als Intermediate verwendeten α -Aminoester erfolgt nach Methoden, wie sie dem Fachmann bekannt sind oder in der Literatur beschrieben sind. Exemplarisch ist die Synthese von α -Aminoestern in Schema 3 und Schema 4 beschrieben. Die dort beschriebenen Verfahren dienen nur der Anschaulichkeit und sind nicht auf diese
20 beschränkt.

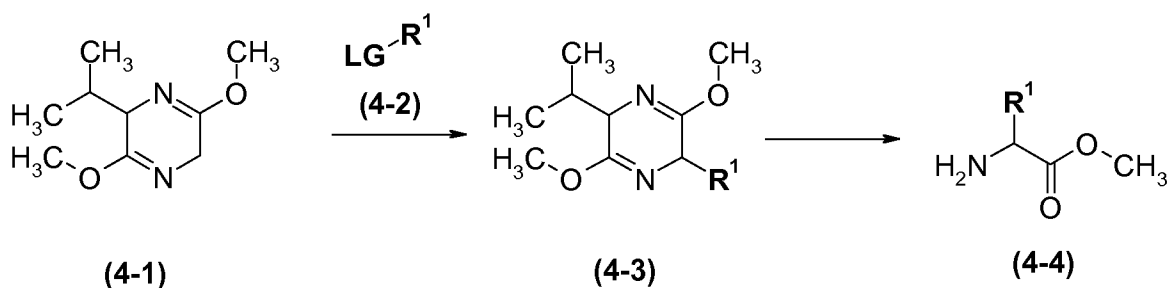
Schema 3:



- Ketone der allgemeinen Formel (3-1), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, können mit Dibenzylamin und Trimethylsilylcyanid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Essigsäure zu den entsprechenden Nitrilen der allgemeinen Formel (3-2), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, umgesetzt werden. Nitrile der allgemeinen Formel (3-2) lassen sich mit Natriumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise in Ethanol zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (3-3), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, umsetzen. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppen erfolgt beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar. Nach der Abspaltung der Benzylschutzgruppe erhält man eine Aminosäure der allgemeinen Formel (3-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Aminosäure der allgemeinen Formel (3-4) lässt sich unter allgemein bekannten Methoden und wie beispielsweise in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben in den entsprechenden α -Aminoester der allgemeinen Formel (3-5), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, überführen.

Wie in Schema 4 gezeigt, lassen sich α -Aminoester der allgemeinen Formel (4-4), in der R^1 wie voranstehend erwähnt definiert und R^2 bevorzugt ein Wasserstoffatom darstellt, auch nach der Schöllkopf-Hartwig-Methode synthetisieren.

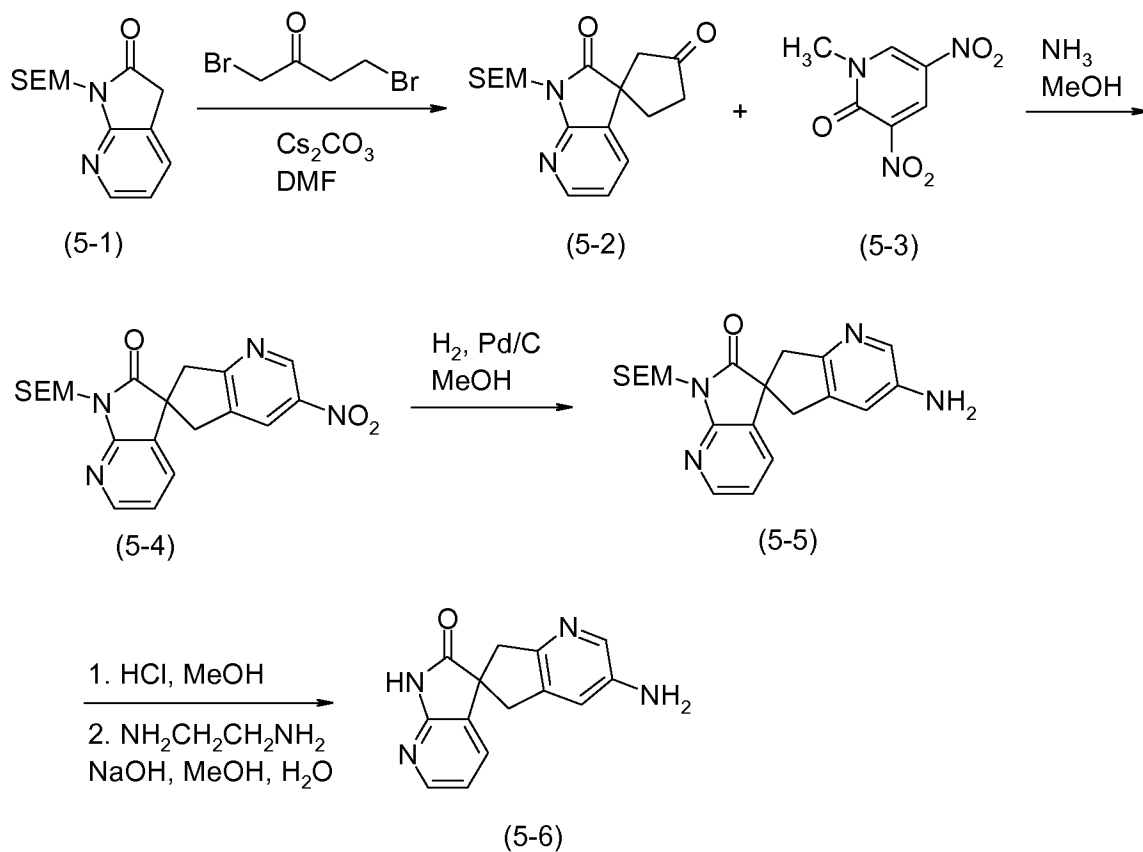
5 Schema 4:



Ein Bislactimether der allgemeinen Formel (4-1) kann mit einer Verbindung der allgemei-
 10 nen Formel (4-2), in der R^1 wie voranstehend erwähnt definiert ist, umgesetzt werden. Als
 Austrittsgruppe LG können Bromide und Iodide, Trifluormethansulfonate, Methansulfonate
 und Toluolsulfonate fungieren, müssen aber nicht auf diese beschränkt sein. Ganz
 besonders bevorzugt sind Iodide als Austrittsgruppe LG . Der Bislactimether der allgemei-
 nen Formel (4-3), in der R^1 wie voranstehend erwähnt definiert ist, kann unter geeigneten
 15 Reaktionsbedingungen in geeigneten Lösungsmitteln mit Säure, bevorzugt ist hierbei
 wässrige Salzsäure in Acetonitril in den α -Aminoester der allgemeinen Formel (4-4)
 überführt werden.

Die Synthese der Verbindung (5-6) ist in der internationalen Publikation WO 2008/020902
 20 (Intermediat 41) beschrieben und hier in Schema 5 gezeigt:

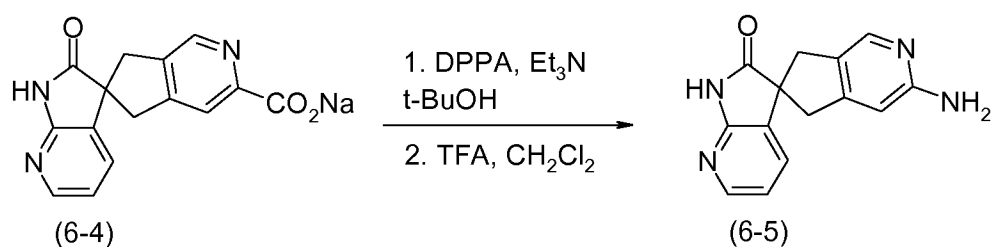
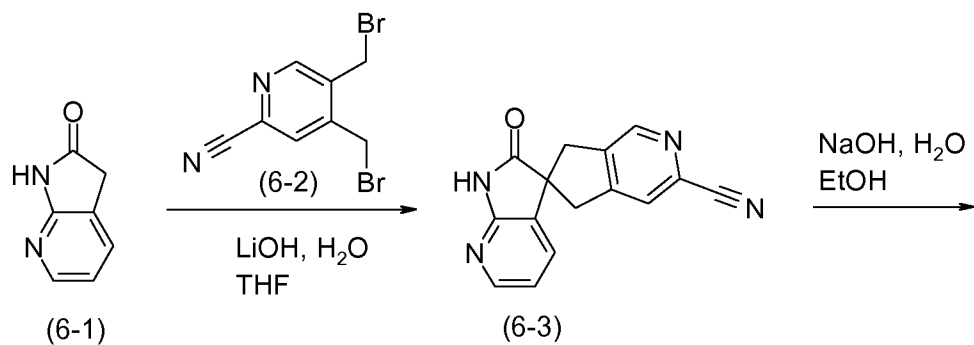
Schema 5:



Die Synthese der Verbindung (6-5) ist in der internationalen Publikation WO 2008/020902 (Intermediat 42) beschrieben und hier in Schema 6 gezeigt:

5

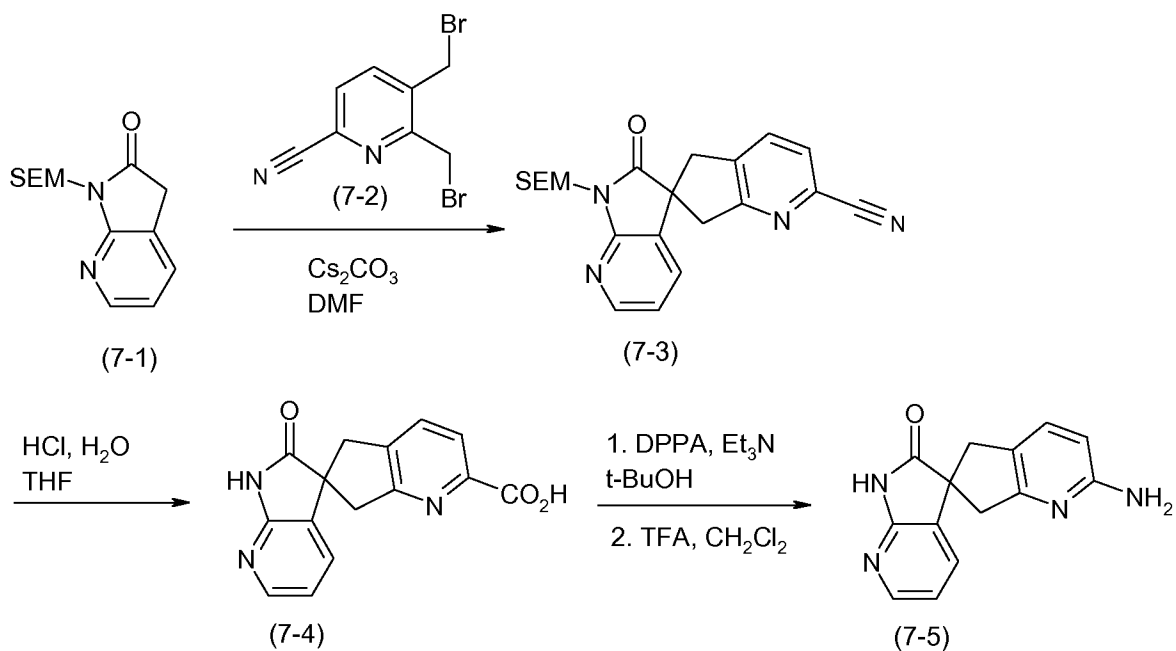
Schema 6:



Die Synthese der Verbindung (7-5) ist in der internationalen Publikation WO 2008/020902 (Intermediat 43) beschrieben und hier in Schema 7 gezeigt:

5

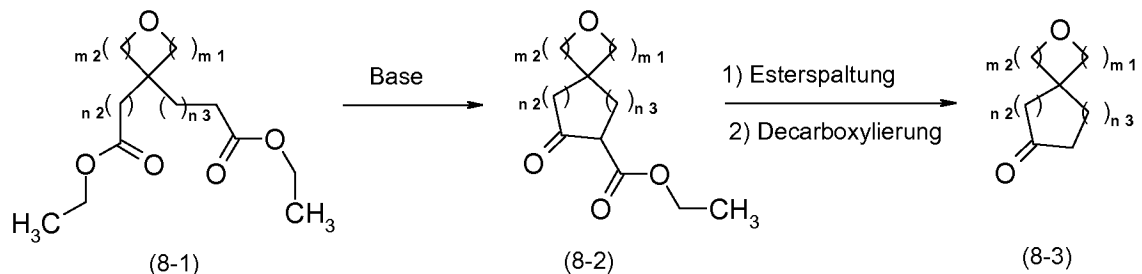
Schema 7:



Verbindungen der allgemeinen Formel (8-3), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2, m^2 eine der Ziffern 1 oder 2, n^3 eine der Ziffern 0 oder 1 und n^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, lassen sich wie in Schema 8 gezeigt herstellen. Die Synthese erfolgt analog zu US 2005/0261501.

5

Schema 8:

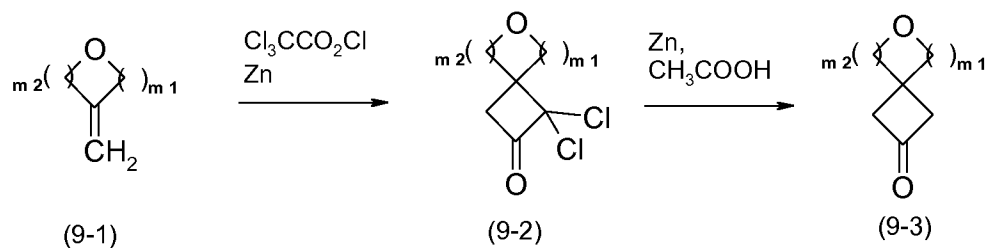


Eine Verbindung der allgemeinen Formel (8-1), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2, m^2 eine der Ziffern 1 oder 2, n^3 eine der Ziffern 0 oder 1 und n^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, kann mit einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Natriumethanolat, und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, deprotoniert und anschließend zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (8-2), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2, m^2 eine der Ziffern 1 oder 2, n^3 eine der Ziffern 0 oder 1 und n^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, cyclisiert werden. Die Estergruppe kann zunächst unter geeigneten Bedingungen, beispielsweise mit HCl in Ethanol, verseift und anschließend decarboxyliert werden, um die Verbindung der allgemeinen Formel (8-3), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2, m^2 eine der Ziffern 1 oder 2, n^3 eine der Ziffern 0 oder 1 und n^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, zu erhalten.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (9-3), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, lassen sich wie in Schema 9 gezeigt herstellen. Die Synthese erfolgt analog zu US 2005/0261501.

25 Schema 9:

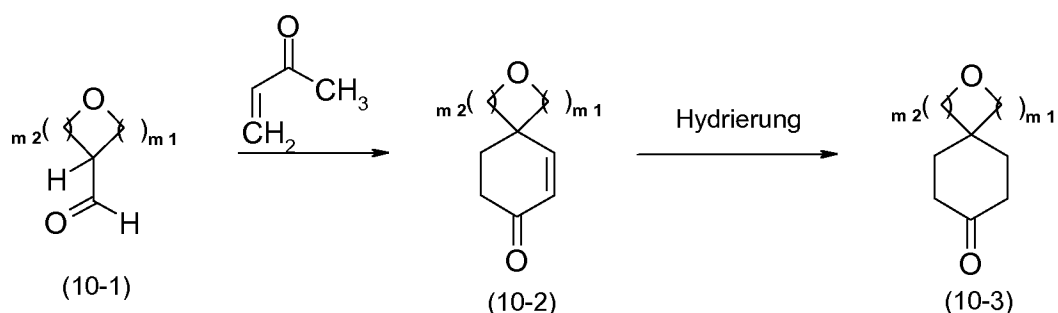


Verbindungen der allgemeinen Formel (9-1), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, lassen sich mit Zink und Trichloressigsäurechlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Diethylether, umsetzen.

Gegebenenfalls wird die Reaktion unter Ultraschall durchgeführt. Verbindungen der allgemeinen Formel (9-2), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, lassen sich gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser mit Essigsäure und Zinkpulver, in Verbindungen der allgemeinen Formel (9-3), in der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, überführen.

Verbindungen der allgemeinen Formel (10-3), in der **m**¹ eine der Ziffern 1 oder 2 und **m**² eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, lassen sich wie in Schema 10 gezeigt herstellen. Die
15 Synthese erfolgt analog zu US 2005/0261501.

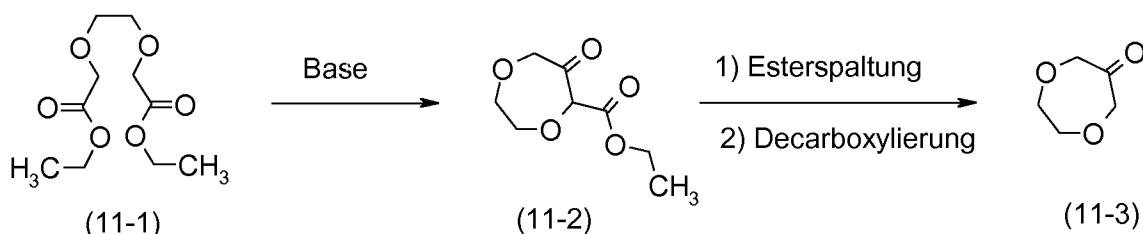
Schema 10:



20 Verbindungen der allgemeinen Formel (10-1), in der der $\mathbf{m}^1$ eine der Ziffern 1 oder 2 und $\mathbf{m}^2$ eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, werden in einem geeigneten Lösungsmittel mit Methylvinylketon in einer Michael-Reaktion und einer anschließenden intramolekularen Aldol-Reaktion zu dem Cyclohexenon-Derivat mit der allgemeinen Formel (10-2), in der der $\mathbf{m}^1$ eine der Ziffern 1 oder 2 und $\mathbf{m}^2$ eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, umgesetzt. Die

Reaktionen können basenkatalysiert, beispielsweise mit ethanolischer Kaliumhydroxid Lösung, bzw. säurekatalysiert, beispielsweise mit Schwefelsäure, sein. Die Cyclohexenone der allgemeinen Formel (10-2), in der der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, können zu den entsprechenden Cyclohexanon-Derivaten der allgemeinen Formel (10-3), in der der m^1 eine der Ziffern 1 oder 2 und m^2 eine der Ziffern 1 oder 2 bedeutet, hydriert werden. Die Hydrierung kann beispielsweise in einer Wasserstoffatmosphäre mit einem Katalysator, wie beispielsweise Palladium auf Kohle, und in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden.

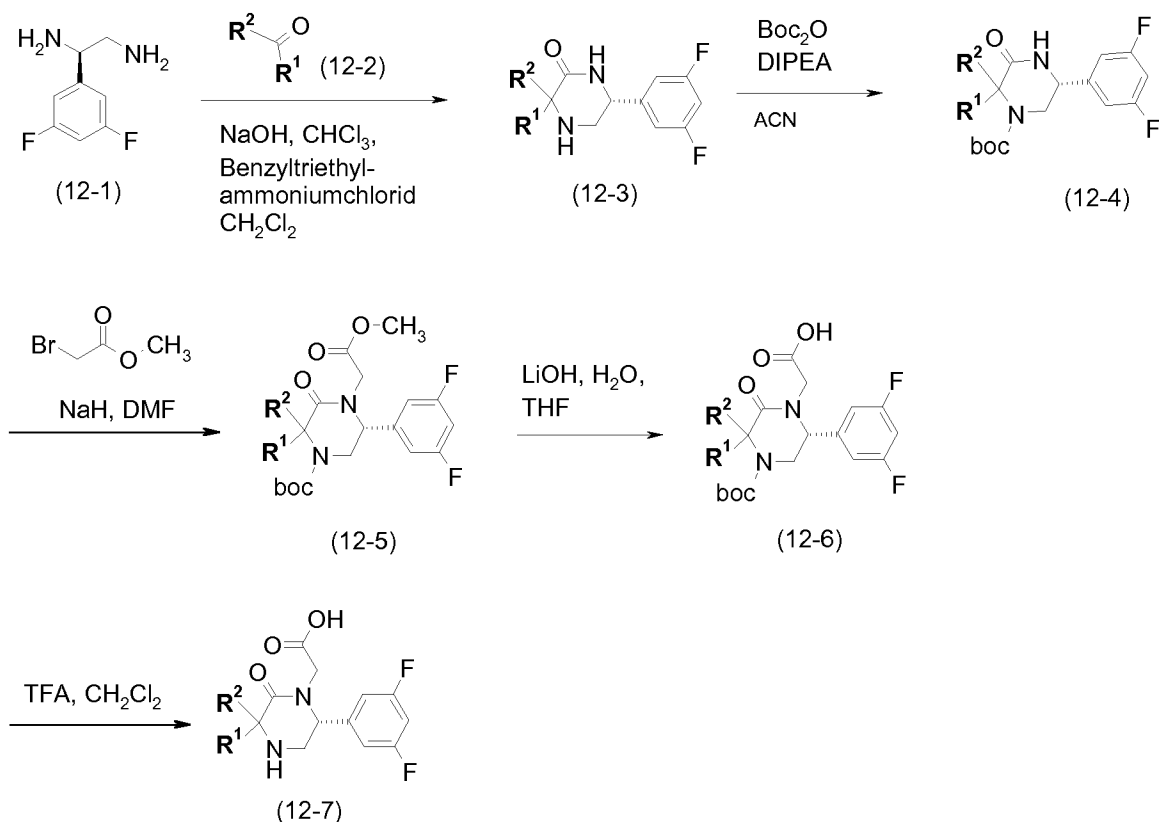
10 Schema 11:



Eine Verbindung der Formel (11-1) kann mit einer Base, wie beispielsweise Natrium-*tert*-Butanolat, und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, deprotoniert und anschließend zu einer Verbindung der Formel (11-2) cyclisiert werden. Die Estergruppe kann zunächst unter geeigneten Bedingungen, beispielsweise mit HCl in Ethanol, verseift und anschließend decarboxyliert werden, um die Verbindung der Formel (11-3) zu erhalten.

20 Eine allgemeine Synthese für Piperazinone der allgemeinen Formel (12-7), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, ist in Schema 12a dargestellt.

Schema 12a:



- Die Umsetzung von 1-(3,5-Difluor-phenyl)-ethan-1,2-diamin (12-1) mit einem Keton der allgemeinen Formel (12-2), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan und in Gegenwart von Chloroform, Benzyltriethylammoniumchlorid und einer Base wie beispielsweise Natron-
- 5 lauge liefert das Piperazinon der allgemeinen Formel (12-3), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Das Piperazinon der allgemeinen Formel (12-3) kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen zunächst in das entsprechende *tert*-Butylcarbam
- 10 mat der allgemeinen Formel (12-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, und anschließend mit Bromessigsäuremethylester zu dem Ester der allgemeinen Formel (12-5) umgesetzt werden, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Verseifung des Esters (12-5) zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (12-6), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann durch
- 15 basische oder saure Hydrolyse (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) in einem inerten Lösungsmittel erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran.

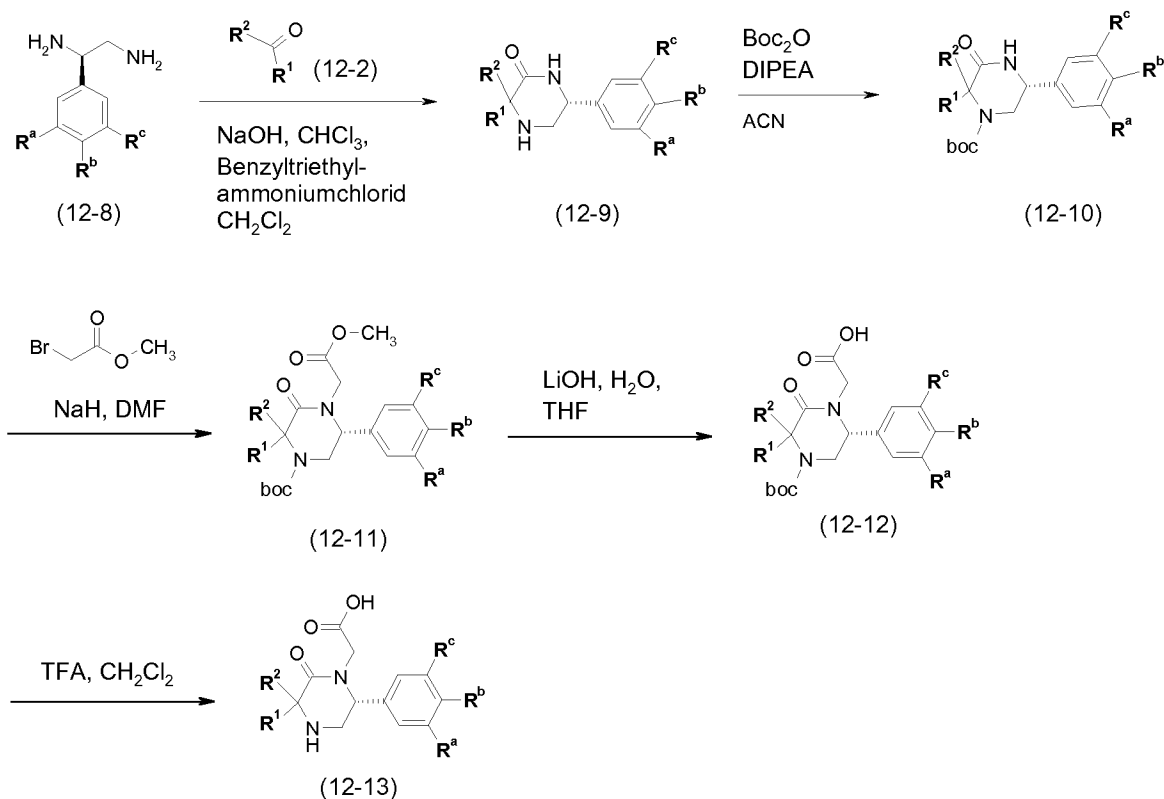
Die Boc-Schutzgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (12-6) kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, abgespalten werden.

Bevorzugt ist die Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei

- 5 Raumtemperatur und Normaldruck. Nach der Entschützung erhält man die Säure der allgemeinen Formel (12-7), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Wie in Schema 12b gezeigt, lassen sich in analoger Weise zu Schema 12a Piperazinone der allgemeinen Formel (12-13), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt
10 definiert sind, herstellen.

Schema 12b:



- 15 Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (12-8), in der R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit einem Keton der allgemeinen Formel (12-2), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan und in Gegenwart von Chloroform, Benzyltriethylammoniumchlorid und einer Base, wie beispielsweise Natronlauge, liefert ein Piperazinon

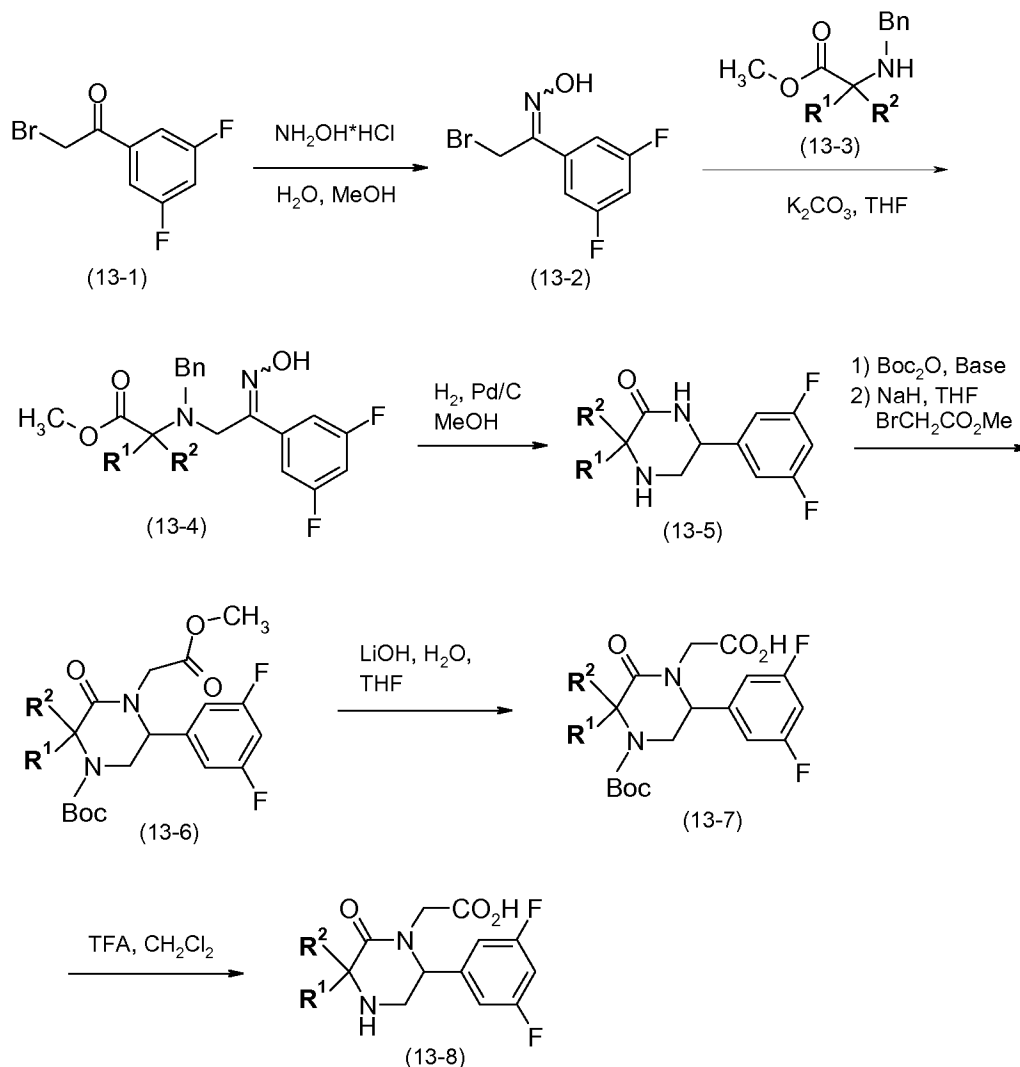
der allgemeinen Formel (12-9), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Das Piperazinon der allgemeinen Formel (12-9) kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen zunächst in ein entsprechendes *tert*-Butylcarbammat der allgemeinen Formel (12-10), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, und anschließend mit Bromessigsäuremethylester zu dem Ester der allgemeinen Formel (12-11) umgesetzt werden, in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Verseifung des Esters (12-11) zu einer entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (12-12), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann durch basische oder saure Hydrolyse (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) in einem inerten Lösungsmittel erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran.

Die Boc-Schutzgruppe einer Säure mit der allgemeinen Formel (12-12), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, abgespalten werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach der Entschützung erhält man die Säure der allgemeinen Formel (12-13), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind.

20

Eine allgemeine Synthese für Piperazinone der allgemeinen Formel (13-8), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, ist in Schema 13a dargestellt.

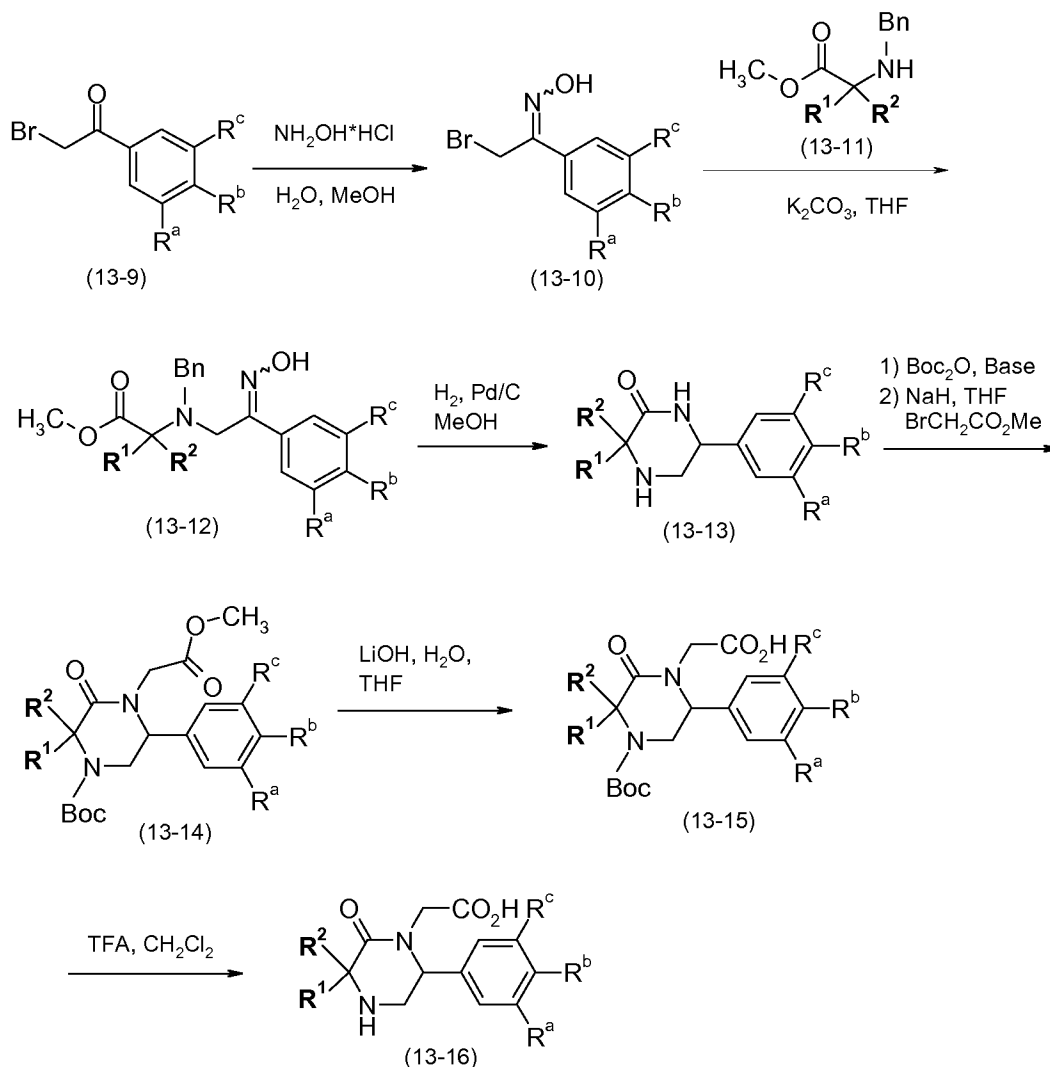
Schema 13a:



Die Umsetzung von 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanon (13-1) mit Hydroxylamin Hydrochlorid liefert das Oxim der allgemeinen Formel (13-2). Die Umsetzung von 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanonoxim mit einem α -Aminoester der allgemeinen Formel (13-3), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, liefert das Oxim der allgemeinen Formel (13-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Für diese Umsetzung können verschiedene Basen in inerten Lösungsmitteln verwendet werden, beispielsweise NaHCO_3 , K_2CO_3 und Na_3PO_4 . Als Lösungsmittel eignet sich beispielsweise THF. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen liefert die Hydrierung des Oxims der allgemeinen Formel (13-4), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators das Piperazinon der allgemeinen Formel (13-5), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Bevorzugt sind Hydrierungen mit

- Palladium auf Kohle als Katalysator bei erhöhtem Wasserstoff-Druck und erhöhten Temperaturen. Die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe an das Piperazinon der allgemeinen Formel (13-5), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann analog zu beschriebenen Methoden durchgeführt werden (T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999). Besonders bevorzugt ist die Einführung einer Boc-Schutzgruppe mittels Boc-Anhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base. Das so erhaltene Piperazinon kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit einem Bromessigsäureester-Derivat, ganz besonders bevorzugt ist Bromessigsäuremethylester zu einem Ester der allgemeinen Formel (13-6) umgesetzt werden, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Verseifung des Esters der allgemeinen Formel (13-6), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (13-7), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann wie in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben, erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetall-Hydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran. Die Entschützung des Piperazinons der allgemeinen Formel (13-7), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, durchgeführt werden. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe kann beispielsweise mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder methanolischer Salzsäure erfolgen. Nach der Abspaltung der Schutzgruppe erhält man die Säure der allgemeinen Formel (13-8), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind.
- 25 Eine allgemeine Synthese für Piperazinone der allgemeinen Formel (13-16), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, ist in Schema 13b dargestellt.

Schema 13b:



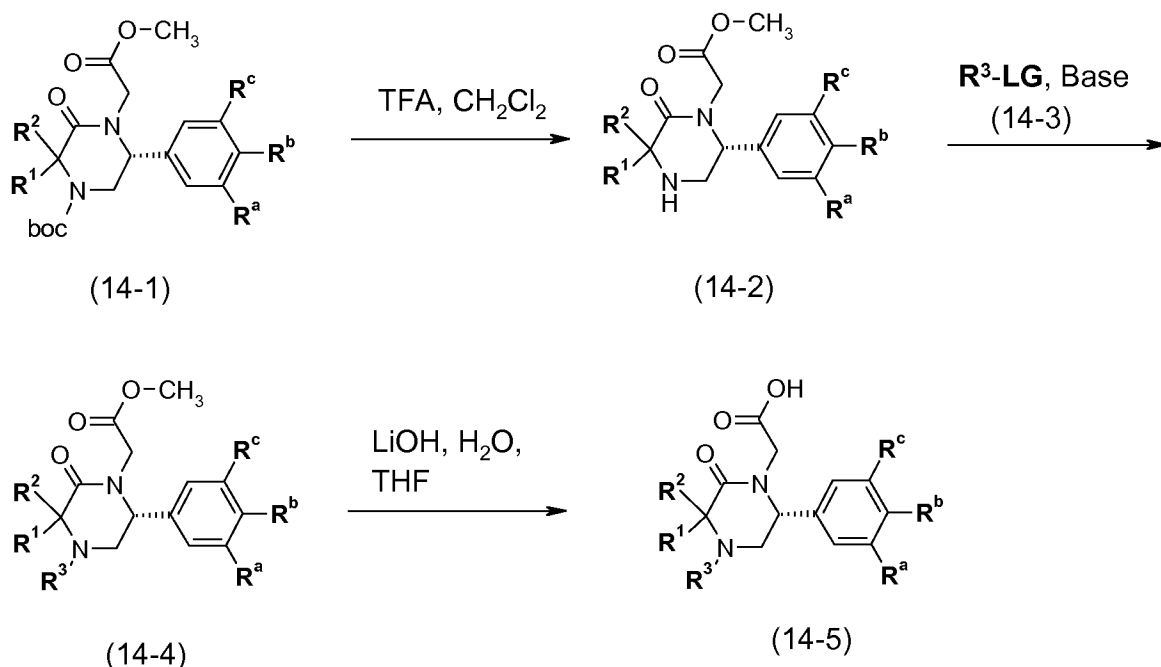
- Die Umsetzung eines Bromketons der allgemeinen Formel (13-9), in der R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin Hydrochlorid liefert das Oxim der allgemeinen Formel (13-10), in der R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Umsetzung des Oxims der allgemeinen Formel (13-10), in der R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit einem α -Aminoester der allgemeinen Formel (13-11), in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, liefert das Oxim der allgemeinen Formel (13-12), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Für diese Umsetzung können verschiedene Basen in inerten Lösungsmitteln verwendet werden, beispielsweise NaHCO_3 , K_2CO_3 und Na_3PO_4 . Als Lösungsmittel eignet sich beispielsweise THF. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen liefert die Hydrierung des Oxims der allgemeinen Formel (13-12), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie

voranstehend erwähnt definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators das Piperazinon der allgemeinen Formel (13-13), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Bevorzugt sind Hydrierungen mit Palladium auf Kohle als Katalysator bei erhöhtem Wasserstoff-Druck und erhöhten Temperaturen. Die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe an das Piperazinon der allgemeinen Formel (13-13), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann analog zu beschriebenen Methoden durchgeführt werden (T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999). Besonders bevorzugt ist die Einführung einer Boc-Schutzgruppe mittels Boc-Anhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base. Das so erhaltene Piperazinon kann unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit einem Bromessigsäureester-Derivat, ganz besonders bevorzugt ist Bromessigsäuremethylester zu einem Ester der allgemeinen Formel (13-14) umgesetzt werden, in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Verseifung des Esters der allgemeinen Formel (13-14), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (13-15), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann wie in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben, erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetall-Hydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran.

Die Entschützung des Piperazinons der allgemeinen Formel (13-15), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, durchgeführt werden. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe kann beispielsweise mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder methanolischer Salzsäure erfolgen. Nach der Abspaltung der Schutzgruppe erhält man die Säure der allgemeinen Formel (13-16), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind.

Verbindungen der allgemeinen Formel (14-5), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, lassen sich wie in Schema 14 gezeigt herstellen.

Schema 14:



Die Boc-Schutzgruppe der Verbindung mit der allgemeinen Formel (14-1), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann unter geeigneten Bedingungen wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben sind, abgespalten werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel (14-2), in der R^1 , R^2 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, können mit Verbindungen der allgemeinen Formel (14-3), in der R^3 wie voranstehend erwähnt definiert sind und LG eine Austrittsgruppe darstellt, in einem geeigneten Lösungsmittel und gegebenenfalls mit Hilfe einer Base umgesetzt werden. Als Austrittsgruppe LG können Bromide und Iodide, Trifluormethansulfonate, Methansulfonate und Toluolsulfonate fungieren, müssen aber nicht auf diese beschränkt sein. Ganz besonders bevorzugt sind Iodide als Austrittsgruppe LG . Ganz besonders bevorzugt ist Methyl als R^3 . Als Lösungsmittel eignet sich Acetonitril und als Base Kaliumcarbonat. Die Verseifung des Esters der allgemeinen Formel (14-4), in der R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel (14-5), in der R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^b und R^c wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann durch basische oder saure Hydrolyse (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) in einem inerten Lösungsmittel erfolgen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden wie Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Intermediate können ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier

5 diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomere ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten

10 Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen sowie deren Intermediate gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen

15 (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)- oder (-)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

20

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I sowie deren Intermediate mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel

25 umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann

30 wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)- oder (S)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender, diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)- bzw. (S)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

5

Die absolute Stereochemie kann durch Röntgenkristallographie von kristallinen Produkten oder Intermediaten bestimmt werden. Gegebenenfalls werden diese Verbindungen mit geeigneten Reagenzien umgesetzt, die ein asymmetrisches Zentrum mit bekannter Konfiguration haben.

10

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

15

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

20

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden

25

Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

30

SK-N-MC Membranen (~ 20 µg Proteinmenge) werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert (Assay Puffer: 10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH=7.4). Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte

GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 μ M BIBN4096BS während der Inkubation definiert.

5

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computer-gestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test K_i -Werte ≤ 50 μ M.

10

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC Zellen (~1000 Zellen pro well) werden in Anwesenheit von steigenden Konzentrationen von CGRP und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz für 30 Minuten inkubiert.

15

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels AlphaScreen cAMP assay kit (Perkin Elmer) bestimmt und die pA_2 -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

20

Um zu zeigen, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit unterschiedlichen Strukturelementen gute bis sehr gute CGRP-antagonistische Aktivitäten zeigen, werden in der folgenden Tabelle die K_i -Werte angegeben, die gemäß dem voranstehenden Versuchsprotokoll erhalten wurden.

25

Nr.	CGRP Bindung
	K_i [nM]
(1a)	0.03
(1b)	1.77
(2)	1.02
(3)	0.72

Nr.	CGRP Bindung K _i [nM]
(13)	0.72 (Diastereomer 1) 0.71 (Diastereomer 2)
(14)	0.07
(15a)	0.10
(15b)	0.39
(16a)	5.40
(16b)	0.13
(17)	0.03
(18)	0.84
(19)	1.41
(20)	0.96
(21)	0.44
(22)	0.11
(23)	0.05
(24)	0.07

INDIKATIONSGBIETE

- Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
- 5 Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der
- 10 Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie),
- 15 neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden

- Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.
- 5 Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der voranstehend genannten allgemeinen Formel I zur Behandlung der voranstehend genannten Krankheiten (Indikationen).
- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der voranstehend genannten allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der voranstehend genannten Krankheiten (Indikationen).
- 25 Unter einer "Behandlung" soll erfindungsgemäß eine akute, präventive, palliative oder curative Behandlung verstanden sein.
- 30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ferner die Verwendung der voranstehend genannten allgemeinen Formel I zur vorbeugenden Behandlung der voranstehend genannten Krankheiten (Indikationen).

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils ein- bis dreimal täglich.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer der voranstehend genannten Krankheiten (Indikationen) an einem Lebewesen, vorzugsweise am Menschen, der einer solchen Behandlung bedarf, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiumierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

KOMBINATIONEN

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, β -Blocker, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B.

mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/-Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten
5 Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen
10 beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-
15 Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib und Celecoxib, in Betracht sowie Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der Prostaglandin-Synthese inhibieren oder Prostaglandinrezeptor Antagonisten wie z.B. EP2-Rezeptor Antagonisten und IP-Rezeptor Antagonisten.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetine, Topiramate, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin,
25 Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Imipramine, Venlafaxine, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Außerdem können CGRP-Antagonisten mit Vanilloid-Rezeptor Antagonisten, wie z.B. VR-
30 1 Antagonisten, Glutamatrezeptor Antagonisten, wie z.B. mGlu5-Rezeptor Antagonisten, mGlu1-Rezeptor Antagonisten, iGlu5-Rezeptor Antagonisten, AMPA-Rezeptor Antagonisten, Purinrezeptor Blockern, wie z.B. P2X3 Antagonisten, NO-Synthase Inhibitoren, wie z.B. iNOS Inhibitoren, Calciumkanal-Blockern, wie z.B. PQ-typ Blockern, N-typ Blockern, Kaliumkanalöffnern, wie z.B. KCNQ Kanalöffnern, Natriumkanal Blockern, wie z.B. PN3

Kanal Blockern, NMDA-Rezeptor Antagonisten, Acid-sensing Ionenkanal Antagonisten, wie z.B. ASIC3 Antagonisten, Bradykinin Rezeptor Antagonisten wie z.B. B1-Rezeptor Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, wie z.B. CB2 Agonisten, CB1 Agonisten, Somatostatin-Rezeptor Agonisten, wie z.B. sst2 Rezeptor Agonisten gegeben werden.

5

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

10

DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-

15

formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

20

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0.5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den voranstehend angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

25

Die orale Gabe kann in Form einer Tablette, als Pulver, als Pulver in einer Kapsel (z.B. Hartgelatine kapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

30

Bevorzugt sind deshalb pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß den obigen bevorzugten Ausführungsformen.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I oral verabreicht werden, ganz besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten

- 5 Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten

15 kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

20

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein Geschmack verbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate,

25 enthalten.

30

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-,
5 Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

10 Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit verwendet
15 werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

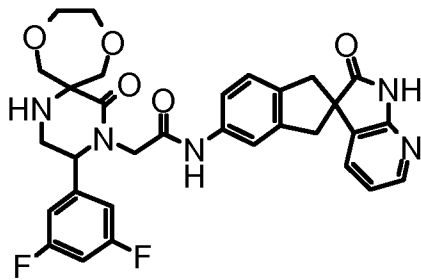
Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I inhalativ
20 verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Hierzu müssen die Verbindungen der allgemeinen Formel I in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht, die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch
25 verträglichen Hilfsstoffen vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im
30 nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

EXPERIMENTELLER TEIL

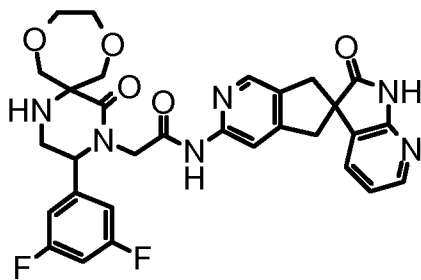
Die nachfolgenden Verbindungen können analog der voranstehend beschriebenen allgemeinen Herstellverfahren (Schema 1 bis 14) synthetisiert werden:

Beispiel 1



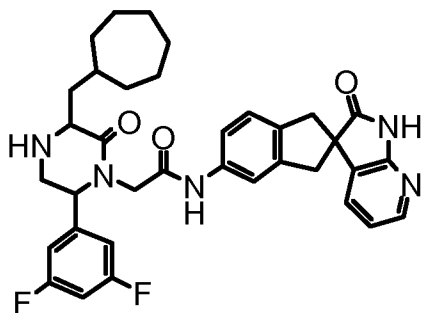
5

Beispiel 2

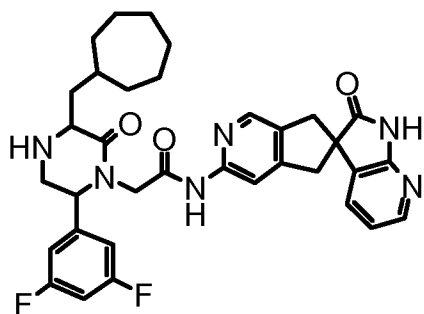
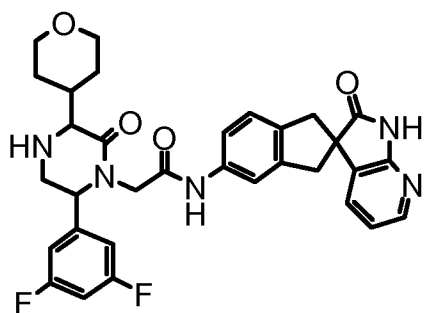


10

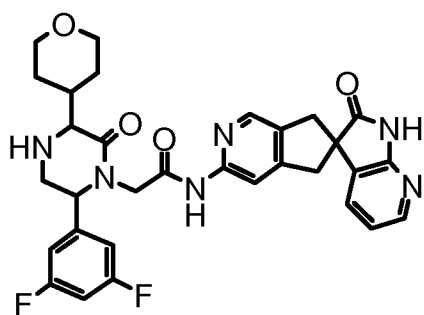
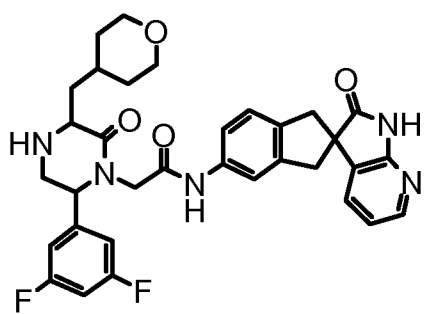
Beispiel 3



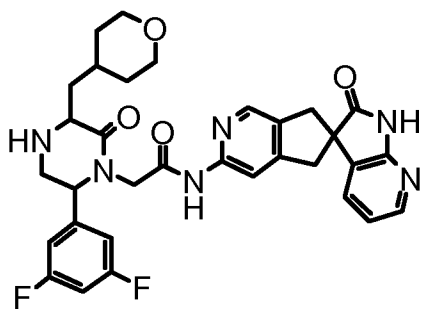
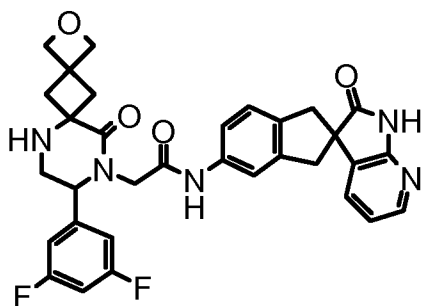
Beispiel 4

Beispiel 5

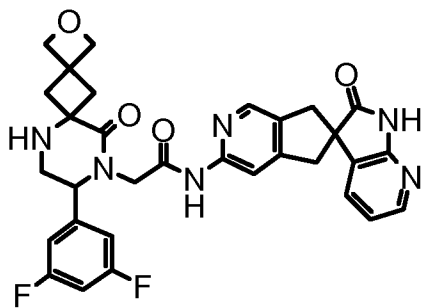
5

Beispiel 6Beispiel 7

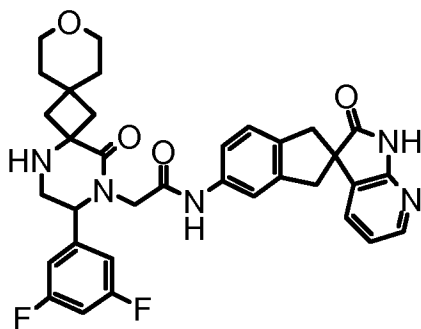
10

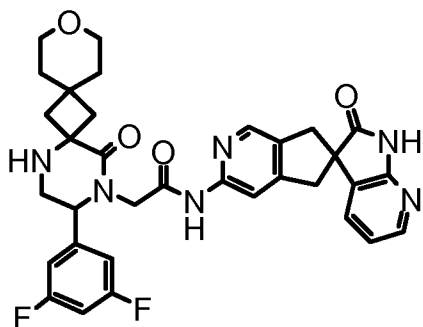
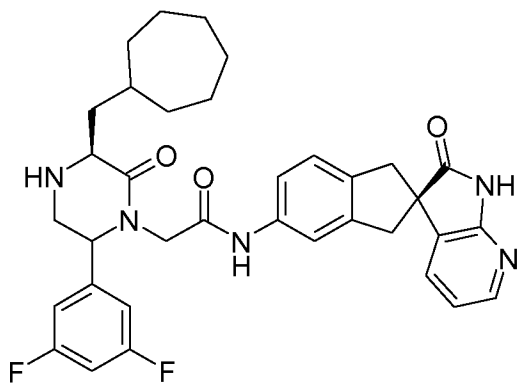
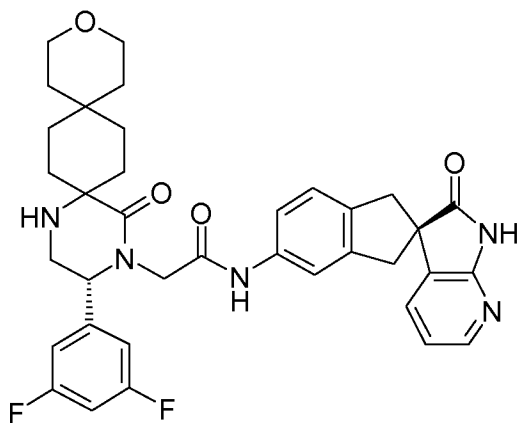
Beispiel 8Beispiel 9

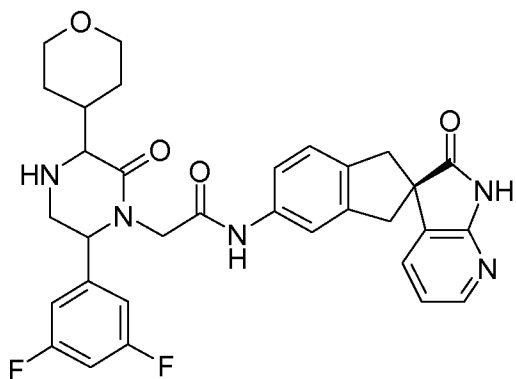
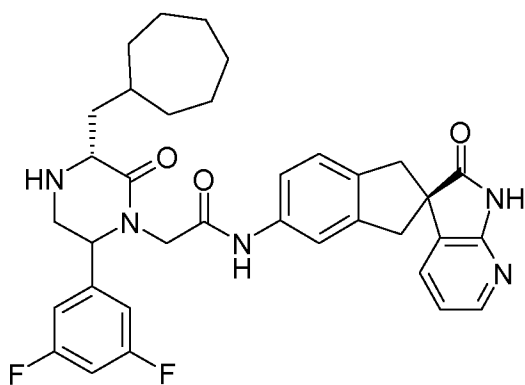
5

Beispiel 10

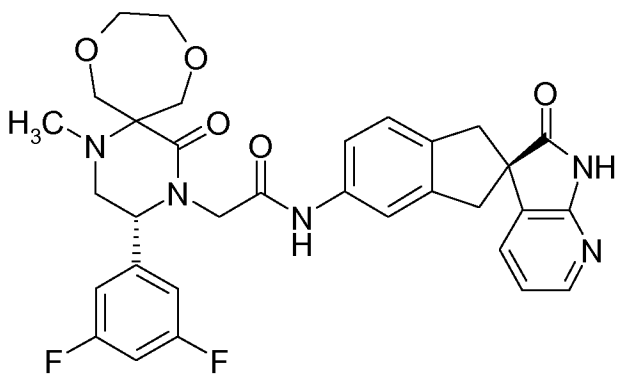
10

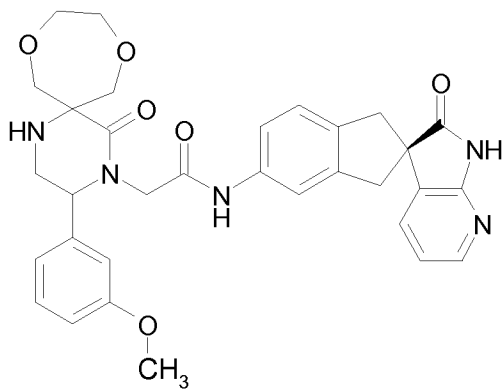
Beispiel 11

Beispiel 125 Beispiel 13Beispiel 14Beispiel 15

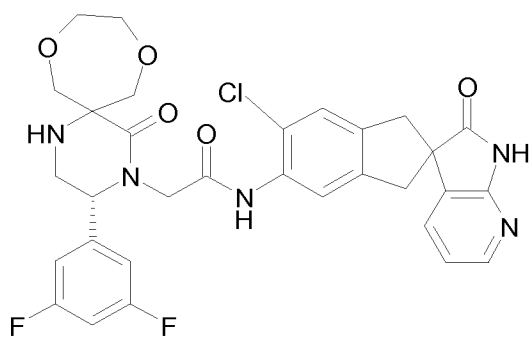
Beispiel 16

5

Beispiel 17Beispiel 18

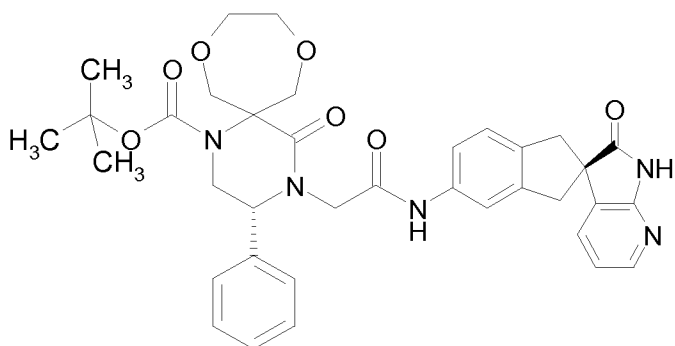


Beispiel 19

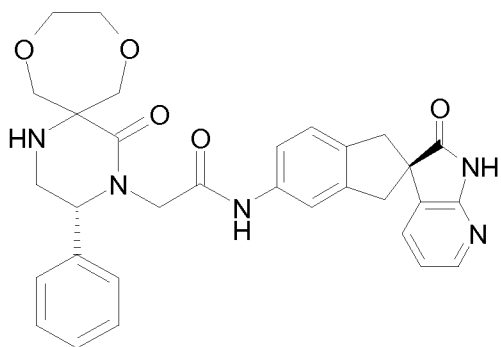
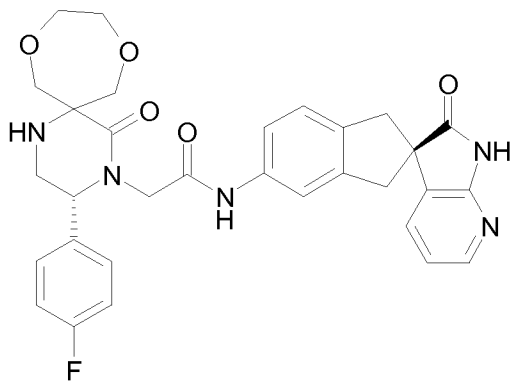


5

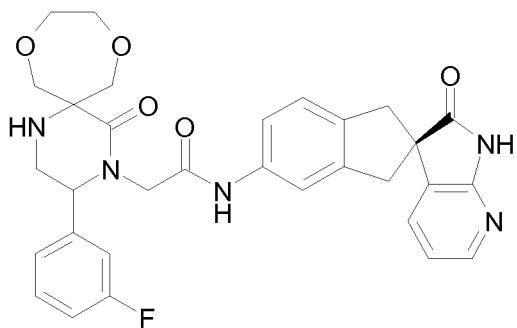
Beispiel 20

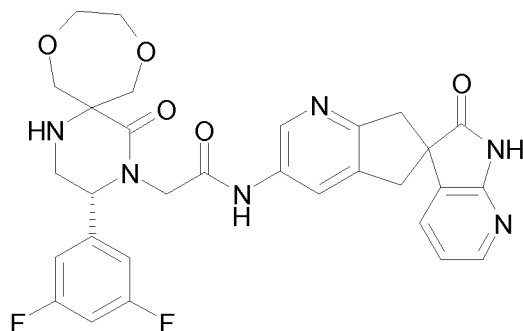


Beispiel 21

Beispiel 22

5

Beispiel 23Beispiel 24



Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von

5 DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt.

Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.

10 Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35 bis 70 μm) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern und

15 unter Verwendung der aufgeführten Säulen erhoben:

Verwendete Säulen:

(Säulentemperatur: 30°C; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm)

S1	Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 1.8 μm ; 3.0 x 30 mm
S2	Sunfire C18 (Waters); C18; 2.5 μm ; 3.0 x 30 mm
S3	Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm
S4	Waters XBridge; C18; 2.5 μm ; 3.0 x 30 mm

Verwendete Lösungsmittel:Saure Bedingungen:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)

- 5 Lösungsmittel B: Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)

(Die prozentualen Angaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen.)

Gradienten:

Gradient	Zeit [min]	%A	%B
G1 (1.6 ml/min)	0.00	95	5
	0.10	95	5
	1.75	5	95
	1.90	5	95
	1.95	95	5
	2.00	95	5

Gradient	Zeit [min]	%A	%B
G2 (1.6 ml/min)	0.00	95	5
	4.50	10	90
	5.00	10	90
	5.50	95	5

10

Saure Bedingungen:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.2% Ameisensäure)

Lösungsmittel B: Methanol

(Die prozentualen Angaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen.)

15

Gradienten:

Gradient	Zeit [min]	%A	%B
G3 (1.6 ml/min)	0.00	95	5
	4.50	10	90
	6.50	10	90
	7.00	95	5

Gradient	Zeit [min]	%A	%B
G4 (1.6 ml/min)	0.00	95	5
	2.00	10	90
	7.00	10	90
	7.50	95	5

Basische Bedingungen:

Lösungsmittel A: Wasser (mit 0.2% Ammoniak)

- 5 Lösungsmittel B: Methanol + 3% Wasser

(Die prozentualen Angaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen.)

Gradienten:

Gradient	Zeit [min]	%A	%B
G5 (1.6 ml/min)	0.00	95	5
	0.20	95	5
	2.80	5	95
	3.00	5	95
	3.10	0	100
	3.80	0	100

- 10 Methoden:

Die jeweilige verwendete HPLC-Methode ergibt sich aus Kombination der zuvor beschriebenen Säulen und Gradienten:

	Säule	Gradient
Methode A	S1	G1
Methode B	S2	G1
Methode C	S3	G2
Methode D	S3	G3
Methode E	S3	G4
Methode F	S4	G5

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden. Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

5

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

10

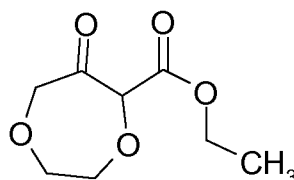
AcOH	Essigsäure
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Cyc	Cyclohexan
15 CDI	1,1'-Carbonyldimidazol
DCM	Dichlormethan
DIPE	Diisopropylether
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
20 DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocen
d. Th.	der Theorie
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
25 EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
E-Wasser	Entionisiertes Wasser
FM	Fließmittel
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N</i> -Tetramethylamethyluronium
30 HCl	Chlorwasserstoff
HCOOH	Ameisensäure
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPLC-MS	HPLC gekoppelte Massenspektrometrie

	i.vac.	in vacuo (im Vakuum)
	konz.	konzentriert
	MeOH	Methanol
	MS	Massenspektrometrie
5	MW	Molekulargewicht [g/mol]
	NaOH	Natriumhydroxid
	NH ₄ OH	Ammoniumhydroxid (wässrige Ammoniak-Lösung, 30%)
	NMP	N-Methyl-2-pyrrolidin
	Pd ₂ dba ₃	Bis(dibenzylidenacetone)-palladium(0)
10	PE	Petrolether
	R _f	Retentionsindex (bei DC)
	RP	reversed phase
	RT	Raumtemperatur
	R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
15	TEA	Triethylamin
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran
	ULTS	Umluft-Trockenschrank

20 Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Intermediat 1:

6-Oxo-[1,4]dioxepan-5-carbonsäure-ethylester



- 25 Der Ansatz wurde unter einer Stickstoff Schutzgasatmosphäre durchgeführt. 7.93 g (80.0 mmol) Natrium-*tert*-butylat wurden in 150 ml THF vorgelegt und auf Siedetemperatur erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden 8.50 g (36.3 mmol) (2-Ethoxycarbonylmethoxy-ethoxy)-essigsäureethylester (Herstellung analog Canadian Journal of Chemistry; 74; 8; 1996; 1437-1446) in 100 ml THF innerhalb von 3 h zugetropft. Nach Beendigung der
- 30 Zugabe wurde das Gemisch 1 h unter Rückfluss gekocht und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Eisessig auf pH5 eingestellt

und einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phasen wurden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und gelindem Erwärmen entfernt.

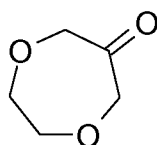
Ausbeute: 2.4 g (35% d. Th.)

5 ESI-MS: $m/z = 189 (M+H)^+$

R_f: 0.5 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2:1)

Intermediat 2:

[1,4]Dioxepan-6-on



10

11.5 g (61.1 mmol) 6-Oxo-[1,4]dioxepan-5-carbonsäure-ethylester wurden mit 100 ml einer wässrigen 10%-igen Salzsäure Lösung 2.5 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Kaliumcarbonat gesättigt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und bis zur Trockne

15

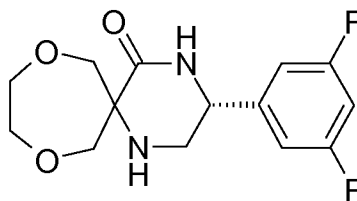
Ausbeute: 4.50 g (63% d. Th.)

EI-MS: $m/z = 116 (M^+)$

R_t (HPLC): 1.27 min (Methode C)

20 Intermediat 3:

(R)-3-(3,5-Difluor-phenyl)-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-5-on



25

3.13 g (15.0 mmol) (R)-1-(3,5-Difluorphenyl)ethan-1,2-diamin-Hydrochlorid wurden mit 0.17 g (0.73 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 30 ml Dichlormethan vorgelegt und mit Eis/Aceton gekühlt. Anschließend wurden 5.21 ml (102.2 mmol) einer 50%igen Natronlauge zugegeben. Bei 0°C bis 2°C wurden 1.70 g (14.6 mmol) [1,4]Dioxepan-6-on zusammen mit 1.83 ml (22.7 mmol) Chloroform und 20 ml Dichlormethan innerhalb von 1.5 h zugetropft. Über Nacht ließ man den Ansatz auf RT erwärmen. Anschließend wurde

auf 0°C gekühlt und mit einer 6N wässrigen Salzsäure Lösung der Reaktionsansatz auf pH1 gestellt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit einer 4N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Die Aufreinigung erfolgte mittels flash-Chromatographie.

Ausbeute: 1.10 g (25% d. Th.)

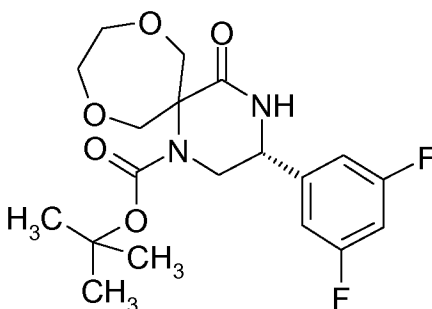
ESI-MS: $m/z = 299$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 0.95 min (Methode A)

- Die enantiomere (S)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (S)-konfigurierten Reaktionskomponente erhalten werden.

Intermediat 4:

- (R)-tert-Butyl 3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



- Zu 1.10 g (3.69 mmol) (R)-3-(3,5-Difluor-phenyl)-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-5-on und 0.64 ml (3.70 mmol) DIPEA in 30 ml Acetonitril wurde bei RT 3.93 g (18.0 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat zugegeben. Nach 7 h Kochen unter Rückfluss wurden nochmals 2.00 g (9.16 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat zugegeben und über Nacht am Rückfluss gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mittel flash-Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 0.52 g (35% d. Th.)

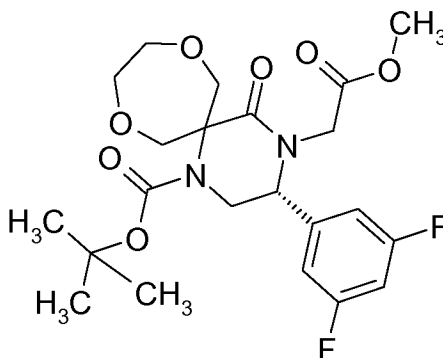
- ESI-MS: $m/z = 399$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.33 min (Methode A)

Die enantiomere (S)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (S)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

5 Intermediat 5:

(R)-3-(3,5-Difluor-phenyl)-4-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro-[5.6]dodecan-1-carbonsäure-tert-butylester



Der Ansatz wurde unter einer Stickstoff-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Zu 0.52 g
 10 (1.31 mmol) 5-(R)-tert-Butyl 3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro-[5.6]-
 dodecan-1-carboxylat in 20 ml DMF wurden bei 0°C 62.8 mg (1.44 mmol) Natriumhydrid
 (55% in Paraffinöl) zugegeben und für 20 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 0.14
 ml (1.44 mmol) Bromessigsäure-methylester in 5 ml DMF langsam zugetropft und für 30
 min bei 0°C und 5 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und mit
 15 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet
 und bis zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.49 g (80% d. Th.)

ESI-MS: m/z = 471 (M+H)⁺

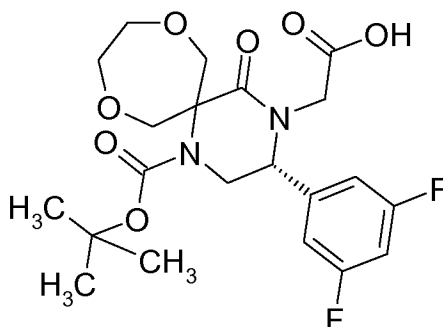
R_t (HPLC): 1.43 min (Methode A)

20

Die enantiomere (S)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (S)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

25 Intermediat 6:

(R)-4-Carboxymethyl-3-(3,5-difluor-phenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-tert-butylester



0.235 g (0.50 mmol) (*R*)-3-(3,5-Difluor-phenyl)-4-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester, 5 ml THF, 1 ml Wasser und 13.2 mg (0.55 mmol) Lithiumhydroxid wurden 2 h bei RT gerührt. Anschließend
 5 wurde mit einer 0.1N Salzsäure auf pH7 eingestellt. Der Reaktionsansatz wurde bis zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 228 mg (quantitativ)

ESI-MS: $m/z = 455$ ($M-H$)⁻

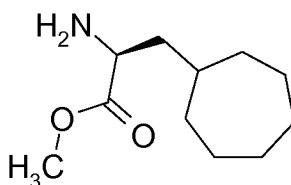
R_t (HPLC): 1.30 min (Methode A)

10

Die enantiomere (*S*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*S*)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

15 Intermediat 7:

(*S*)-2-Amino-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester



Bei -78°C wurden zu 2.90 ml (16.2 mmol) (*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydro-pyrazin in 55 ml THF 7.80 ml (19.5 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) zugetropft und
 20 2 h bei -50°C nachgerührt. Anschließend wurden bei -70°C 4.25 g (17.8 mmol)

(Iodmethyl)cycloheptan in 15 ml THF zugetropft, anschließend für 30 min bei -78°C, 3 h bei 0°C und über Nacht bei RT nachgerührt. Nach Zugabe von Wasser und Methanol wurde für 20 min bei RT gerührt. Es wurde Essigsäureethylester zugegeben und mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet
 25 und bis zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie

aufgereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und einrotiert. Der erhaltene Rückstand wurde mit Acetonitril, Wasser und 1M Salzsäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Acetonitril wurde abgedampft und die wässrige Phase mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die

5 vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und bis zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.04 g (32% d. Th.)

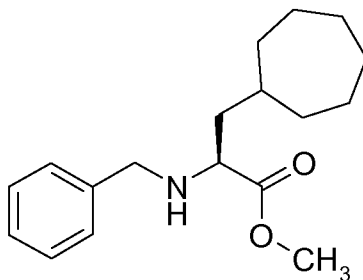
ESI-MS: $m/z = 200$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 0.96 min (Methode A)

- 10 Die enantiomere (*R*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*R*)-konfigurierten Reaktionskomponente erhalten werden.

Intermediat 8:

- 15 (*S*)-2-Benzylamino-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester



1.04 g (5.22 mmol) (*S*)-2-Amino-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester wurden mit 0.62 ml (5.22 mmol) Benzylbromid, 1.44 g (10.4 mmol) Kaliumcarbonat und 20 ml DMF bei 100°C für 3.5 h gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und mit Essigsäure-

20 ethylester extrahiert. Die organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand mittels flash-Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 824 mg (55% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 290$ (M+H)⁺

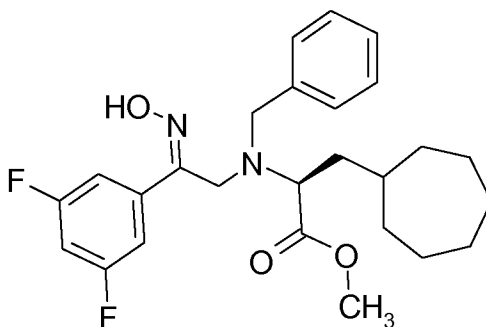
R_t (HPLC): 1.25 min (Methode A)

25

Die enantiomere (*R*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*R*)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

Intermediat 9:

(S)-2-(Benzyl-{2-(3,5-difluor-phenyl)-2-[hydroxyimino]-ethyl}-amino)-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester



- 5 820 mg (2.83 mmol) (S)-2-Benzylamino-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester wurden zusammen mit 0.71 g (2.83 mmol) 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanon-oxim, 0.51 g (3.68 mmol) Kaliumcarbonat und 10 ml THF über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Essigsäureethylester wurden die organische Phasen vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels RP-
10 HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das organische Lösungsmittel entfernt und der wässrige Rückstand mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Es wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 600 mg (46% d. Th.)

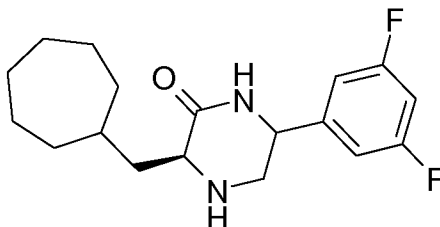
15 ESI-MS: $m/z = 459 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 5.70 min /5.93 min (Methode D)

- Die enantiomere (*R*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*R*)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten
20 werden.

Intermediat 10:

(S)-3-Cycloheptylmethyl-6-(3,5-difluor-phenyl)-piperazin-2-on



- Unter einer Wasserstoffatmosphäre wurden 0.590 g (1.29 mmol) (S)-2-(Benzyl-{2-(3,5-difluor-phenyl)-2-[hydroxyimino]-ethyl}-amino)-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester und 0.10 g Palladium auf Kohle (10%) in 10 ml Methanol für 3 Tage bei 50°C und 3.45 bar
- 5 Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Entfernen des Katalysators wurde das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wurde mit Petrolether und Diisopropylether verrührt und abfiltriert.

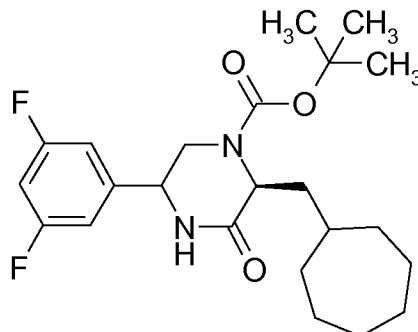
Ausbeute: 210 mg (51% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 323 (M+H)^+$

- 10 R_t (HPLC): 0.92 min / 1.00 min (Methode A)

Intermediat 11:

(2S)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat



- 15 120 mg (0.37 mmol) (3S)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)piperazin-2-on, 90 mg (0.41 mmol) Di-tert-Butyldicarbonat und 0.06 ml (0.37 mmol) DIPEA wurden in 4 ml Acetonitril über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und
- 20 eingeeengt.

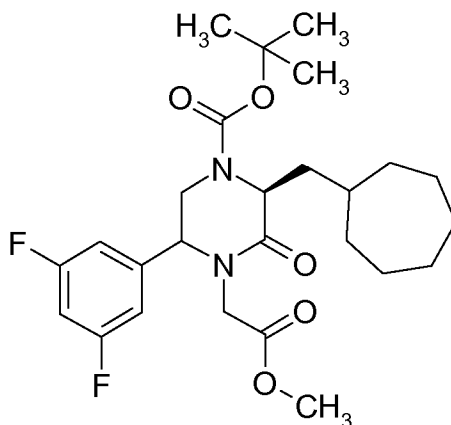
Ausbeute: 90 mg (57% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 421 (M-H)^-$

R_t (HPLC): 2.26 / 2.39 min (Methode F)

Intermediat 12:

(2S)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat



5

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden bei 0°C zu 90 mg (0.21 mmol) (2S)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat in 3 ml DMF 10 mg (0.23 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 30 min bei 0°C wurden 0.02 ml (0.26 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt.

10

Ausbeute: 105 mg (quantitativ)

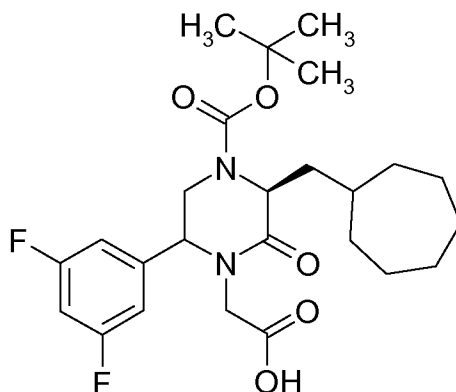
ESI-MS: m/z = 395 (M-Boc+H)⁺

15

R_t (HPLC): Diastereomere: 2.26 / 2.39 min (Methode E)

Intermediat 13:

2-((3S)-4-(tert-butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure



Zu 105 mg (0.21 mmol) (2*S*)-*tert*-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat in 2 ml THF wurden 10 mg (0.42 mmol) Lithiumhydroxid in 800 μ l Wasser zugegeben. Nach 2 h wurde Tetrahydrofuran abdestil-

5 liert und die wässrige Lösung mit Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 100 mg (98% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 381$ (M-Boc+H)⁺

10 R_t (HPLC): 1.36 / 1.51 min (Methode E)

Intermediat 14:

3-Oxaspiro[5.5]undec-7-en-9-on



15 5.00 g (43.8 mmol) Tetrahydropyran-4-carboxaldehyd und 3.56 ml (43.9 mmol) Methylvinylketon wurden in 70 ml Toluol mit 0.07 ml konz. Schwefelsäure am Wasserabscheider gekocht. Nach 3 h wurden nochmals 3.56 ml Methylvinylketon zugegeben und weitere 3 h gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert.

20 Ausbeute: 1.30 g (18% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 167$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.07 min (Methode A)

Intermediat 15:

25 3-Oxaspiro[5.5]undecan-9-on



Unter einer Wasserstoff-Atmosphäre wurden 1.30 g (7.82 mmol) 3-Oxaspiro[5.5]undecan-7-en-9-on mit 0.2 g Pd/C (10%ig) in 15 ml Essigsäureethylester bei 50°C und 3 bar Wasserstoffdruck drei Tage hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt und
5 eingeengt.

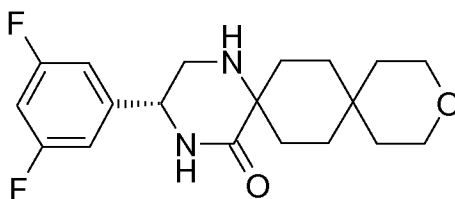
Ausbeute: 1.20 g (91% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 168 \text{ M}^{*+}$

R_t (HPLC): 0.69 min (Methode A)

10 Intermediat 16:

(3R)-(3,5-Difluorphenyl)-12-oxa-1,4-diaza-dispiro[5.2.5.2]hexadecan-5-on



1.53 g (7.32 mmol) (1R)-1-(3,5-difluorphenyl)-ethan-1,2-diamin-Hydrochlorid und 82 mg (0.36 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid wurden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt.
15 Unter Eis/Aceton-Kühlung wurden 2.55 ml (50.0 mmol) einer 50%igen, wässrigen NaOH zugegeben. Bei 0-2°C wurden 1.20 g (7.13 mmol) 3-Oxaspiro[5.5]undecan-9-on und 0.89 ml (11.0 mmol) Chloroform in 20 ml Dichlormethan innerhalb von 1.5 h zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht auf RT erwärmt. Bei 0°C wurden 2.14 ml (12.9 mmol) einer 6M Salzsäure zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit einer 6M Salzsäure auf
20 pH1 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und verworfen. Die Wasserphase wurde alkalisch gestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie aufgereinigt.

Ausbeute: 220 mg (9% d. Th.)

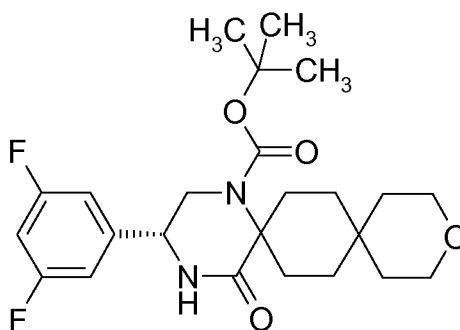
25 ESI-MS: $m/z = 351 \text{ (M+H)}^+$

R_t (HPLC): 0.78 min (Methode A)

Die enantiomere (S)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (S)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

5 Intermediat 17:

(3R)-(3,5-Difluorphenyl)-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro[5.2.5.2]hexadecan-1-carbon-säure-tert-butylester



10 Zu 220 mg (0.63 mmol) (3R)-(3,5-Difluorphenyl)-12-oxa-1,4-diaza-dispiro-[5.2.5.2]-hexadecan-5-on und 0.10 ml (0.60 mmol) DIPEA in 10 ml ACN wurden bei RT 687 mg (3.15 mmol) Di-tert-butylidicarbonat zugegeben. Nach 4 h bei 60°C wurden nochmals 687 mg Di-tert-butylidicarbonat zugegeben. Nach weiteren 3 h bei 60°C wurden 687mg Di-tert-butylidicarbonat zugegeben und über Nacht bei 60°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether/Petrolether kristallisiert. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diisopropylether/Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 83 mg (29% d. Th.)

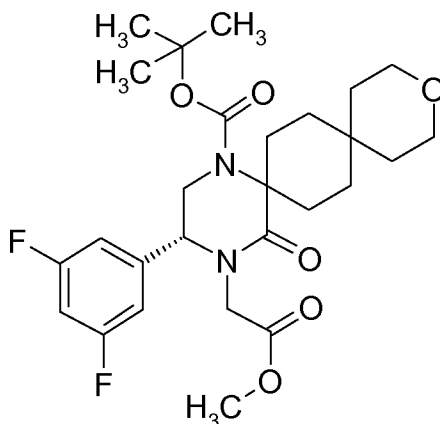
ESI-MS: m/z = 451 (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.65 min (Methode A)

20 Die enantiomere (S)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (S)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

Intermediat 18:

25 (3R)-(3,5-Difluorphenyl)-4-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro-[5.2.5.2]-hexadecan-1-carbonsäure-tert-butylester



Unter einer Stickstoff-Atmosphäre wurden bei 0°C zu 80 mg (0.18 mmol) (3*R*)-(3,5-Difluorphenyl)-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro-[5.2.5.2]-hexadecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 15 ml DMF 9 mg (0.20 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min bei
 5 0°C wurden 20 µl (0.20 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 30 min bei 0°C und 5 h bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 83 mg (89% d. Th.)

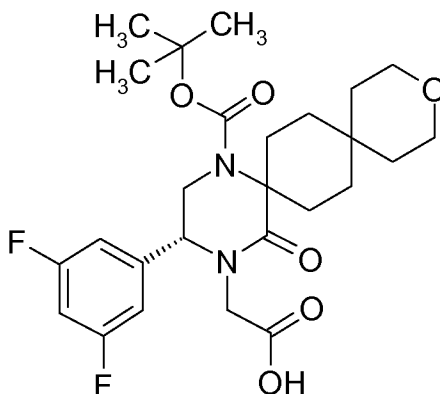
10 ESI-MS: $m/z = 523 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.75 min (Methode A)

Die enantiomere (*S*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*S*)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten
 15 werden.

Intermediat 19:

4-Carboxymethyl-(3*R*)-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro-[5.2.5.2]-hexadecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Zu 80 mg (0.15 mmol) (3*R*)-(3,5-Difluorphenyl)-4-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro[5.2.5.2]hexadecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 ml THF und 1 ml Wasser wurden 4 mg (0.18 mmol) Lithiumhydroxyd zugegeben und bei RT 2 h gerührt.

- 5 Der Ansatz wurde mit einer 0.1M Salzsäure auf pH 7 eingestellt, eingedampft und getrocknet.

Ausbeute: 78 mg (quantitativ)

ESI-MS: $m/z = 507$ (M-H)⁻

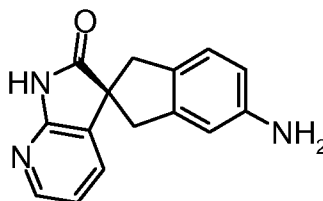
R_t (HPLC): 1.56 min (Methode A)

10

Die enantiomere (*S*)-Verbindung kann analog der voranstehend beschriebenen Synthese unter Verwendung der entsprechenden (*S*)-konfigurierten Ausgangskomponente erhalten werden.

- 15 Intermediat 20:

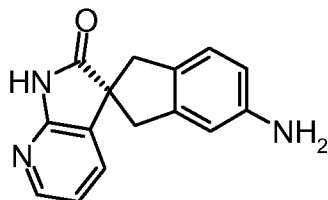
(*S*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'H)-on



Diese Verbindung und deren Vorstufen wurden analog zur WO 2007/061677 synthetisiert.

- 20 Intermediat 21:

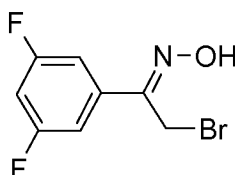
(*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'H)-on



Diese Verbindung und deren Vorstufen wurden analog zur WO 2007/061677 synthetisiert.

Intermediat 22:

5 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanonoxim

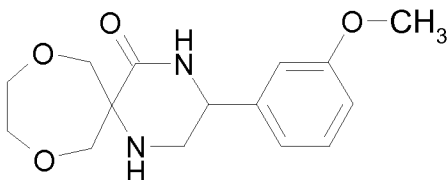


34.5 g (146.8 mmol) 3,5-Difluorphenacylbromid, 30.6 g (440.4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 44.0 ml Wasser und 320.0 mL Methanol wurden über Nacht bei RT nachgerührt. Der Reaktionsansatz wurde am Rotationsverdampfer einrotiert und mit 150
10 mL Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 32.7 g (89 % d. Th.)

15 Intermediat 23:

3-(3-Methoxyphenyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on



32 mg (0.14 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 0.50 g 1-(3-Methoxyphenyl)ethan-1,2-diamin (hergestellt analog zu DE2240256) in 5 ml DCM wurden auf 0°C gekühlt und
20 mit 1.04 ml (19 mmol) 50%iger wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Bei dieser Temperatur wurden 0.44 g 80%iges (3 mmol) [1,4]Dioxepan-6-on und 0.37 ml (4.6 mmol) Trichlormethan in 4 ml DCM zugetropft. Den Reaktionsansatz ließ man über Nacht auf RT erwärmen. Die Reaktion wurde mit einer 4N Salzsäure Lösung sauer gestellt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit einer 4N Natriumhydroxid-Lösung

basisch gestellt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie aufgereinigt.

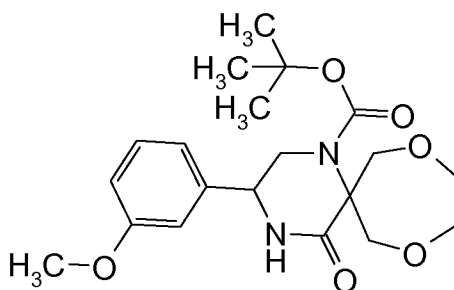
Ausbeute: 390 mg (45% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 293$ (M-H)⁻

5 R_t (HPLC): 0.63 min (Methode A)

Intermediat 24:

3-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



10

Zu 0.38 g (1.3 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on in 10 ml THF wurden 0.44 ml (2.6 mmol) DIPEA und 0.40 g (1.8 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben. Über Nacht wurde die Reaktion unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben. Der Feststoff

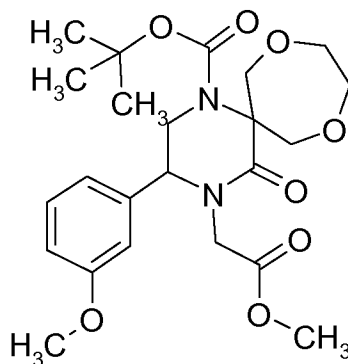
15 wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 345 mg (69% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 393$ (M+H)⁺

Intermediat 25:

20 3-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Zu 0.33 g (0.83 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 ml DMF wurden 30 mg (0.91 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 5 min bei RT wurden 89 μ l (0.91 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch 1h bei RT gerührt. Der Reaktions-

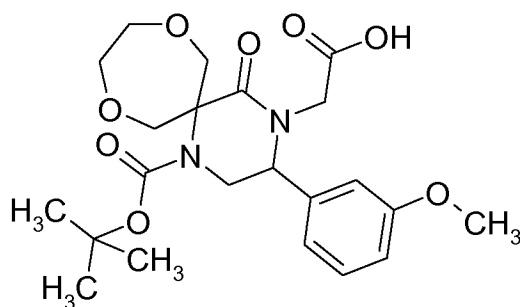
5 ansatz wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 380 mg (quantitativ)

ESI-MS: $m/z = 465$ (M+H)⁺

10 Intermediat 26:

2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]-dodecan-4-yl)ethansäure



Zu 0.38 g (0.82 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 ml MeOH wurden 2.5 ml (2.5 mmol) einer 1N wässrige Natronlauge zugegeben. Nach 1 h wurde MeOH abdestilliert und die wässrige Lösung mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde getrocknet und eingengt.

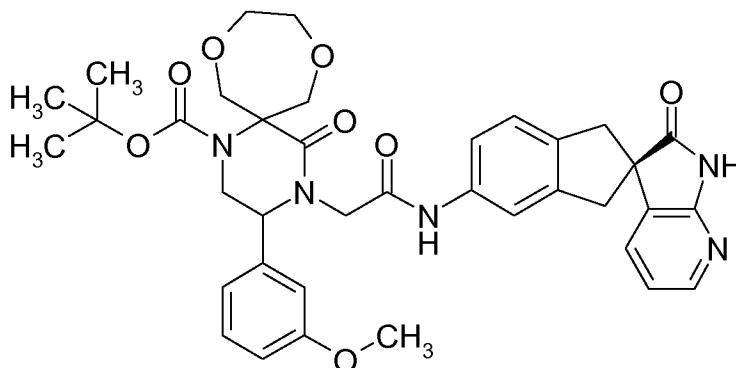
Ausbeute: 360 mg (98% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 451$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.24 min (Methode A)

Intermediat 27:

tert-Butyl 3-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-ylamino)ethyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



0.44 g (0.81 mmol) 80%ige 2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure in 10 ml DMF wurden mit 0.75 g (2.0 mmol) HATU und 0.34 ml (2.4 mmol) TEA versetzt und 10 min bei RT gerührt.

- 5 Anschließend wurden 0.25 g (0.98 mmol) (*S*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

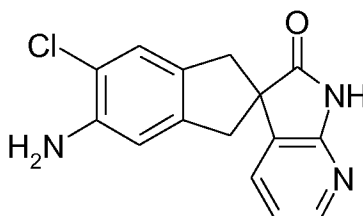
Ausbeute: 610 mg (99% d. Th.)

- 10 ESI-MS: $m/z = 682$ (M-H)⁻

R_t (HPLC): 1.39 min (Methode A)

Intermediat 28:

5-Amino-6-chlor-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on



15

0.50 g (2.0 mmol) 5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on in 20 ml DCM wurden mit 0.27 g (2 mmol) N-Chlorsuccinimid versetzt und 5h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

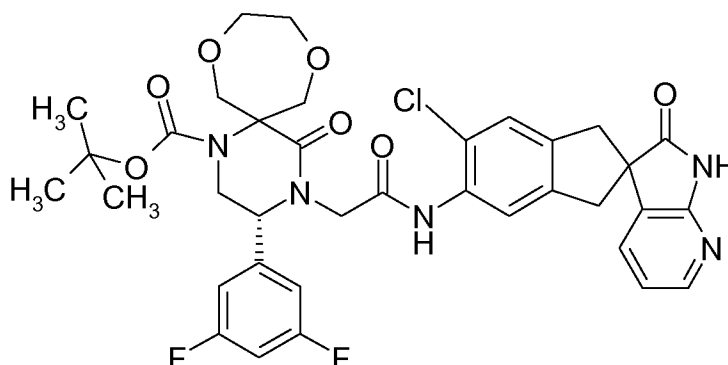
Ausbeute: 0.14 g (25% d. Th.)

- 20 ESI-MS: $m/z = 286$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.10 min (Methode A)

Intermediat 29:

(3R)-tert-Butyl 4-(2-(5-chlor-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]-pyridin]-6-ylamino)-2-oxoethyl)-3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



- 5 0.11 g (0.24 mmol) (*R*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure in 4 ml DMF wurden mit 0.11 g (0.3 mmol) HATU und 0.07 ml (0.5 mmol) TEA versetzt und 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 70 mg (0.24 mmol) 5-Amino-6-chlor-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]-pyridin]-2'(1'H)-on zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch
- 10 wurde mittels HPLC gereinigt.

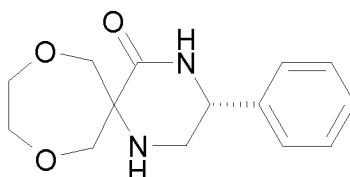
Ausbeute: 40 mg (23% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 725 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.5 min (Methode A)

15 Intermediat 30:

(*R*)-3-Phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on



- 0.63 g (3.0 mmol) (1*S*)-1-Phenylethan Dihydrochlorid wurden mit 32 mg (0.14 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 6 ml Dichlormethan vorgelegt und mit Eis/Aceton
- 20 gekühlt. Anschließend wurden 1.0 ml (19 mmol) einer 50%igen Natronlauge zugegeben. Bei 0°C wurden 0.44 g (3 mmol) 80%iges [1,4]Dioxepan-6-on zusammen mit 0.37 ml (4.6 mmol) Chloroform und 5 ml Dichlormethan zugetropft. Über Nacht ließ man den Ansatz auf RT erwärmen. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit einer wässrigen 4*N* Salzsäurelösung sauer gestellt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde

mit einer 4N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Die Aufreinigung erfolgte mittels flash-Chromatographie.

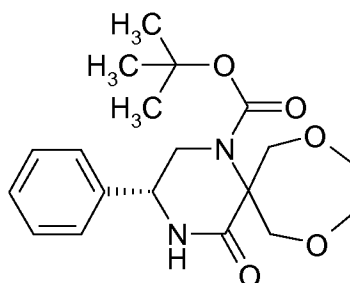
Ausbeute: 250 mg (32% d. Th.)

5 ESI-MS: $m/z = 263 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 0.44 min (Methode A)

Intermediat 31:

(R)-tert-Butyl 5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



10

Zu 0.22 g (0.84 mmol) (3R)-3-Phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on in 10 ml THF wurden 0.31 ml (1.8 mmol) DIPEA und 0.28 g (1.2 mmol) Di-tert-butylidicarbonat zugegeben. Über Nacht wurde die Reaktion unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben. Der Feststoff

15

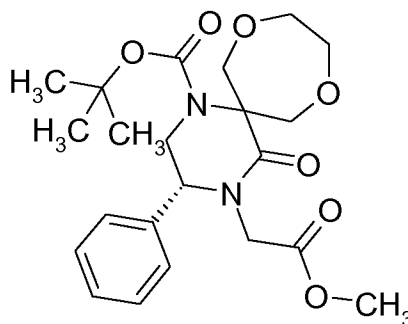
Ausbeute: 190 mg (63% d. Th.)

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

R_t (HPLC): 1.26 min (Methode A)

20 Intermediat 32:

(R)-tert-Butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



Zu 0.18 g (0.5 mmol) (3*R*)-*tert*-Butyl 5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]-
dodecan-1-carboxylat_in 3 ml DMF wurden 24 mg (0.55 mmol) Natriumhydrid zugegeben.
Nach 5 min bei RT wurden 54 μ l (0.91 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und
anschließend das Reaktionsgemisch 1h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde auf
5 Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase
wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 215 mg (quantitativ)

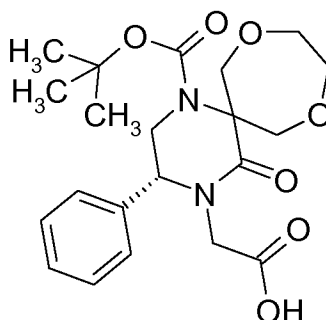
ESI-MS: $m/z = 435$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.33 min (Methode A)

10

Intermediat 33:

(*R*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-
4-yl)ethansäure



15 Zu 0.22 g (0.5 mmol) (*R*)-*tert*-Butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxa-
1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat_in 10 ml MeOH wurden 24 mg (1.0 mmol)
Lithiumhydroxid in 1 ml Wasser zugegeben. Über Nacht wurde der Reaktionsansatz bei
RT gerührt und anschließend das MeOH abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser
versetzt und mit einer wässrigen 4N Salzsäure sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde
20 mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde getrocknet
und eingengt.

Ausbeute: 210 mg (quantitativ)

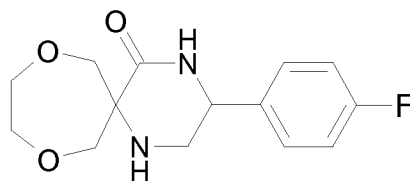
ESI-MS: $m/z = 421$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.23 min (Methode A)

25

Intermediat 34:

3-(4-Fluorphenyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on



0.68 g (3.0 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)ethan-1,2-diamin Dihydrochlorid wurden mit 32 mg (0.14 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 6 ml Dichlormethan vorgelegt und mit Eis/Aceton gekühlt. Anschließend wurden 1.0 ml (19 mmol) einer 50%igen Natronlauge
 5 zugegeben. Bei 0°C wurden 0.44 g (3.0 mmol) 80%iges [1,4]Dioxepan-6-on zusammen mit 0.37 ml (4.6 mmol) Chloroform und 5 ml Dichlormethan zugetropft. Über Nacht ließ man den Reaktionsansatz auf RT erwärmen. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit einer wässrigen 4N Salzsäure Lösung sauer gestellt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit einer 4N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäure-
 10 ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Die Aufreinigung erfolgte mittels flash-Chromatographie.

Ausbeute: 260 mg (31% d. Th.)

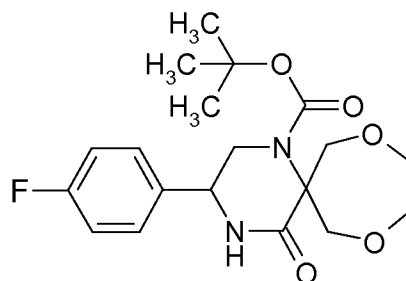
ESI-MS: $m/z = 281$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 0.56 min (Methode A)

15

Intermediat 35:

tert-Butyl-3-(4-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



Zu 0.25 g (0.89 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on in
 20 10 ml THF wurden 0.31 ml (1.8 mmol) DIPEA und 0.28 g (1.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben. Die Reaktion wurde 2h bei RT und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

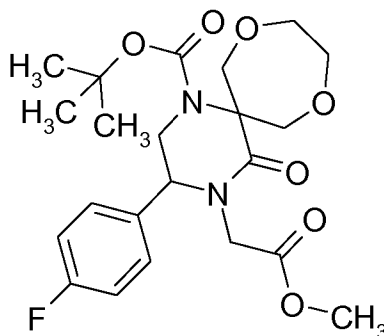
Ausbeute: 240 mg (71% d. Th.)

25 ESI-MS: $m/z = 381$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.28 min (Methode A)

Intermediat 36:

tert-Butyl-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]-dodecan-1-carboxylat



5

Zu 0.23 g (0.6 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat in 5 ml DMF wurden 28 mg (0.66 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 5 min bei RT wurden 64 μ l (0.91 mmol) Bromessigsäuremethylester zugetropft und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 1h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase

10

Ausbeute: 290 mg (quantitativ)

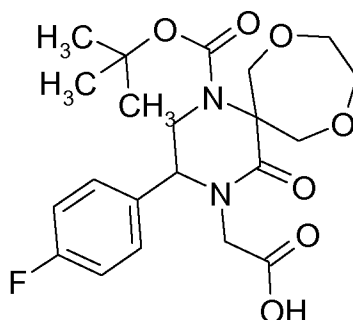
ESI-MS: $m/z = 453 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.39 min (Methode A)

15

Intermediat 37:

2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(4-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure



20

Zu 0.29 mg (0.61 mmol) *tert*-Butyl 3-(4-fluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat in 5 ml MeOH wurden 2.0 ml (2.0 mmol) einer 1N wässrigen Natronlauge zugegeben. Nach 1 h bei RT wurde MeOH abdestilliert

und die wässrige Lösung mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde getrocknet und eingeengt.

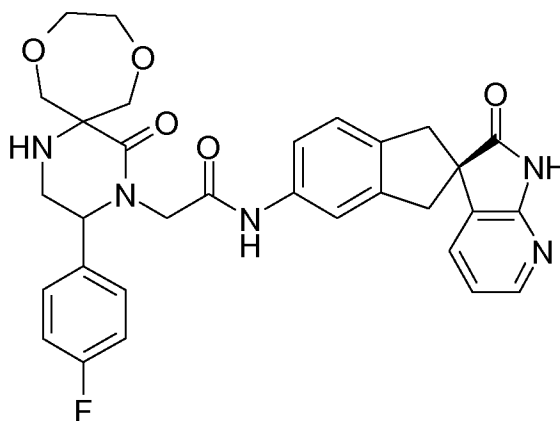
Ausbeute: 265 mg (quantitativ)

5 ESI-MS: $m/z = 439 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.25 min (Methode A)

Intermediat 38:

2-(3-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((R)-2'-oxo-
10 1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



0.26 g (0.6 mmol) 2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(4-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-
spiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure in 10 ml DMF wurden mit 0.46 g (1.2 mmol) HATU und
0.20 ml (1.4 mmol) TEA versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.17 g
15 (0.66 mmol) (S)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on
zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser
gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
getrocknet.

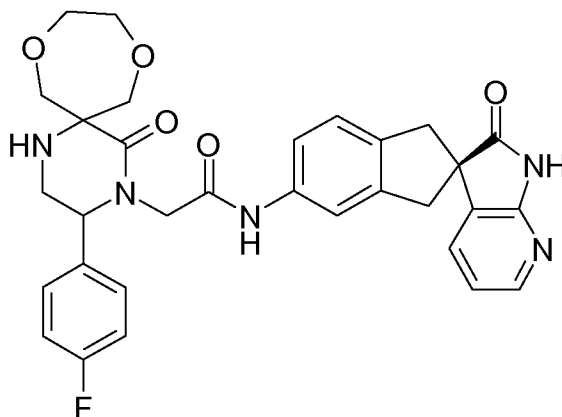
Ausbeute: 370 mg (92% d. Th.)

20 ESI-MS: $m/z = 672 (M-H)^-$

R_t (HPLC): 1.40 min (Methode A)

Intermediat 39:

2-(3-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((R)-2'-oxo-
25 1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 0.36 g (0.53 mmol) 2-(3-(4-Fluorophenyl)-5-oxo-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid in 5 ml Methanol wurden mit 10 ml einer 1.25 M methanolischen Salzsäure versetzt und
 5 0.5 h bei RT und 3 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert, mit Wasser versetzt und mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

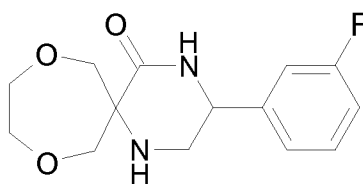
Ausbeute: 220 mg (73% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 572$ (M+H)⁺

- 10 R_t (HPLC): 1.02 min (Methode A)

Intermediat 40:

3-(3-Fluorophenyl)-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on



- 15 0.47 g (2.1 mmol) 1-(3-Fluorophenyl)ethan-1,2-diamin Dihydrochlorid wurden mit 23 mg (0.10 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und mit Eis/Aceton gekühlt. Anschließend wurden 0.71 ml (14 mmol) einer 50%igen Natronlauge zugegeben. Bei 0°C wurden 0.23 g (2 mmol) [1,4]Dioxepan-6-on zusammen mit 0.24 ml (4.6 mmol) Chloroform und 20 ml Dichlormethan zugetropft. Über Nacht ließ man den
 20 Ansatz auf RT erwärmen. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf 0°C abgekühlt und mit einer 6N wässrigen Salzsäure Lösung auf pH=1 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit einer 4N Natronlauge alkalisch gestellt und mit

DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und bis zur Trockne einrotiert.

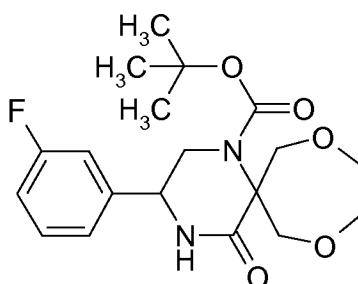
Ausbeute: 250 mg (44% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 281$ ($M+H$)⁺

5 R_t (HPLC): 0.62 min (Methode A)

Intermediat 41:

tert-Butyl 3-(3-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



10 Zu 0.25 g (0.84 mmol) 3-(3-Fluorphenyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-5-on in 30 ml THF wurden 0.33 ml (1.9 mmol) DIPEA und 0.30 g (1.4 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben. Über Nacht wurde der Reaktionsansatz unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurden weitere 0.30 g Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben und 12h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurden nochmals 0.30 g Di-*tert*-butyldicarbonat

15 zugegeben und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsansatz wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet.

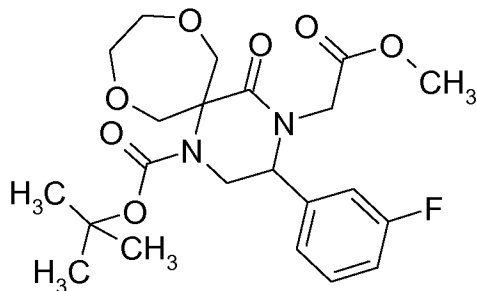
Ausbeute: 210 mg (62% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 381$ ($M+H$)⁺

20 R_t (HPLC): 1.274 min (Methode A)

Intermediat 42:

tert-Butyl 3-(3-fluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



Zu 0.21 g (0.55 mmol) *tert*-Butyl 3-(3-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]-
 dodecan-1-carboxylat in 20 ml DMF wurden 28 mg (0.66 mmol) Natriumhydrid zugege-
 ben. Nach 20 min bei RT wurden bei 0°C 63 µl (0.65 mmol) Bromessigsäuremethylester
 5 zugetropft. Anschließend wurde 30 min im Eisbad und anschließend 5h bei RT gerührt.
 Der Reaktionsansatz wurde auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester
 extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen getrocknet und
 eingengt.

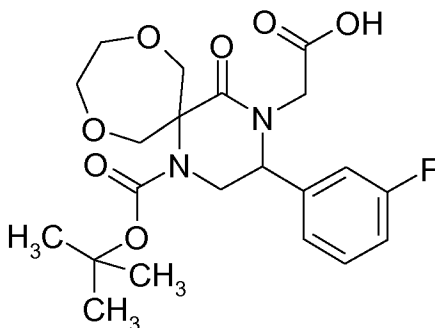
Ausbeute: 250 mg (quantitativ)

10 ESI-MS: $m/z = 453 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.386 min (Methode A)

Intermediat 43:

2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3-fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-
 15 4-yl)ethansäure

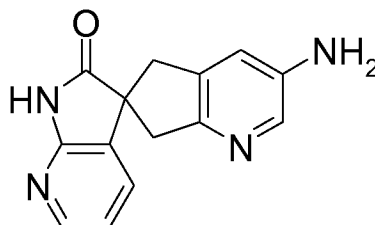


Zu 0.25 g (0.55 mmol) *tert*-Butyl 3-(3-fluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-8,11-
 dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat in 5 ml THF und 1 ml Wasser wurden 15
 mg (0.62 mmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Es wurde 2h bei RT gerührt und
 20 anschließend das MeOH abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit
 Ameisensäure sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester
 extrahiert. Die Essigsäureethylester-Phase wurde getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 230 mg (quantitativ)
 ESI-MS: $m/z = 439$ (M+H)⁺
 R_t (HPLC): 1.253 min (Methode A)

5 Intermediat 44:

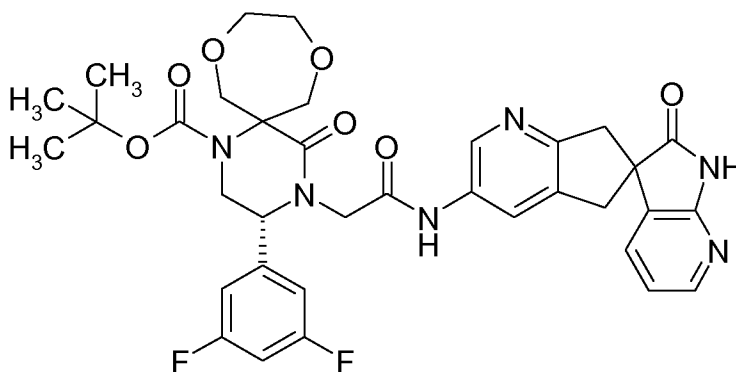
3-Amino-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on



Diese Verbindung und deren Vorstufen wurden analog zu US 2007/265225 synthetisiert.

10 Intermediat 45:

(3R)-tert-Butyl 3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-ylamino)ethyl)-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat

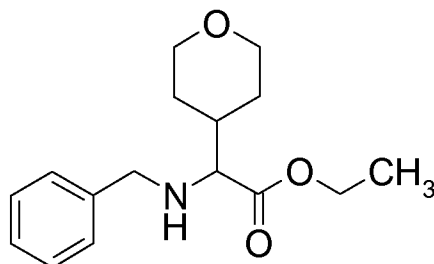


- 15 0.13 g (0.28 mmol) (*R*)-4-Carboxymethyl-3-(3,5-difluor-phenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 2 ml DMF wurden mit 0.11 g (0.29 mmol) HATU und 0.08 ml (0.60 mmol) TEA versetzt und 3 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 72 mg (0.28 mmol) 3-Amino-5,7-dihydrospiro-[cyclopenta-[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das
- 20 Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
- Ausbeute: 180 mg (92% d. Th.)
 ESI-MS: $m/z = 691$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.30 min (Methode A)

Intermediat 46:

(rac)-Benzylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-essigsäureethylester



5

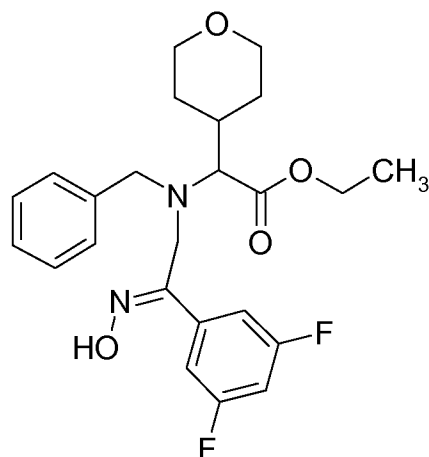
0.53 ml (4.5 mmol) Benzylbromid, 0.85 g (4.5 mmol) (*rac*)-Amino-(tetrahydropyran-4-yl)-essigsäureethylester und 1.9 g (13.7 mmol) Kaliumcarbonat in 10 mL DMF wurden 2 h bei 100°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Kochsalz-Lösung, dreimal mit 0.5 M Salzsäure und abermals mit gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. wässriger Ammoniak-Lösung auf pH 9 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert.

10

15 Ausbeute: 0.39 g (31% d. Th.)
ESI-MS: m/z = 278 (M+H)⁺
R_t (HPLC): 0.813 min (Methode A)

Intermediat 47:

20 (rac)-E/Z-[Benzyl-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxyimino-ethyl]-amino}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-essigsäureethylester



0.35 g (1.4 mmol) 2-Brom-1-(3,5-difluor-phenyl)-ethanon oxim, 0.39 g (1.4 mmol) (*rac*)-Benzylamino-(tetrahydro-pyran-4-yl)-essigsäureethylester und 0.25 g (1.8 mmol) Kalium-carbonat in 10 ml THF wurden über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit
 5 Wasser verdünnt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und das organische Lösungsmittel entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt, zweimal mit Ethylacetat
 10 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet, filtriert und einrotiert.

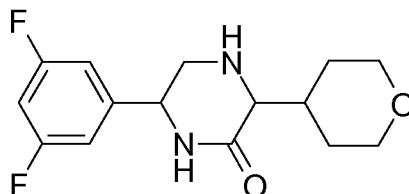
Ausbeute: 0.24 g (38% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 447 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.64 / 1.68 min (Methode A)

15 Intermediat 48:

6-(3,5-Difluorphenyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-2-on



4.2 g (9.4 mmol) (*rac*)-*E/Z*-{Benzyl-[2-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxyimino-ethyl]-amino}-
 (tetrahydro-pyran-4-yl)-essigsäureethylester in 100 ml Ethanol wurden unter einer
 20 Wasserstoffatmosphäre zusammen mit 0.80 g 10% Palladiumkohle 20h bei 50°C hydriert. Es wurde nochmals Katalysator hinzugefügt und bei 70°C hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösemittel wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethanol gelöst,

mit 2 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurden die unlöslichen Bestandteile des Reaktionsansatzes abgesaugt. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mittels flash Chromatographie gereinigt. Die Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

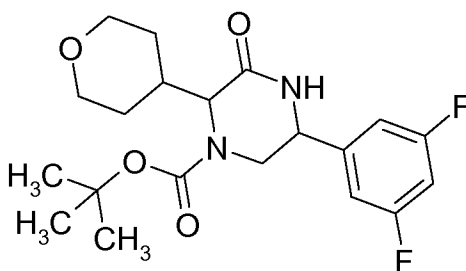
Ausbeute: 1.24 g (44% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 297$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 0.476 / 0.635 min (Methode A)

10 Intermediat 49:

tert-Butyl-5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat



Zu 1.2 g (4.1 mmol) 6-(3,5-Difluorphenyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-2-on in 50 ml Acetonitril wurden 0.71 ml (4.1 mmol) DIPEA und 4.6 g (21.0 mmol) Di-tert-butylidicarbonat zugegeben. Die Reaktion wurde 2h bei 60°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels flash-Chromatographie gereinigt.

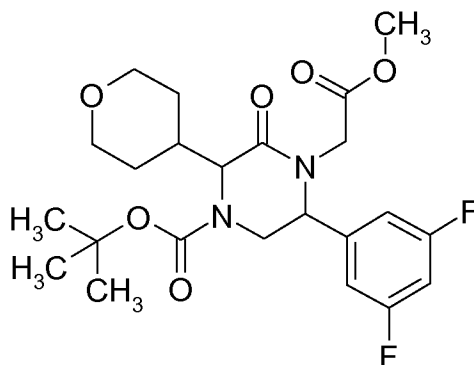
Ausbeute: 0.3 g (19% d.Th.; Isomerengemisch 1) und 1.3 g (81% d.Th.; Isomerengemisch 2)

ESI-MS: $m/z = 397$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.397/1.296 min (Methode A)

Intermediat 50a:

tert-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 1.1)



Bei 0°C wurden zu 0.30 g (0.76 mmol) *tert*-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 1) in 10 ml DMF 38 mg (0.86 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min unter Eisbadkühlung wurden 84 µl (0.86 mmol) Bromessigsäuremethylester zugetropft. Anschließend wurde 30 min im Eisbad und 5h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

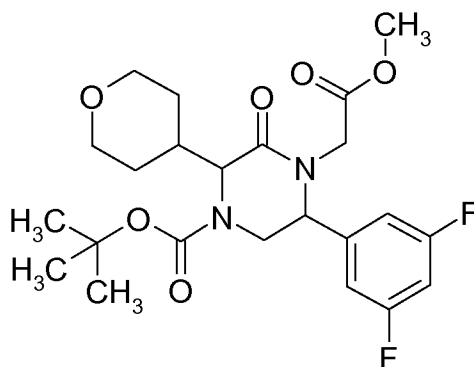
Ausbeute: 310 mg (87% d.Th.)

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

R_t (HPLC): 1.521 min (Methode A)

Intermediat 50b:

tert-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 2.1)



Bei 0°C wurde zu 1.30 g (3.3 mmol) *tert*-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 2) in 20 ml DMF 0.16 g (3.7 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min unter Eisbadkühlung wurden 0.36 ml (3.7 mmol) Bromessigsäuremethylester zugetropft. Anschließend wurde 30 min im Eisbad und

5h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf Wasser gegossen und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

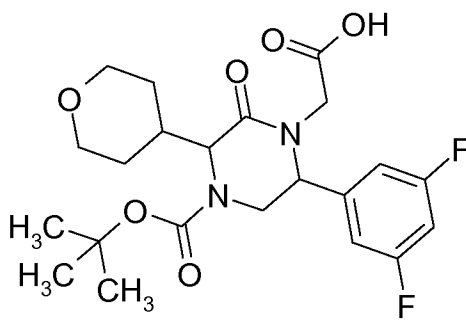
Ausbeute: 0.87 g (57% d.Th.)

5 ESI-MS: $m/z = 469 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.485 min (Methode A)

Intermediat 51a:

10 2-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl)ethansäure (Isomerengemisch 1.1.1)



15 Zu 0.20 g (0.43 mmol) *tert*-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 1.1) in 5 ml THF und 1 ml Wasser wurden 12 mg (0.48 mmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Es wurde 2h bei RT gerührt und anschließend zur Trockne eingeengt.

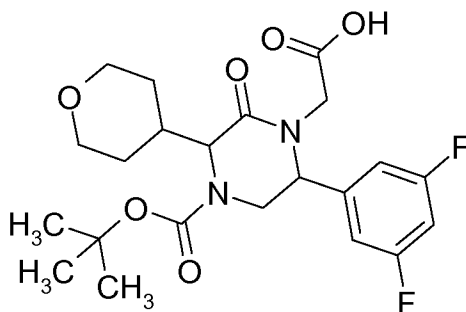
Ausbeute: 200 mg (quantitativ)

ESI-MS: $m/z = 455 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.361 min (Methode A)

20 Intermediat 51b:

2-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl)ethansäure (Isomerengemisch 2.1.1)



Zu 0.20 g (0.43 mmol) *tert*-Butyl 5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Isomerengemisch 2.1) in 5 ml THF und 1 ml Wasser wurden 12 mg (0.48 mmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Es wurde 2h
 5 bei RT gerührt, mit 0.1 M Salzsäure-Lösung auf pH=7 eingestellt und anschließend zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 200 mg (quantitativ)

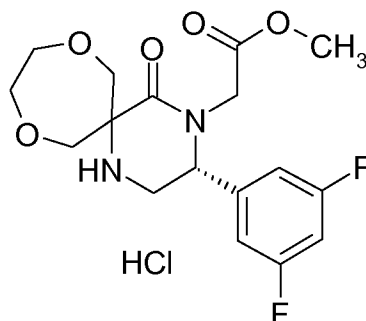
ESI-MS: $m/z = 455 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.291 min (Methode A)

10

Intermediat 52:

(*R*)-Methyl 2-(3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-acetat Hydrochlorid



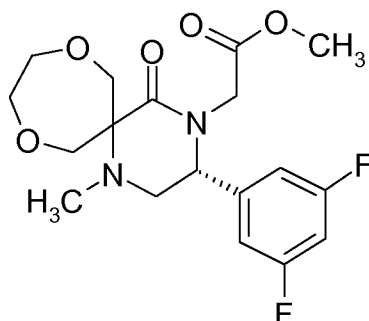
15 0.13 g (0.28 mmol) (*R*)-3-(3,5-Difluor-phenyl)-4-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurden mit 20 ml einer 1M methanolischer Salzsäure Lösung versetzt und 2h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 100 mg (89% d. Th.)

20 R_t (HPLC): 0.99 min (Methode A)

Intermediat 53:

(R)-Methyl 2-(3-(3,5-difluorphenyl)-1-methyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)acetat



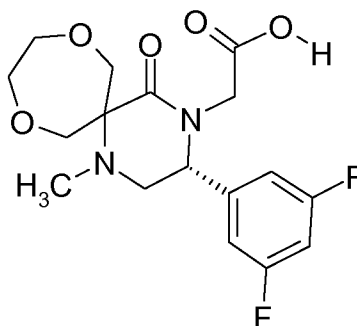
0.10 g (0.25 mmol) (*R*)-Methyl 2-(3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro-
 5 [5.6]dodecan-4-yl)acetat Hydrochlorid in 20 ml Acetonitril wurden mit 83 mg (0.60 mmol)
 Kaliumcarbonat und mit 0.04 ml (0.60 mmol) Methyljodid versetzt. Der Reaktionsansatz
 wurde 5 Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion eingengt und ohne
 weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: 75 mg (79% d. Th.)

10 R_t (HPLC): 1.20 min (Methode A)

Intermediat 54:

(R)-2-(3-(3,5-Difluorphenyl)-1-methyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-ethansäure

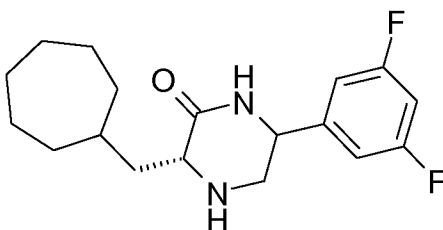


15

Zu 75 mg (0.20 mmol) (*R*)-Methyl 2-(3-(3,5-difluorphenyl)-1-methyl-5-oxo-8,11-dioxa-
 1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)acetat in 5 ml THF und 1 ml Wasser wurden 7.2 mg (0.30
 mmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 2h bei RT gerührt und
 anschließend MeOH abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer 0.1M Salzsäure Lösung
 20 neutral gestellt und zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 75 mg (quantitativ)

R_t (HPLC): 1.0 min (Methode A)

Intermediat 55:(R)-3-Cycloheptylmethyl-6-(3,5-difluor-phenyl)-piperazin-2-on

- 5 Unter einer Wasserstoffatmosphäre wurden 5.5 g (12.0 mmol) (R)-2-(Benzyl-{2-(3,5-difluor-phenyl)-2-[hydroxyimino]-ethyl}-amino)-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester (diese Verbindung kann analog der hierin beschriebenen Synthese von (S)-2-(Benzyl-{2-(3,5-difluor-phenyl)-2-[hydroxyimino]-ethyl}-amino)-3-cycloheptyl-propionsäure-methylester unter Verwendung der entsprechenden (R)-konfigurierten Ausgangs-
- 10 komponente erhalten werden) und 0.70 g Palladium auf Kohle (10%) in 30 ml Methanol für 3 Tage bei 50°C bis 60°C und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Entfernen des Katalysators wurde das Filtrat einrotiert. Die Aufreinigung erfolgte mittels flash Chromatographie.

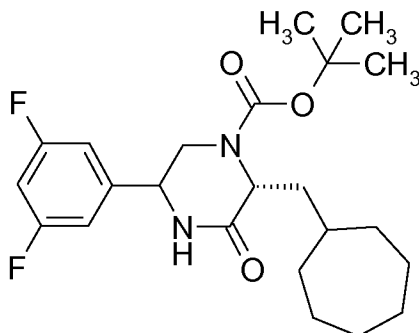
Ausbeute: 1.3 g (34% d. Th.; Isomer 3) und 1.4 g (36% d. Th.; Isomer 4)

15 ESI-MS: $m/z = 323 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.004 min / 1.076 min (Methode A)

Intermediat 56a:(2R)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat

20 (Isomer 3.1)



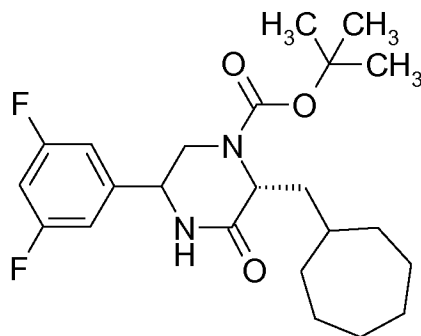
1.3 g (4.0 mmol) (3R)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)piperazin-2-on (Isomer 3), 0.89 g (4.1 mmol) Di-tert-Butyldicarbonat und 0.70 ml (4.1 mmol) DIPEA wurden in 20

ml Acetonitril über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und eingengt.

- 5 Ausbeute: 1.7 g (quantitativ)
ESI-MS: $m/z = 421$ (M-H)⁻
R_t (HPLC): 1.791 min (Methode A)

Intermediat 56b:

- 10 (2R)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat
(Isomer 4.1)

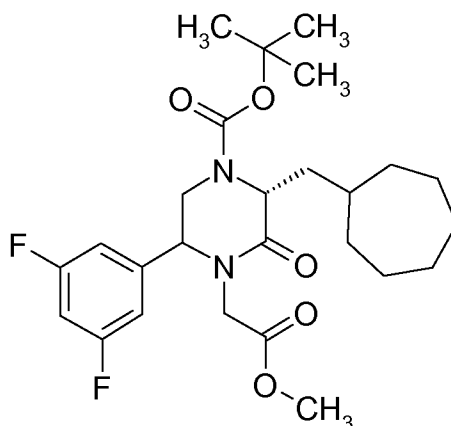


- 1.3 g (4.0 mmol) (3R)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)piperazin-2-on (Isomer 4), 0.89 g (4.1 mmol) Di-tert-Butyldicarbonat und 0.70 ml (4.1 mmol) DIPEA wurden in 20 ml Acetonitril über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und eingengt.

- Ausbeute: 1.6 g (94 % d.Th.)
20 ESI-MS: $m/z = 423$ (M+H)⁺
R_t (HPLC): 1.905 min (Methode A)

Intermediat 57a:

- 25 (2R)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 3.1.1)



Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden bei 0°C zu 0.50 g (1.2 mmol) (2*R*)-*tert*-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 3.1) in 20 ml DMF 59 mg (1.4 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min bei 0°C wurden 0.13 ml (1.4 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 5h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeeengt.

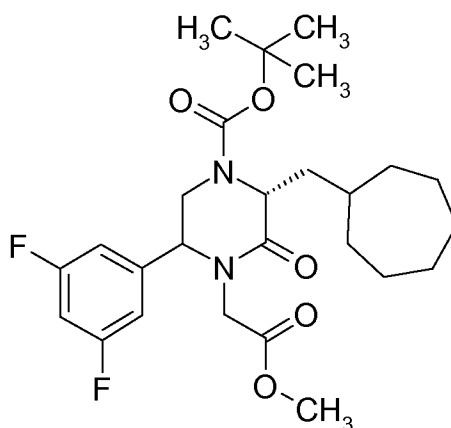
Ausbeute: 0.53 g (91% d.Th)

ESI-MS: $m/z = 495 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.923 min (Methode A)

Intermediat 57b:

(2*R*)-*tert*-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 4.1.1)



Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden bei 0°C zu 0.50 g (1.2 mmol) (2*R*)-*tert*-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 4.1) in 20

ml DMF 59 mg (1.4 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min bei 0°C wurden 0.13 ml (1.4 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 5h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten

5 organischen Phasen wurden getrocknet und eingeeengt.

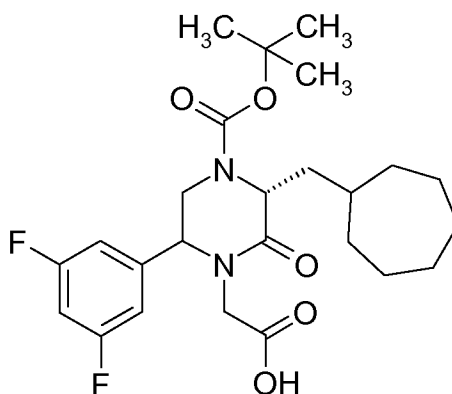
Ausbeute: 0.55 g (94% d.Th)

ESI-MS: $m/z = 495 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.967 min (Methode A)

10 Intermediat 58a:

2-((3R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure (Isomer 3.1.1.1)



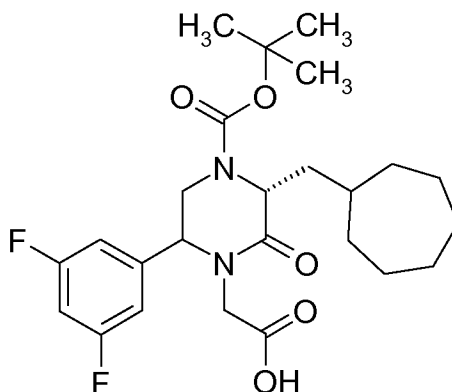
15 Zu 0.53 g (1.1 mmol) (2R)-tert-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorphenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 3.1.1) in 5 ml THF wurden 29 mg (1.2 mmol) Lithiumhydroxid in 1.0 ml Wasser zugegeben. Nach 2 h bei RT wurde mit 0.1 M Salzsäure Lösung neutralisiert. Der Reaktionsansatz wurde bis zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.53 g (quantitativ)

20 R_t (HPLC): 1.744 min (Methode A)

Intermediat 58b:

2-((3R)-4-(tert-butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure (Isomer 4.1.1.1)



Zu 0.55 g (1.1 mmol) (2*R*)-*tert*-Butyl-2-(cycloheptylmethyl)-5-(3,5-difluorophenyl)-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (Isomer 4.1.1) in 5 ml THF wurden 24 mg (1.3 mmol) Lithiumhydroxid in 1.0 ml Wasser zugegeben. Nach 2 h bei RT wurde mit
 5 0.1 M Salzsäure Lösung neutralisiert. Der Reaktionsansatz wurde bis zur Trockne einrotiert.

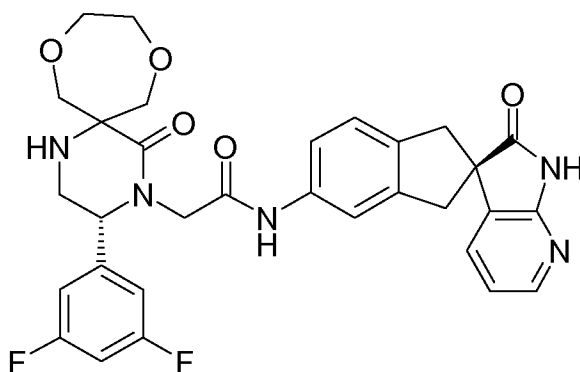
Ausbeute: 0.52 g (97% d.Th.)

R_t (HPLC): 1.861 min (Methode A)

10 Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1a:

2-((*R*)-3-(3,5-Difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-*N*-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



15

0.114 g (0.25 mmol) (*R*)-4-Carboxymethyl-3-(3,5-difluor-phenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurden zusammen mit 67.9 mg (0.27 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 63.3 mg (0.33 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 44.6 mg
 20 (0.33 mmol) HOBt, 35 µl (0.25 mmol) TEA und 1.5 ml DMF über Nacht bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand mit 15 ml einer methanolischen Salzsäure (1.25N) 1 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels PR-HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden einrotiert und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben. Nach dem Absaugen wurde

5 der Feststoff mit Diisopropylether nachgewaschen und getrocknet.

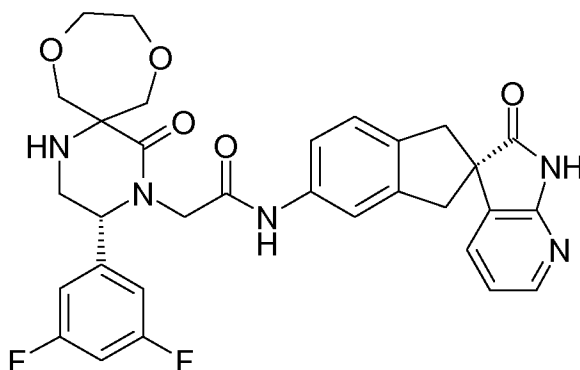
Ausbeute: 65 mg (42% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 590$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.10 min (Methode A)

10 Beispiel 1b:

2-((R)-3-(3,5-Difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((S)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



0.114 g (0.25 mmol) (R)-4-Carboxymethyl-3-(3,5-difluor-phenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diaza-spiro[5.6]dodecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurden mit 67.9 mg (0.27 mmol)

15 (S)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'*H*)-on, 63.3 mg (0.33 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid, 44.6 mg (0.33 mmol) HOBT, 35 µl (0.25mmol) TEA und 1.5 ml DMF über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand mit 15 ml einer methanolischen Salzsäure

20 (1.25N) 1 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels PR-HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden einrotiert und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben. Nach dem Absaugen wurde der Feststoff mit Diisopropylether nachgewaschen und getrocknet.

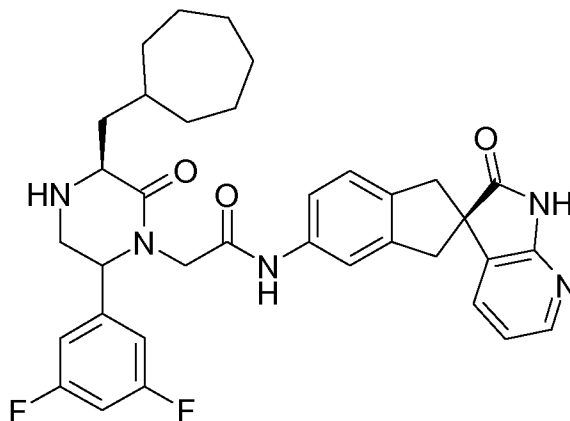
Ausbeute: 50 mg (32% d. Th.)

25 ESI-MS: $m/z = 590$ (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.10 min (Methode A)

Beispiel 13:

2-((3S)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-N-((R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrol[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 5 100 mg (0.21 mmol) 2-((3S)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure, 58 mg (0.23 mmol) (*R*)-5-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrol[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 56 mg (0.29 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 39 mg (0.29 mmol) HOBt, 0.03 ml (0.23 mmol) TEA und 1.50 ml DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert.
- 10 Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h bei 50°C gerührt. Die Diastereomere wurden mittels RP-HPLC getrennt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert.

Diastereomer 1:

Ausbeute: 16 mg (12% d. Th.)

15 ESI-MS: $m/z = 614 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.13 min (Methode B)

Diastereomer 2:

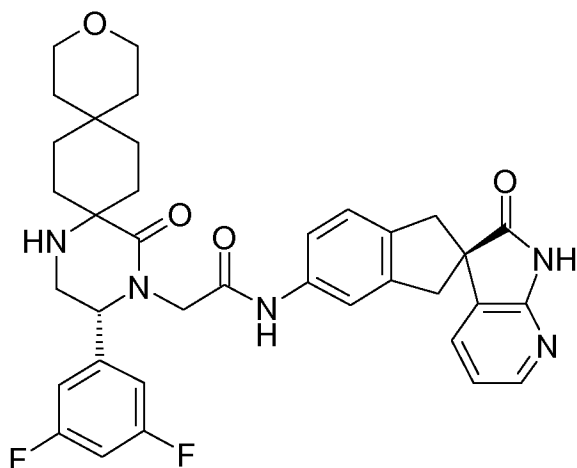
Ausbeute: 10 mg (7% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 614 (M+H)^+$

20 R_t (HPLC): 1.19 min (Methode B)

Beispiel 14:

2-((R)-3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-oxo-12-oxa-1,4-diaza-dispiro[5.2.5.2]hexadecan-4-yl)-N-((R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



75 mg (0.15 mmol) 4-Carboxymethyl-(3*R*)-(3,5-difluorophenyl)-5-oxo-12-oxa-1,4-diazadispiro[5.2.5.2]hexadecan-1-carbonsäure-*tert*-butylester, 40 mg (0.16 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 38 mg (0.20 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 27 mg (0.20 mmol) HOBT, 0.02 ml (0.16 mmol) TEA und 1.50 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure 1 h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

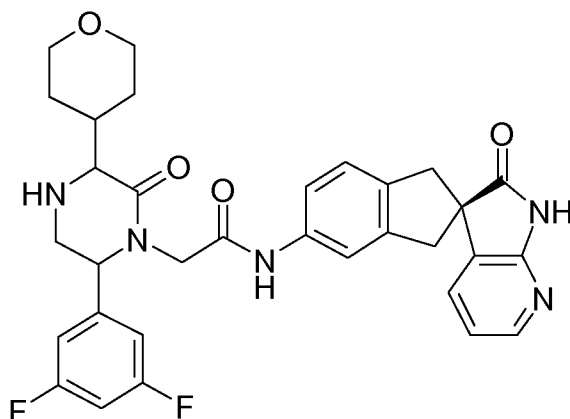
Ausbeute: 59 mg (62% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 642 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.13 min (Methode A)

15 Beispiel 15a:

2-(6-(3,5-Difluorphenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)-*N*-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 0.10 g (0.22 mmol) 2-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)ethansäure (Isomerengemisch 1.1.1), 60 mg (0.24 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 58 mg (0.30 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 41 mg (0.30 mmol) HOBT, 0.03 ml (0.24 mmol) TEA und 1.5 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure Lösung 1h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Das Produkt lag als Isomerengemisch vor.

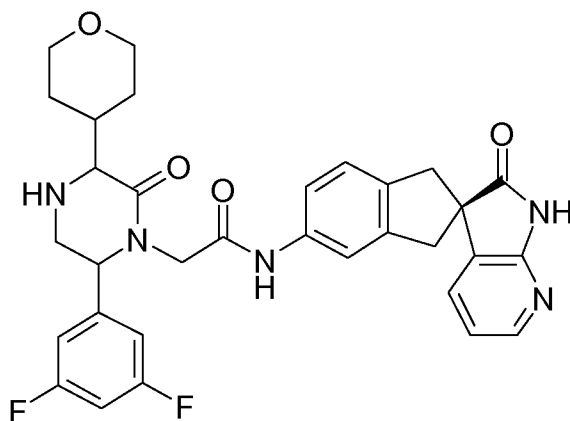
Ausbeute: 52 mg (40% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 588 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.067 min (Methode A)

15 Beispiel 15b:

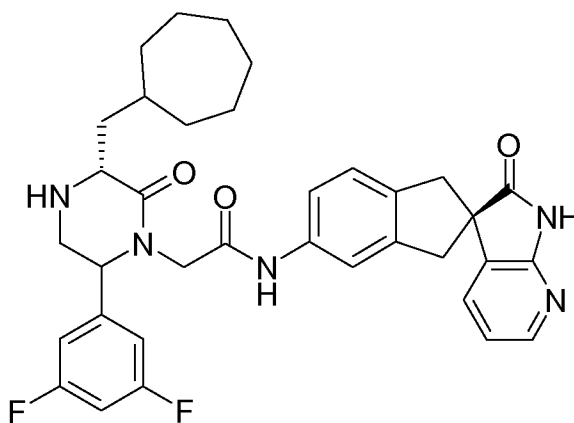
2-(6-(3,5-Difluorphenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 0.10 g (0.22 mmol) 2-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)ethansäure (Isomerengemisch 2.2.2), 60 mg (0.24 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 58 mg (0.30 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 41 mg (0.30 mmol) HOBT, 0.03 ml (0.24 mmol) TEA und 1.5 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure Lösung 1h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Das Produkt lag als Isomergengemisch vor.
- Ausbeute: 42 mg (33% d. Th.)
ESI-MS: $m/z = 588 (M+H)^+$
 R_t (HPLC): 1.025 min (Methode A)

Beispiel 16a:

- 2-((3*R*)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-*N*-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



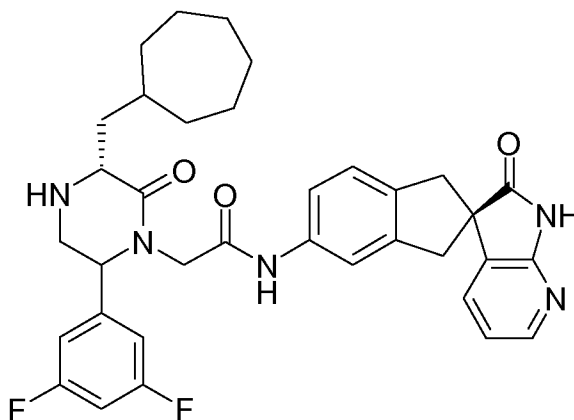
- 0.20 g (0.42 mmol) 2-((3*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure (Isomer 3.1.1.1), 0.11 g (0.45 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 0.11 g (0.55 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid, 74 mg (0.55 mmol) HOBT, 0.06 ml (0.45 mmol) TEA und 2.0 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure 2 h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.
- Ausbeute: 80 mg (31% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 614 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.278 min (Methode A)

Beispiel 16b:

- 5 2-((3R)-3-(Cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)-N-((R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 0.20 g (0.42 mmol) 2-((3R)-4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(cycloheptylmethyl)-6-(3,5-difluorphenyl)-2-oxopiperazin-1-yl)ethansäure (Isomer 4.1.1.1), 0.11 g (0.45 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 0.11 g (0.55 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid, 74 mg (0.55 mmol) HOBT, 0.06 ml (0.45 mmol) TEA und 2.0 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure 1 h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

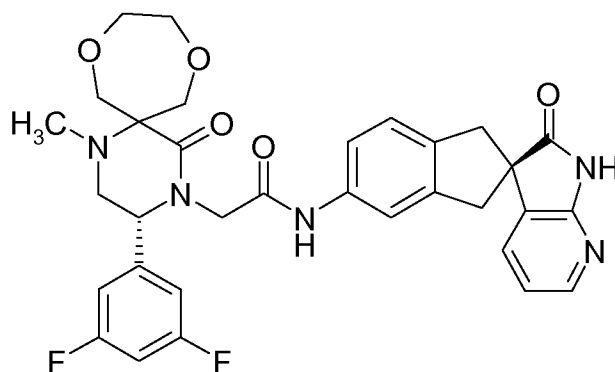
Ausbeute: 41 mg (16% d. Th.)

ESI-MS: $m/z = 614 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.313 min (Methode A)

- 20 Beispiel 17:

2-((R)-3-(3,5-Difluorphenyl)-1-methyl-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid

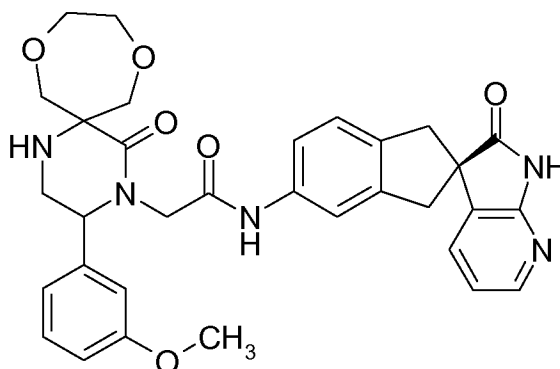


75 mg (0.20 mmol) (*R*)-2-(3-(3,5-Difluorophenyl)-1-methyl-5-oxo-8,11-dioxaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-ethansäure, 55 mg (0.22 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 50 mg (0.26 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 35 mg (0.26 mmol) HOBT, 0.07 ml (0.50 mmol) TEA und 1.5 ml DMF wurden bei RT über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure 1 h bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 16 mg (13% d. Th.)
ESI-MS: $m/z = 604 (M+H)^+$
 R_t (HPLC): 1.20 min (Methode A)

Beispiel 18:

2-(3-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-8,11-dioxaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



0.60 g (0.79 mmol) *tert*-Butyl 3-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3'-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-ylamino)ethyl)-8,11-dioxaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat in 5 ml Methanol wurden mit 15 ml einer 1.25 M methano-

lischer Salzsäure versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

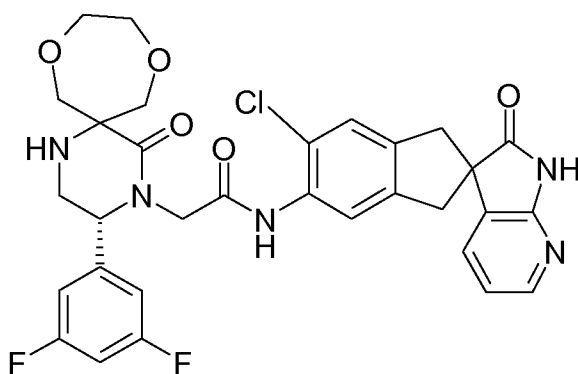
Ausbeute: 250 mg (54% d. Th.)

5 ESI-MS: m/z =584 (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.02 min (Methode A)

Beispiel 19:

10 N-(5-Chlor-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-6-yl)-2-((R)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)acetamid



40 mg (0.06 mmol) (3*R*)-*tert*-Butyl 4-(2-(5-chlor-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-6-ylamino)-2-oxoethyl)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat wurden mit 30 ml einer 1N methanolischer
15 Salzsäure Lösung versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf pH=8 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

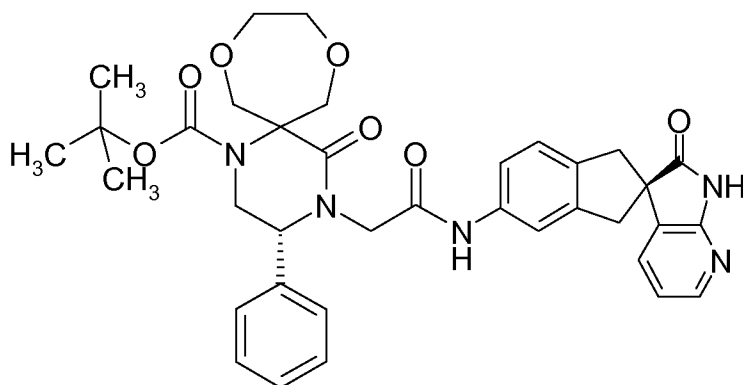
Ausbeute: 19 mg (55% d. Th.)

20 ESI-MS: m/z =624 (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.17 min (Methode A)

Beispiel 20:

25 (R)-*tert*-Butyl 5-oxo-4-(2-oxo-2-((R)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo-[2,3-b]pyridin]-5-ylamino)ethyl)-3-phenyl-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat



0.21 g (0.5 mmol) (*R*)-2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure in 3 ml DMF wurden mit 0.38 g (1 mmol) HATU und 0.18 ml (1.3 mmol) TEA versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.13
 5 mg (0.5 mmol) (*S*)-5-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

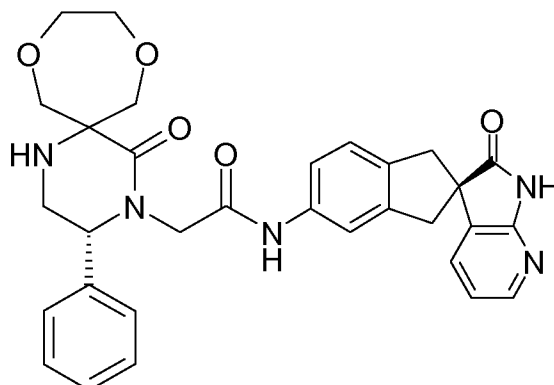
Ausbeute: 320 mg (98% d. Th.)

10 ESI-MS: $m/z = 654 (M+H)^+$

R_t (HPLC): 1.41 min (Methode A)

Beispiel 21:

N-((*R*)-2'-Oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)-2-((*R*)-5-oxo-3-phenyl-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)acetamid
 15



0.27 g (0.41 mmol) (*R*)-*tert*-Butyl 5-oxo-4-(2-oxo-2-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo-[2,3-b]pyridin]-5-ylamino)ethyl)-3-phenyl-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat in 5 ml Methanol wurden mit 10 ml einer 1.25 M methanolischen

Salzsäure versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

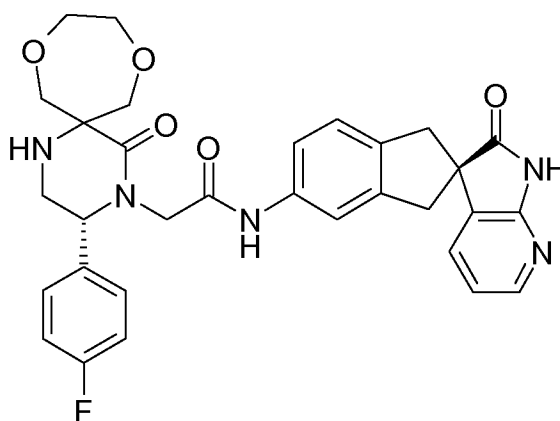
Ausbeute: 160 mg (71% d. Th.)

5 ESI-MS: m/z =554 (M+H)⁺

R_t (HPLC): 1.00 min (Methode A)

Beispiel 22:

2-((*R*)-3-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



0.10 g (0.17 mmol) eines Racemats von 2-(3-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin]-5-yl)acetamid wurden über eine SFC-Anlage (1xIB, Laufmittel: 30%MeOH + 0.2%
15 DEA; Fluss:10 ml/min, c = 25mg/min) in die entsprechenden Enantiomere aufgetrennt.

Ausbeute: 30.3 mg (30% d. Th.)

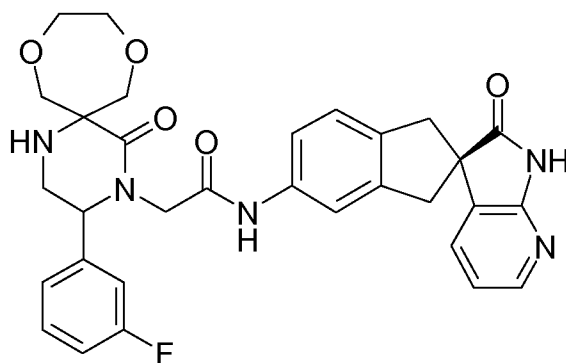
ESI-MS: m/z =570 (M-H)⁻

R_t (chirale-HPLC): 3.63 min (Methode Daicel IB, 250mmx4.6mm, 5µm, 40°C, CO₂, MeOH+DEA, isokratisch 30%,4 ml / min)

20

Beispiel 23:

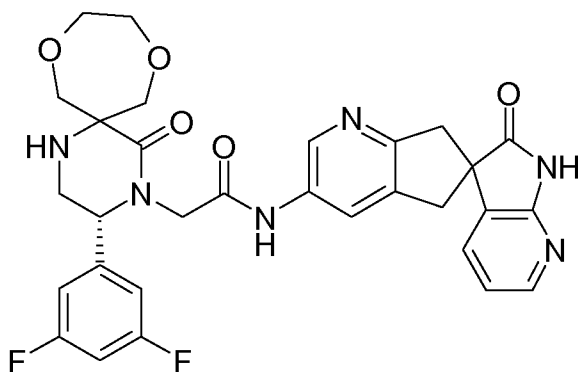
2-(3-(3-Fluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxa-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-((*R*)-2'-oxo-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-yl)acetamid



- 0.23 g (0.52 mmol) 2-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(3-fluorophenyl)-5-oxo-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)ethansäure, 0.15 mg (0.58 mmol) (*R*)-5-Amino-1,3-dihydro-spiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on, 0.13 g (0.70 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid, 95 mg (0.7 mmol) HOBt, 0.08 ml (0.58 mmol) TEA und 2 ml DMF wurden über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wurde einrotiert. Der Rückstand wurde mit 15 ml einer 1.25M methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mittels HPLC aufgereinigt.
- Ausbeute: 51 mg (17% d. Th.)
- ESI-MS: $m/z = 572 (M+H)^+$
- R_t (HPLC): 1.047 min (Methode A)

Beispiel 24:

- 2-((*R*)-3-(3,5-Difluorphenyl)-5-oxo-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-4-yl)-N-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-yl)acetamid



- 0.18 g (0.26 mmol) (3*R*)-*tert*-Butyl 3-(3,5-difluorphenyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-ylamino)ethyl)-8,11-dioxo-1,4-diazaspiro[5.6]dodecan-1-carboxylat wurden mit 30 ml einer 1N methanolischer Salzsäurelösung versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde einrotiert und

mittels HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeeengt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und die Wasserphase mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde einrotiert. Der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

- 5 Ausbeute: 14 mg (9.1% d. Th.)
ESI-MS: m/z =589 (M-H)⁻
R_t (HPLC): 0.90 min (Methode A)

- Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer
10 Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

15

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

- | | |
|------------------------|----------------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| Milchzucker | 20.0 mg |
| 20 Hartgelatinekapseln | <u>50.0 mg</u> |
| | 71.0 mg |

Herstellungsverfahren:

- Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der
25 gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

30

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

- | | | |
|---------------------|-------|----|
| Wirkstoff | 1.0 | mg |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 | mg |

Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

- 5 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

10

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
15 Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

20

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

30 Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0	mg
5	Natriumchlorid	0.9	mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
	Dinatriumedetat	0.05	mg
	Wasser gereinigt ad	0.1	ml

10 Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

15 Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	5	mg
	Glucose	250	mg
20	Human-Serum-Albumin	10	mg
	Glykofurol	250	mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5	ml

Herstellung:

- 25 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

30 Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100	mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12	mg

	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	Natriumchlorid	180 mg
	Human-Serum-Albumin	50 mg
	Polysorbat 80	20 mg
5	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

15

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg
20	Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

25

Lösungsmittel für Lyophilisat:

	Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
	Mannit	200 mg
30	Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg

Lactose 120 mg

Maisstärke 40 mg

Magnesiumstearat 2 mg

10 Povidon K 25 18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung
von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse
15 abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

20 Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg

Maisstärke 80 mg

Kieselsäure, hochdispers 5 mg

Magnesiumstearat 2.5 mg

25

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat
mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3
abfüllen.

30

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

- 5 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

10

Zusammensetzung:

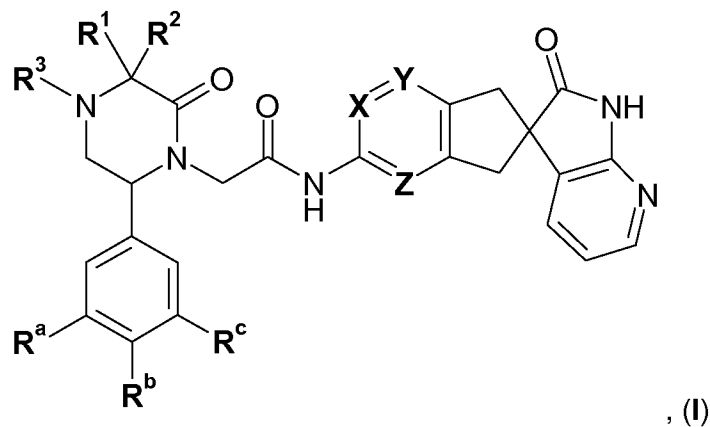
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
15 Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

- Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-
- 20 Begasung in Ampullen abfüllen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5 in der

X C-H, C-Cl oder N,

Y, Z unabhängig voneinander jeweils CH oder N,

10

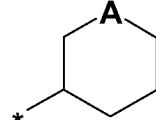
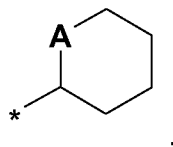
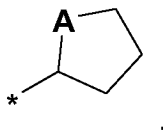
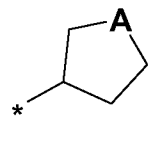
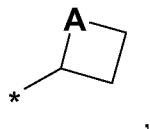
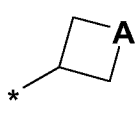
wobei maximal nur ein Substituent **X**, **Y** oder **Z** ein Stickstoffatom bedeutet,

(a) **R¹** H,

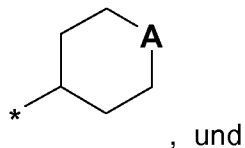
15

R² **R^{2.1}**-C₀₋₁-alkylen-,

R^{2.1} eine Gruppe ausgewählt aus



oder

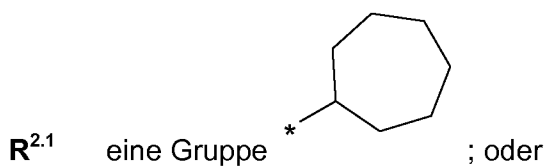


A -O-, -S-, -S(O)- oder -S(O₂)-; oder

(b) **R¹** H,

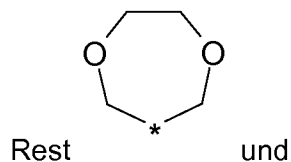
5

R² **R^{2.1}**-CH₂- und



10 (c) **R¹** und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C₄₋₆-Cycloalkylgruppe, die jeweils mit einem Oxetan- oder Tetrahydropyranring spirocyclisch verknüpft ist; oder

(d) **R¹** und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen



15

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

20 **R^a** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

25

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

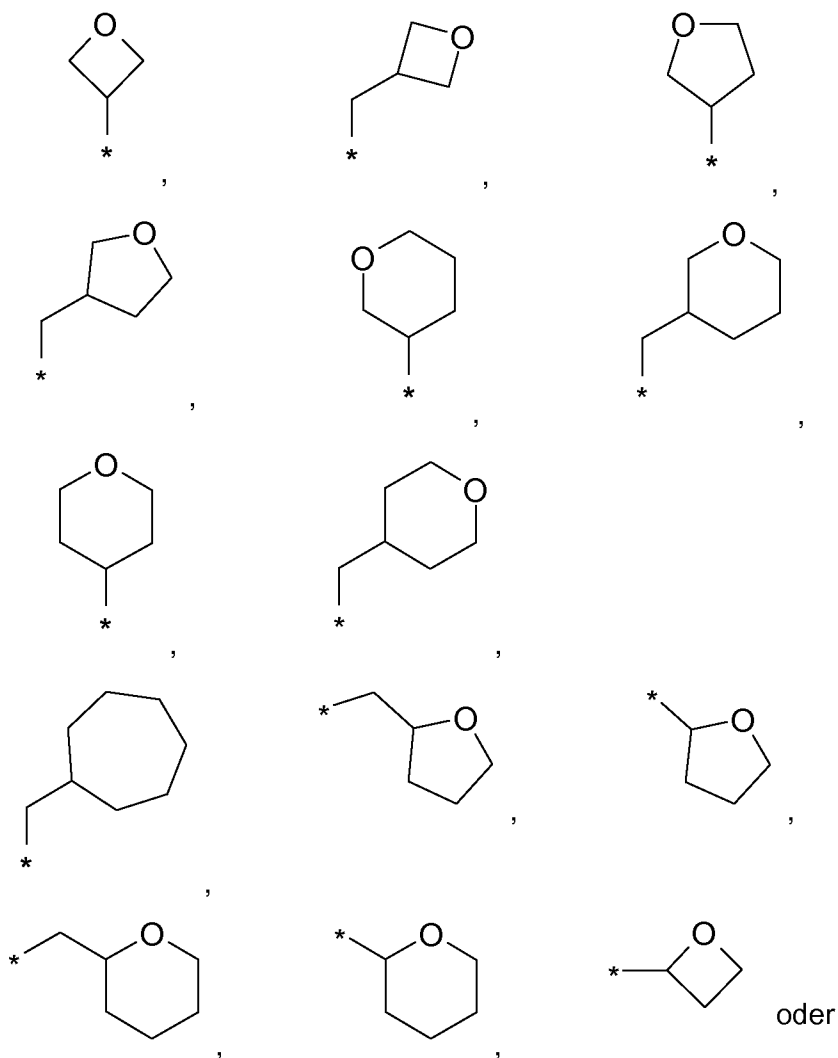
- 5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

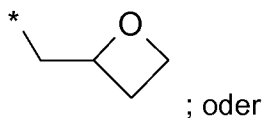
X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

(a) **R¹** H und

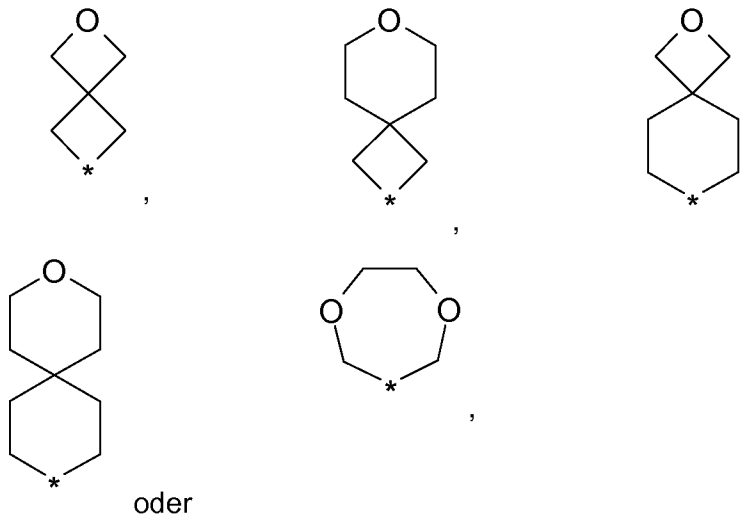
10

R² eine Gruppe ausgewählt aus





- (b) **R¹** und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe ausgewählt aus



5 und

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

10 **R^a** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

15

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

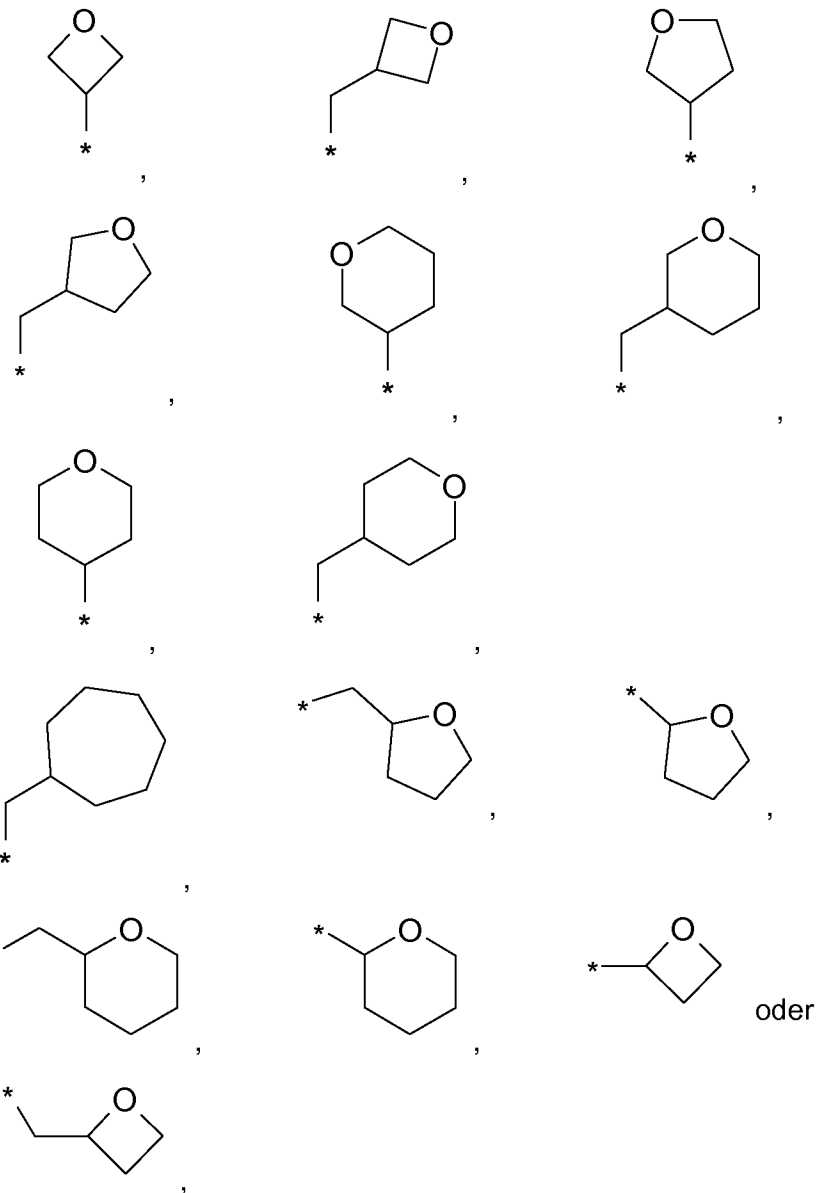
20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

R¹ H,

5

R² eine Gruppe ausgewählt aus



R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

5 **R^c** H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

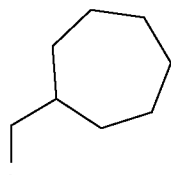
deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

15 **R¹** H,

R² eine Gruppe  ,

20

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

25

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

30

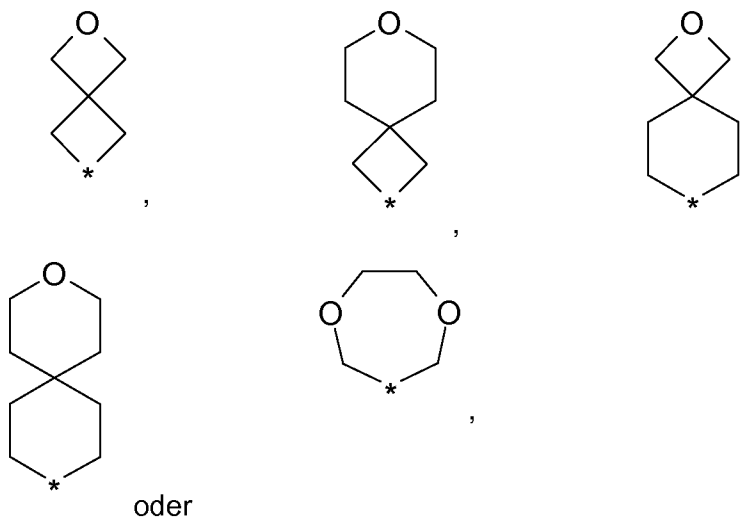
deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

5

R¹ und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe ausgewählt aus



R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
 10 atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

15

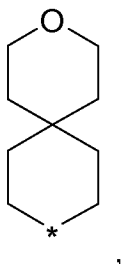
R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
 insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
 20 Säuren oder Basen.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

R¹ und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe



5

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

10

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

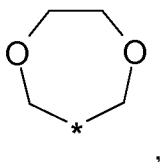
15 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

20

X, Y, Z jeweils C-H oder N, wobei maximal nur ein N im Ring enthalten ist,

R¹ und **R²** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe



25

R³ H, -C(O)-O-C₁₋₄-Alkyl oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Fluor-
atomen substituiert sein kann,

R^a H, F, -OCH₃ oder -OCF₃,

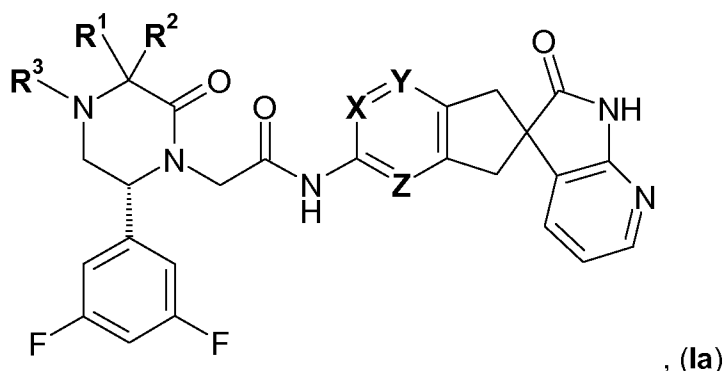
5

R^b H, F, -OCH₃ oder -OCF₃, und

R^c H, F, -OCH₃ oder -OCF₃ bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**



15

in denen **R¹**, **R²**, **X**, **Y** und **Z** wie in einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7
beschrieben definiert sind und

R³ H oder CH₃ bedeutet,

20

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

25 9. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in der **R¹**, **R²**, **R³**, **R^a**,
R^b und **R^c** wie in einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

X CH oder N,

Y CH und

5 **Z** CH bedeutet,

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10

10. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ia** gemäß Anspruch 8, in der **R¹** und **R²** wie in einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 definiert sind,

R³ H oder CH₃,

15

X CH oder N,

Y CH und

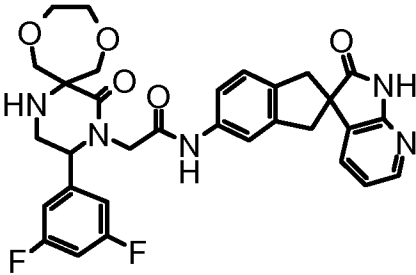
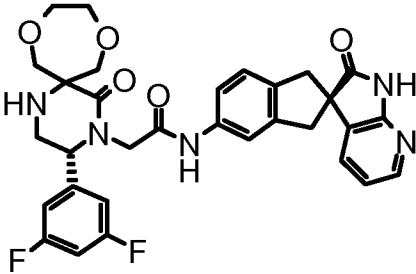
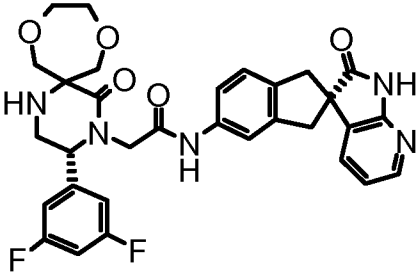
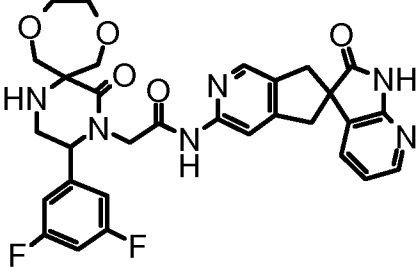
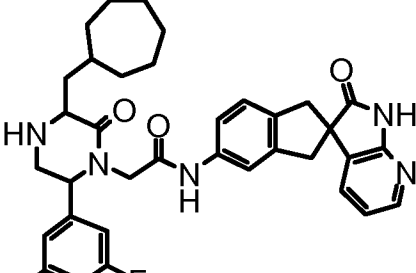
20 **Z** CH bedeutet,

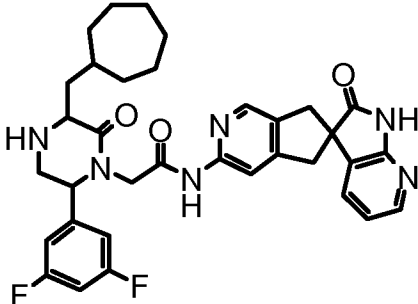
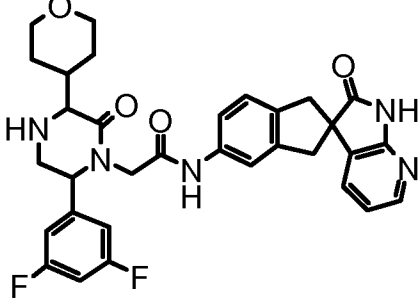
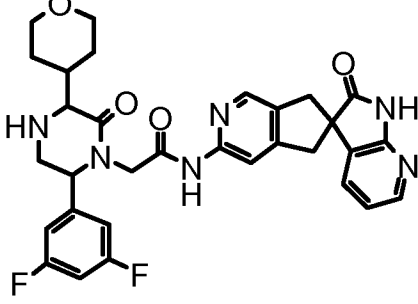
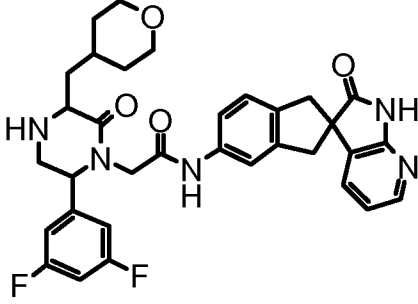
deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

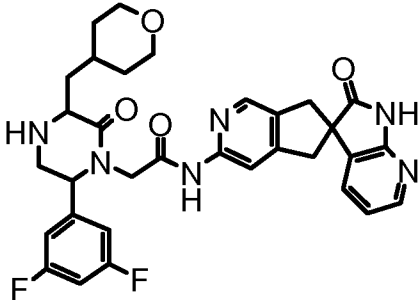
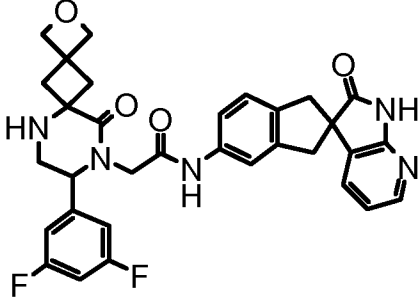
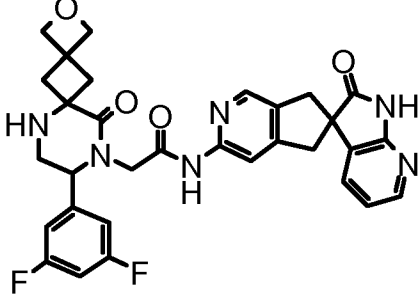
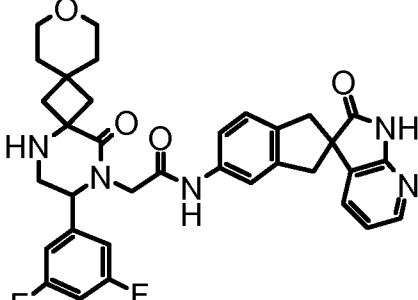
25

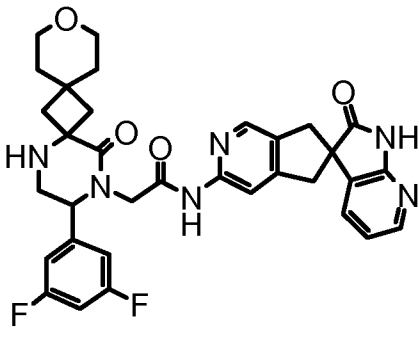
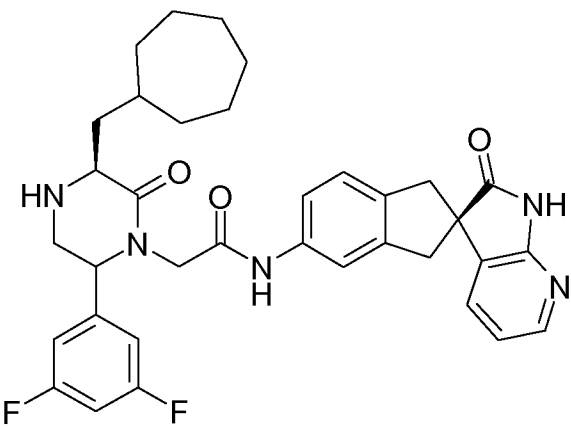
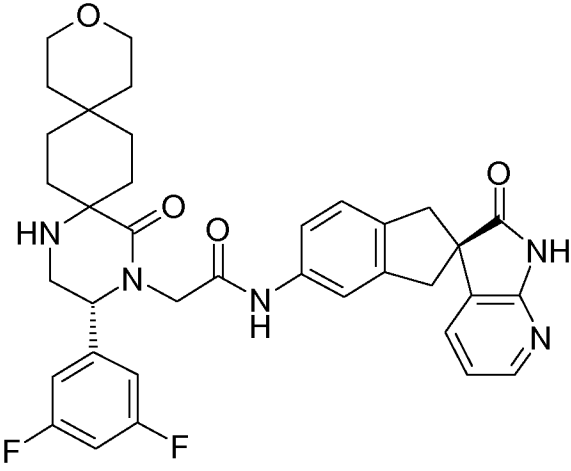
11. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

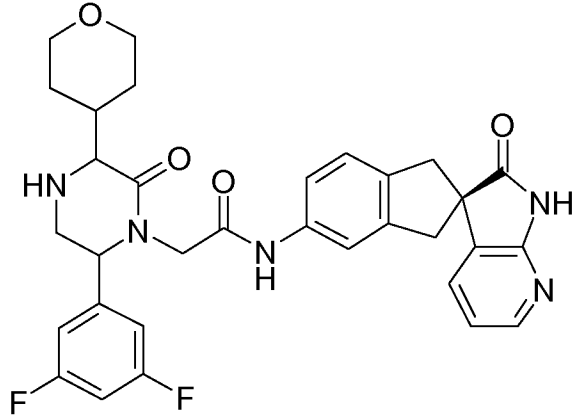
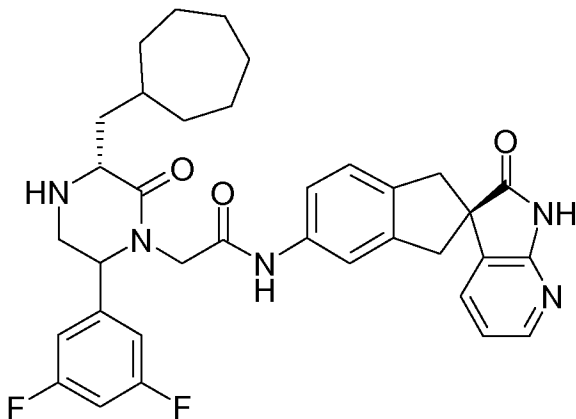
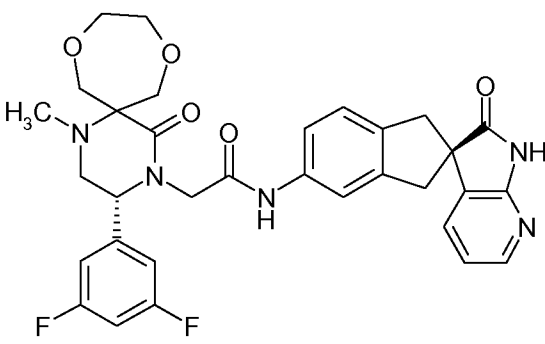
Nr.	Struktur
-----	----------

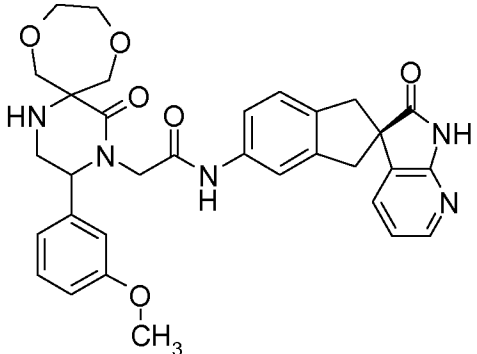
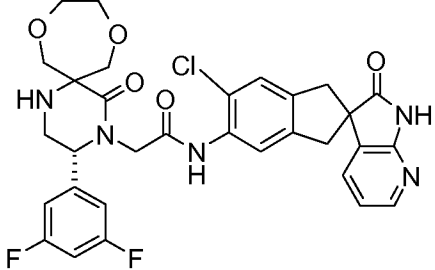
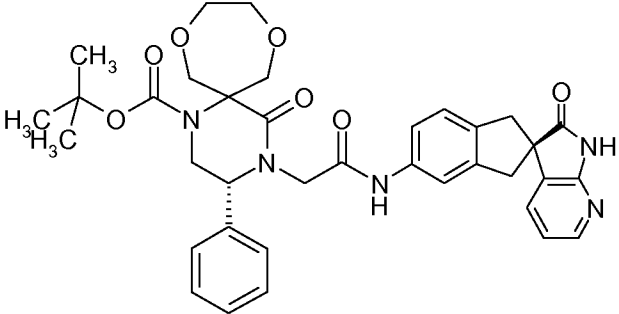
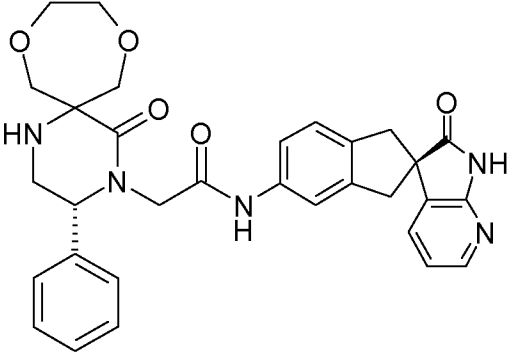
Nr.	Struktur
(1)	
(1a)	
(1b)	
(2)	
(3)	

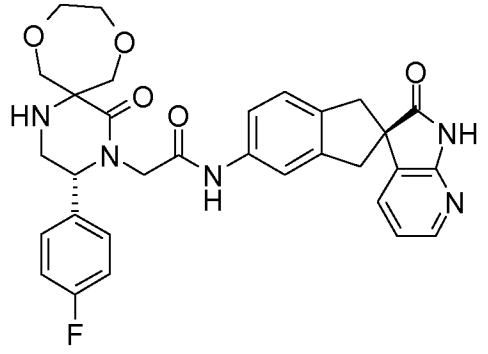
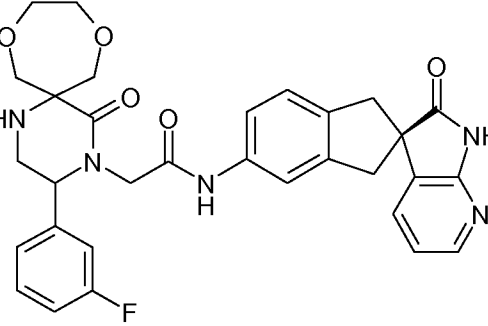
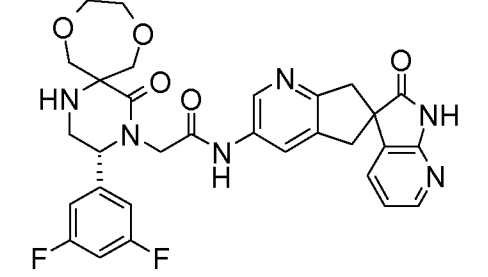
Nr.	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

Nr.	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	

Nr.	Struktur
(15)	 <chem>O=C1CN(Cc2cc(F)cc(F)c2)CC1C3OCCO3C(=O)NCC(=O)Nc4ccc5c(c4)Cc6c(c5)c7ccncc7c6=O</chem>
(16)	 <chem>C1CCCCC1C[C@H]2CN(Cc3cc(F)cc(F)c3)CC2C(=O)NCC(=O)Nc4ccc5c(c4)Cc6c(c5)c7ccncc7c6=O</chem>
(17)	 <chem>CN1C2OCOC2CN(Cc3cc(F)cc(F)c3)CC1C(=O)NCC(=O)Nc4ccc5c(c4)Cc6c(c5)c7ccncc7c6=O</chem>

Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	

12. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5 13. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur
 10 Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur
Behandlung von nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus ("NIDDM"), des complex
regional pain syndrome (CRPS1), kardiovaskulären Erkrankungen, Morphintoleranz,
Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere
5 thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo,
pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündlichen Erkrankungen, z.B.
entzündlichen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene
Arthritis), generalisiertem Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogenen
Entzündungen der oralen Mucosa, entzündlichen Lungenerkrankungen, allergische
10 Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung
und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und
Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch
Chemotherapien induzierten Neuropathien, HIV-induzierten Neuropathien,
postherpetischen Neuropathien durch Gewebetrauma induzierten Neuropathien,
15 trigeminalen Neuralgien, temporomandibulären Dysfunktionen, CRPS (complex regional
pain syndrome), Rückenschmerzen, viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel
syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome, zur Linderung von Schmerzzuständen,
oder zur präventiven oder akut-therapeutisch Behandlung der Symptomatik
menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter
20 Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter
Prostatakarzinompatienten und Kastraten.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur
Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz.

25

17. Verwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung
akut oder prophylaktisch sein kann.

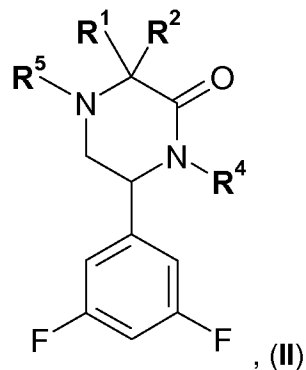
18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur
30 Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS).

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur präventiven
und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

5

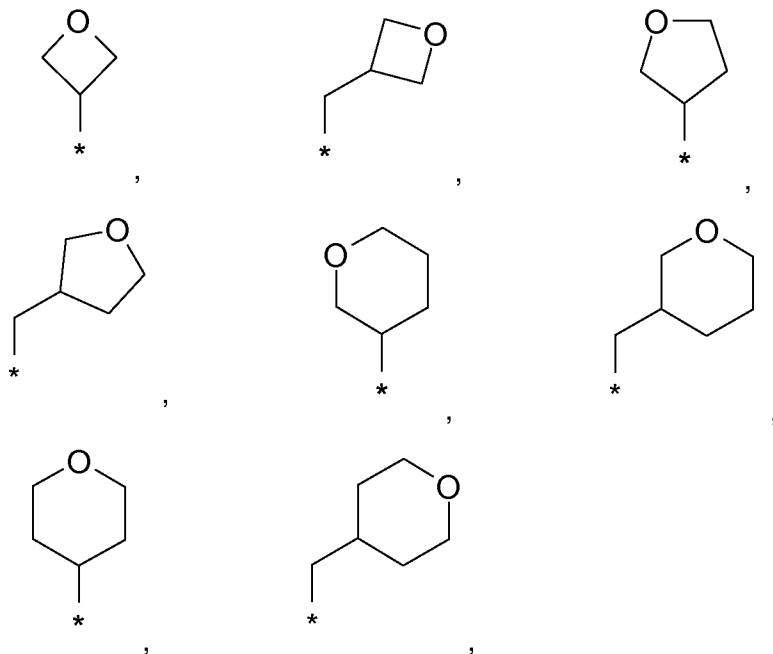
21. Verbindungen der allgemeinen Formel II

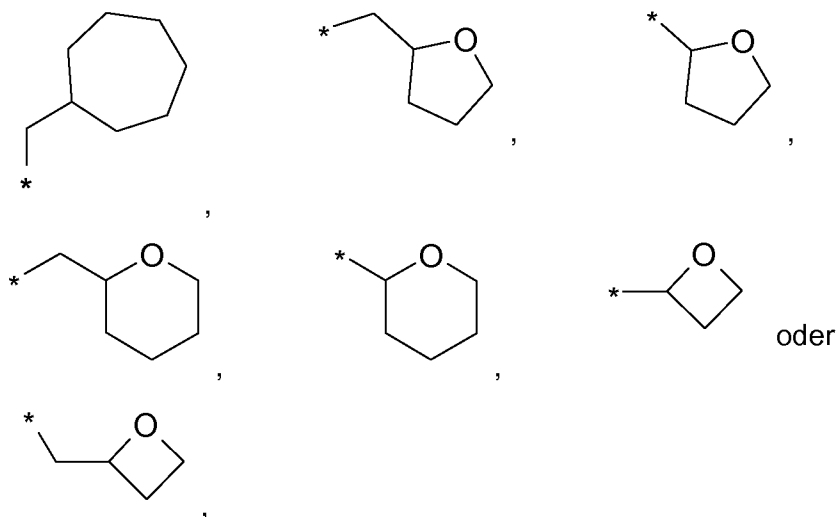


in der

10 R^1 H,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus





R⁴ H oder CH₂-C(O)-OR^{4.1},

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl,

5

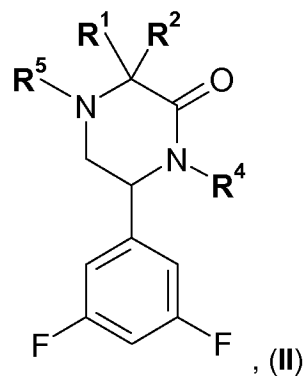
R⁵ H, Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},
bevorzugt H oder -C(O)-O-*tert*-Butyl, und

R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

10

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

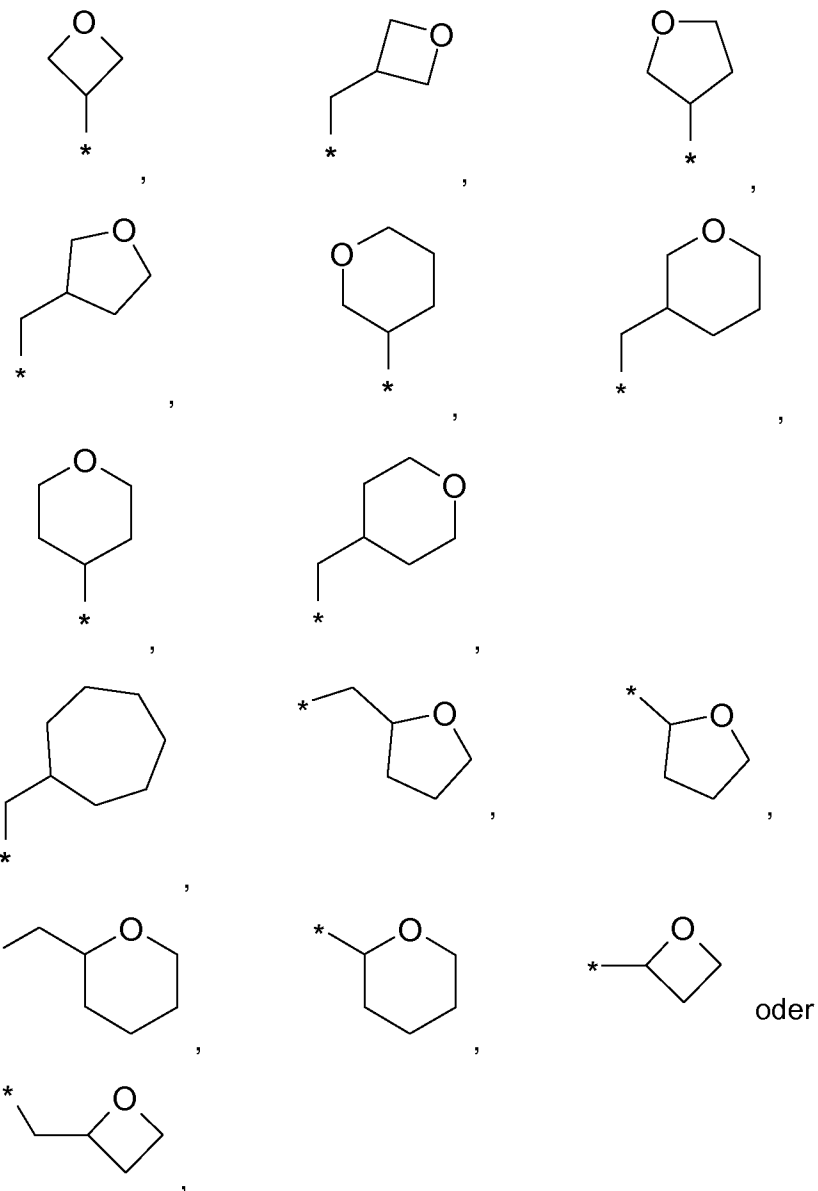
15 22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der

R¹ H,

5 **R²** eine Gruppe ausgewählt aus



R⁴ H oder -CH₂-C(O)-OR^{4.1},

R^{4.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl,

R⁵ H, Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},
bevorzugt H oder -C(O)-O-*tert*-Butyl, und

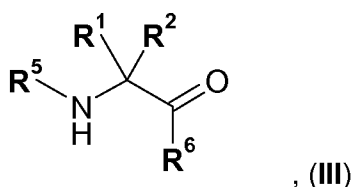
R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

5

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen,

10 umfassend die Schritte:

(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **III**



15 in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind,

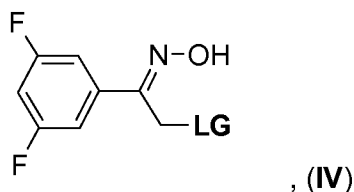
R⁵ Benzyl oder -C(O)-OR^{5.1},

R^{5.1} Benzyl und

20

R⁶ -O-C₁₋₆-Alkyl bedeutet,

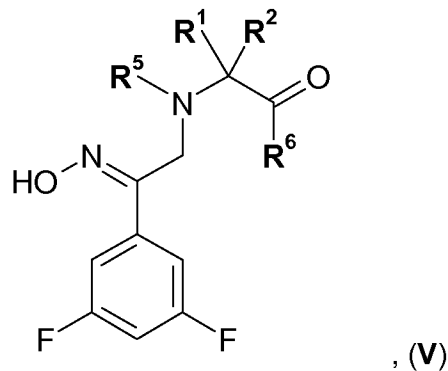
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **IV**



25

in der **LG** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodat, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom;

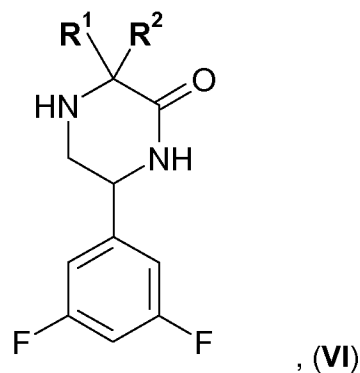
- (b) Überführen einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **V**



5

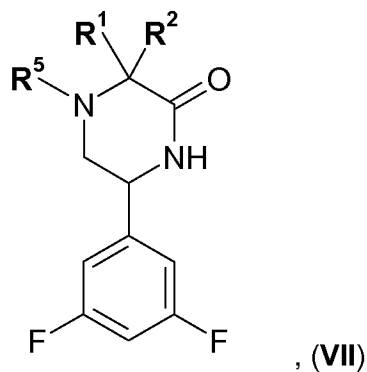
in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind, R^5 Benzyl oder -C(O)-O-Benzyl und R^6 –die Gruppe O-C₁₋₆-Alkyl bedeutet, unter reduktiven Bedingungen, wie beispielsweise in einer Wasserstoffatmosphäre bei erhöhtem Druck und Temperatur und in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise in Gegenwart von Palladium auf Kohle, in eine Verbindung der allgemeinen Formel **VI**

10



in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind;

- 15 (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **VI** in eine Verbindung der allgemeinen Formel **VII**

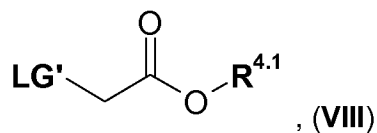


in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind,

5 R^5 Benzyl oder $-C(O)-OR^{5.1}$ und

$R^{5.1}$ C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl bedeutet;

(d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen
10 Formel **VII** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**

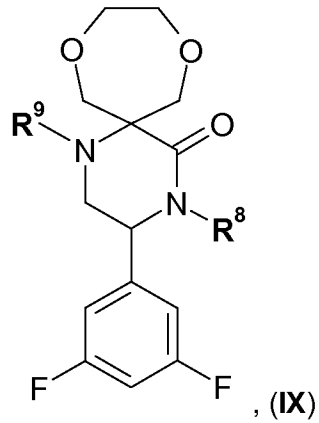


in der LG' eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodatomb,
eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe,
15 bevorzugt ein Bromatom; und

$R^{4.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

(e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **II**,
20 in der R^1 , R^2 , R^4 und R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind.

23. Verbindungen der allgemeinen Formel **IX**



in der

R⁸ H oder -CH₂-C(O)-O-**R^{8.1}**,

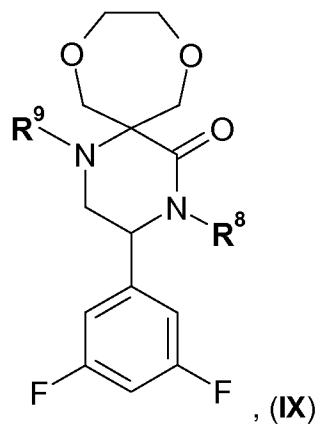
5

R^{8.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

10 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen
Säuren oder Basen.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **IX**,



15

in der

R⁸ H oder -CH₂-C(O)-O-**R^{8.1}**,

R^{8.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

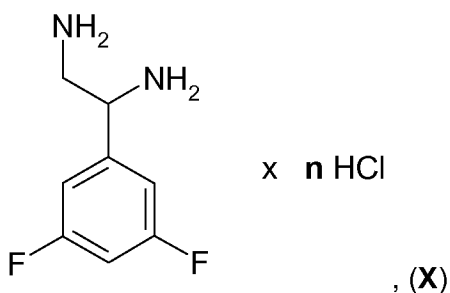
R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

5

deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

10 umfassend die Schritte:

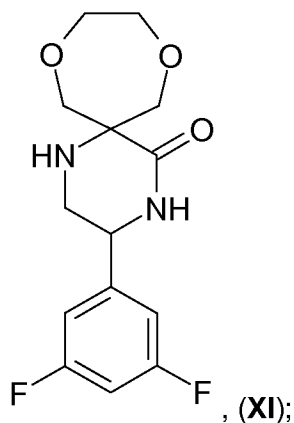
(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **X**



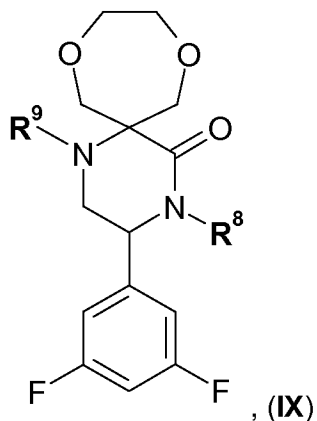
15

in der **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2 darstellt, mit [1,4]Dioxepan-6-on in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie beispielsweise Benzyltriethylammoniumchlorid, sowie in Gegenwart von Chloroform und Natronlauge;

(b) Isolieren einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der Formel **XI**



- (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der Formel **XI** in eine Verbindung der allgemeinen Formel **IX**



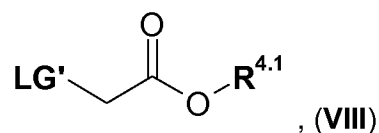
5 in der

R^8 H und

R^9 Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet;

10

- (d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **IX** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**



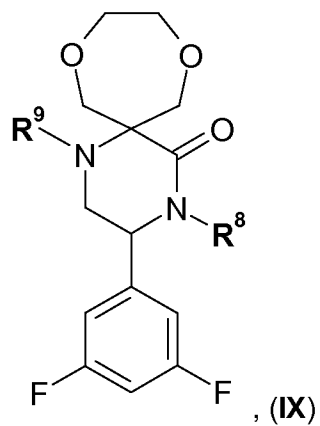
15

in der **LG'** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom und

$R^{4.1}$ H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

20

- (e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **IX**



in der

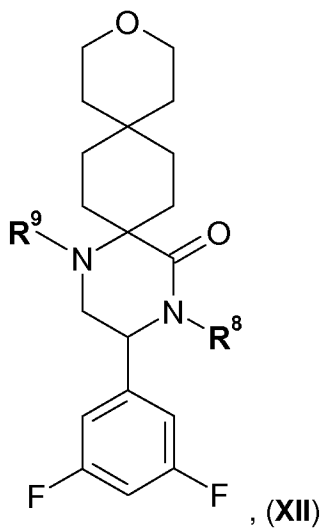
5 R^8 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{8.1}$,

$R^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

R^9 Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet.

10

25. Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**



in der

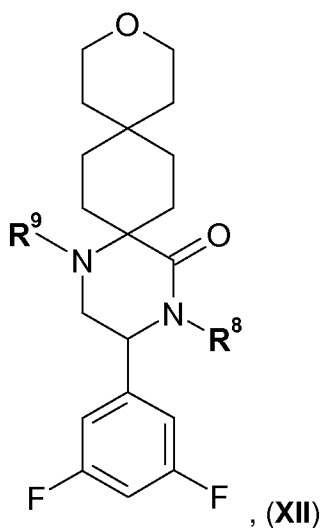
15 R^8 H oder $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{8.1}$,

R^{8.1} H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

- 5 deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**,



10

in der

R⁸ H oder CH₂-C(O)-O-**R^{8.1}**,

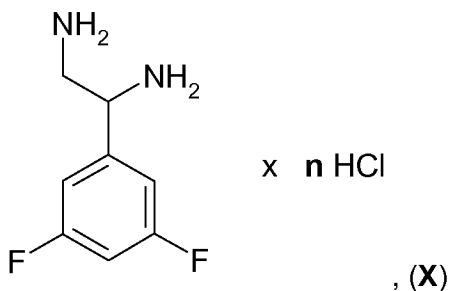
- 15 **R^{8.1}** H, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl und

R⁹ H, Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)- bedeutet,

- deren individuelle Diastereomere, deren individuelle Enantiomere und deren Salze,
 20 insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

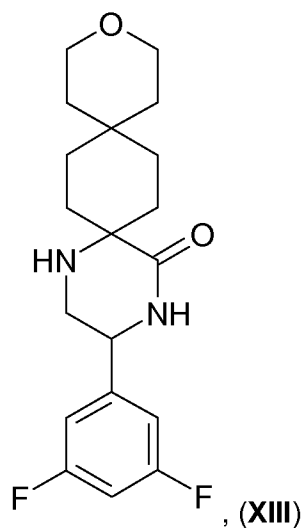
umfassend die Schritte:

- (a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel **X**



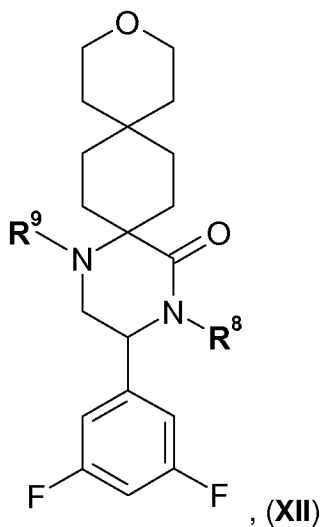
- 5 in der **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2 darstellt, mit 3-Oxaspiro[5.5]undecan-9-on in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie beispielsweise Benzyltriethylammoniumchlorid, sowie in Gegenwart von Chloroform und Natronlauge;

- (b) Isolieren einer unter Schritt (a) erhaltenen Verbindung der Formel **XIII**



10

- (c) Überführen einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der Formel **XIII** in eine Verbindung der allgemeinen Formel **XII**

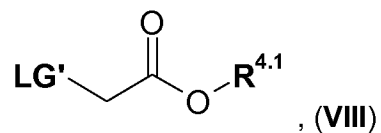


in der

5 R^8 H und

R^9 Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet;

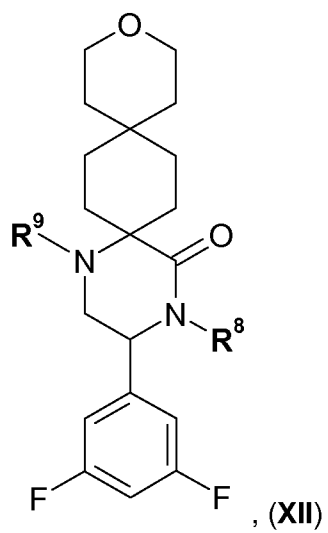
10 (d) Umsetzung einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **XII** mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VIII**



15 in der **LG'** eine Abgangsgruppe darstellt, beispielsweise ein Brom- oder Iodat, eine Trifluormethansulfonyl-, Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe, bevorzugt ein Bromatom, und

$R^{4.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl bedeutet; und

(e) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **XII**



in der

5 $\mathbf{R}^8$ $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\mathbf{R}^{8.1}$,

$\mathbf{R}^{8.1}$ H, C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl und

$\mathbf{R}^9$ Benzyl, Benzyl-O-C(O)- oder C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)- bedeutet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D471/20 C07D491/10 C07D519/00 A61K31/499
A61P25/06

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 A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, 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 2008/020902 A1 (MERCK & CO INC [US]; WOOD MICHAEL R [US]; BELL IAN M [US]; GALLICCHIO) 21 February 2008 (2008-02-21) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele, unter anderem mit den Nummern 12, 13, 187, 188, 216, 218.	1-26
A	DOODS ET AL: "CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 28, no. 11, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 580-587, XP022327127 ISSN: 0165-6147 the whole document	1-26

☐ 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 document 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

23 September 2010

Date of mailing of the international search report

05/10/2010

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

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/057693

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/EP2010/057693**PCT/ISA/210**

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 6, 25, 26 (in full); 1-3, 5, 8-22 (in part)

These claims relate to compounds (I) in which, according to definition (a) of claim 1, the variable R2.1 is a heterocyclic group containing A or, according to definition (c) of claim 1, the group R1-C-R2 is a C4-6 cycloalkyl group that is spirocyclically linked to an oxetane- or tetrahydropyrane ring; and subject matter relating to the corresponding intermediate products of formulae (II) and (XII).

2. Claims 4, 7, 23, 24 (in full); 1-3, 5, 8-22 (in part)

These claims relate to compounds (I) in which, according to definition (b) of claim 1, the variable R2 is a cycloheptylmethyl group or, according to definition (d) of claim 1, the group R1-C-R2 is a spirodioxepane group; and subject matter relating to the corresponding intermediate products of formulae (II) and (IX).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/057693

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008020902 A1	21-02-2008	AR 060872 A1	16-07-2008
		AU 2007284994 A1	21-02-2008
		CA 2650932 A1	21-02-2008
		CN 101443323 A	27-05-2009
		EA 200870521 A1	28-04-2009
		EC SP088872 A	30-12-2008
		EP 2024358 A1	18-02-2009
		EP 2029575 A1	04-03-2009
		JP 2010013449 A	21-01-2010
		JP 4435288 B2	17-03-2010
		JP 2009536645 T	15-10-2009
		KR 20090018107 A	19-02-2009
		US 2008318927 A1	25-12-2008
		US 2010056498 A1	04-03-2010
		US 2007265225 A1	15-11-2007
		WO 2007133491 A1	22-11-2007
		ZA 200809275 A	28-10-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/057693

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D471/04 C07D471/20 C07D491/10 C07D519/00 A61K31/499
A61P25/06

ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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, BEILSTEIN Data, 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 2008/020902 A1 (MERCK & CO INC [US]; WOOD MICHAEL R [US]; BELL IAN M [US]; GALLICCHIO) 21. Februar 2008 (2008-02-21) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele, unter anderem mit den Nummern 12, 13, 187, 188, 216, 218.	1-26
A	DOODS ET AL: "CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, Bd. 28, Nr. 11, 25. Oktober 2007 (2007-10-25), Seiten 580-587, XP022327127 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument	1-26

☐ 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" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen
Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-
scheinen 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 anderen
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

23. September 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/10/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/057693

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☒ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 6, 25, 26(vollständig); 1-3, 5, 8-22(teilweise)

sich beziehend auf Verbindungen (I), in denen laut Definition (a) von Anspruch 1 die Variable R2.1 eine A-enthaltende heterocyclische Gruppe ist oder laut Definition (c) von Anspruch 1 die Gruppe R1-C-R2 eine C4-6-Cycloalkylgruppe ist, die mit einem Oxetan- oder Tetrahydropyranring spirocyclisch verknüpft ist; sowie Gegenstände, die sich auf die entsprechenden Zwischenprodukte der Formeln (II) und (XII) beziehen.

2. Ansprüche: 4, 7, 23, 24(vollständig); 1-3, 5, 8-22(teilweise)

sich beziehend auf Verbindungen (I), in denen laut Definition (b) von Anspruch 1 die Variable R2 eine Cycloheptylmethyl-Gruppe ist oder laut Definition (d) von Anspruch 1 die Gruppe R1-C-R2 eine Spirodioxepan-Gruppe ist; sowie Gegenstände, die sich auf die entsprechenden Zwischenprodukte der Formeln (II) und (IX) beziehen.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/057693

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008020902 A1	21-02-2008	AR 060872 A1	16-07-2008
		AU 2007284994 A1	21-02-2008
		CA 2650932 A1	21-02-2008
		CN 101443323 A	27-05-2009
		EA 200870521 A1	28-04-2009
		EC SP088872 A	30-12-2008
		EP 2024358 A1	18-02-2009
		EP 2029575 A1	04-03-2009
		JP 2010013449 A	21-01-2010
		JP 4435288 B2	17-03-2010
		JP 2009536645 T	15-10-2009
		KR 20090018107 A	19-02-2009
		US 2008318927 A1	25-12-2008
		US 2010056498 A1	04-03-2010
		US 2007265225 A1	15-11-2007
		WO 2007133491 A1	22-11-2007
		ZA 200809275 A	28-10-2009
