



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 29 829 T2** 2008.04.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 324 992 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 29 829.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/02100**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 970 480.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/026724**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.09.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **04.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **08.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 273/01** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0003476 28.09.2000 SE**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European  
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BERNSTEIN, Peter, Wilmington, DE 19850-5437,  
US**

(54) Bezeichnung: **ZYKLISIERTE BENZAMID-NEUROKININ-ANTAGONISTEN ZUR VERWENDUNG IN DER THERAPIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

**Beschreibung**

## Hintergrund

**[0001]** Die Säuger-Neurokinine umfassen eine Klasse von Peptid-Neurotransmittern, die im peripheren und zentralen Nervensystem zu finden sind. Die drei Hauptneurokinine sind Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB).

**[0002]** Es gibt ebenso N-terminal verlängerte Formen von zumindest NKA. Mindestens drei Rezeptortypen sind für die drei Hauptneurokinine bekannt. Basierend auf ihren relativen Selektivitäten, die die Neurokininagonisten SP, NKA und NKB bevorzugen, werden die Rezeptoren als Neurokinin 1-(NK<sub>1</sub>-), Neurokinin 2-(NK<sub>2</sub>-) bzw. Neurokinin 3-(NK<sub>3</sub>-)Rezeptoren klassifiziert.

**[0003]** Es wird nun erkannt, daß Angst, Streß und Depression zusammenhängende Zustände sind (File SE Pharmacol, Biochem & Behavior 54/1: 3-12, 1996). Außerdem können diese komplexen emotionalen Zustände nicht einfach auf Fehler in einem einzelnen Neurotransmitter zurückgeführt werden, obwohl 5-HT eine wichtige Rolle zuzuschreiben ist (Graeff et al., Pharmacol, Biochem & Behavior 54/1: 129 – 141, 1996). Substanz P (SP) war eines der ersten Neuropeptide, das in Säugerhirn identifiziert wurde, und es ist nunmehr anerkannt, daß alle drei Tachykinine im ZNS zu finden sind (Iversen LL J Psychopharmacol 3/1: 1-6, 1989), insbesondere in den striatonigralen Neuronen, im Hypothalamus und im limbischen Vorderhirn (ibid). NK<sub>1</sub>- und NK<sub>3</sub>-Rezeptoren wurden ebenso im Gehirn identifiziert (Beaujouan et al., Neurosci. 18: 857-875, 1986). Es bestanden Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Gegenwart des NK<sub>2</sub>-Rezeptors im Gehirn, obwohl jüngste Nachweise die Rezeptorlokalisation in zumindest der Septumregion zeigen (Steinberg et al., Eur J Neurosci 10/7: 2337-45, 1998).

**[0004]** Ein pharmakologischer Nachweis, der eine Rolle für entweder NK<sub>1</sub>- oder NK<sub>2</sub>-Rezeptoren bei Angststörungen spielt, wurde aus zusammengestellten Tierverhaltenstests gesammelt (siehe beispielsweise Tabelle 1). Tiermodelle von Depression wurden jedoch selten verwendet, um den möglichen Nutzen von NK-Rezeptorantagonisten zu definieren. SP stimuliert den Umsatz anderer Neurotransmitter, die mit Depression verbunden sind, d. h. 5-HT im Raphenukleus, einer Zone, von der angenommen wird, daß sie mit depressiven Phänomenen verbunden ist (Forchetti et al., J. Neurochem. 38: 1336-1341, 1982). Wenn sie zentral in die Kerne, die für die Kontrolle von Emotion und Streß verantwortlich sind, injiziert wird, ruft SP eine hämodynamische pressorische Reaktion hervor, die dieses Peptid mit streßinduzierter Hypertension verbindet (Ku et al., Peptides; 19/4: 677-82, 1998). Außerdem kann der Anstieg sowohl der Herzfrequenz als auch des mittleren arteriellen Blutdrucks, hervorgerufen durch physischen Streß, bei Nagetieren durch zentral verabreichte NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten blockiert werden (Culman et al., J Phamacol Exp Ther 280/1: 238-46, 1997).

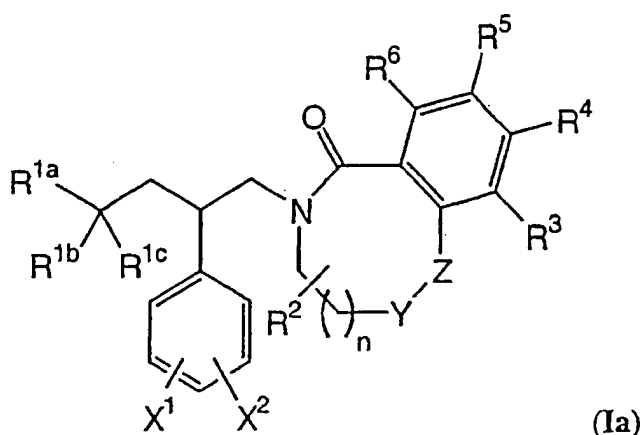
Tabelle 1. Neurokinin-Rezeptorantagonisten-Aktivität in Verhaltenstests in bezug auf Angst/Depression.

Autor	Cpd (Rezeptortyp)	Verhaltenstest	Ergebnis
Teixeira et al., Eur J Pharmacol 5; 311 (1): 7-14, 1996.	NK <sub>1</sub> -Agonisten & FK888 (NK <sub>1</sub> ) SR48968 (NK <sub>2</sub> )	erhöhtes Plus-Labyrinth	Agonisten-anxiogen Antagonisten-anxiolytisch
File Pharm Bio B 58 (3): 747-752, 1997.	CGP 49823 (NK <sub>1</sub> )	soziale Wechselwirkung	anxiolytisch
Vassout et al. Neuropeptides 26/S1: 38, 1994.	CGP 49823 (NK <sub>1</sub> )	sozialer Wechselwirkungstest erhöhtes PlusLabyrinth Zwangsschwimmtest (Depressionsmodell)	anxiolytisch inaktiv depressionshemmend (nur bei 30 mg/kg bid)
Stratton et al., Eur. J. Pharmacol. 250: R11 -12 1993.	GR100679 (NK <sub>2</sub> ) SR48968 (NK <sub>2</sub> )	Hell-Dunkel-Box	anxiolytisch
Walsh et al., Psychopharmacology 121: 186-191, 1995	GR159897 (NK <sub>2</sub> ) SR48968 (NK <sub>2</sub> )	Hell-Dunkel-Box Eindringling bei Krallenaffe	anxiolytisch anxiolytisch

## Beschreibung

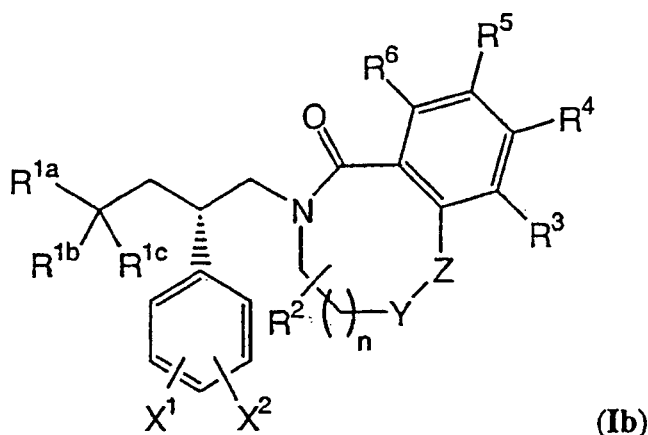
**[0005]** Diese Erfindung bezieht sich auf intern cyclisierte Benzamidverbindungen; auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten; sowie auf ihre Verwendungen und deren Herstellungsverfahren. Diese Verbindungen antagonisieren die pharmakologischen Wirkungen des Neurokinin-1-Rezeptors (NK<sub>1</sub>-Rezeptors). Diese Verbindungen sind nützlich, wann immer dieser Antagonismus gewünscht ist. Daher sind diese Verbindungen bei der Behandlung von diesen Krankheiten, in die die Substanz P verwickelt ist, wertvoll, beispielsweise bei der Behandlung von schwerwiegender depressiver Störung, schweren Angststörungen, Stresstörungen, schwerwiegender depressiver Störung mit Angst, Eßstörungen, bipolarer Störung, Substanzverwendungs-Störung, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimererkrankung, Krebs, Ödem, allergischem Schnupfen, Entzündung, Schmerz, gastrointestinaler Hypermotilität, Huntingtonerkrankung, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hypertonie, Migräne, Blasen-Hypermotilität oder Urticaria.

**[0006]** Folglich stellt die vorliegende Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bereit:



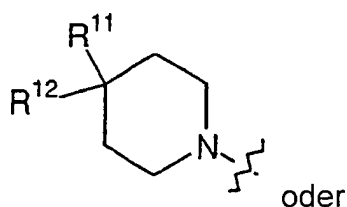
**[0007]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können eine Vielzahl von Chiralitätszentren besitzen, beispielsweise an -CH(Ph-X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>)- und an -CH(R<sup>2</sup>)-. Die vorliegende Erfindung deckt alle Isomere, Diastereoisomere und Gemische davon, die NK<sub>1</sub> antagonisieren, ab.

**[0008]** Die bevorzugte Konfiguration an -CH(Ph-X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>)- wird in Formel (Ib) hierin nachstehend gezeigt:

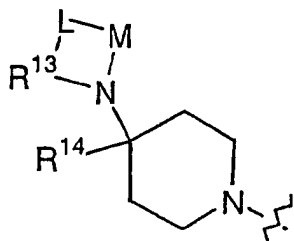


X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> sind unabhängig Wasserstoff oder Halogen, vorausgesetzt, daß mindestens eines von X<sup>1</sup> oder X<sup>2</sup> Halogen ist. Günstigerweise sind X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> beide Chlor. In einem bevorzugten Aspekt ist Ph-X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup> 3,4-Dichlorphenyl.

**[0009]** R<sup>1a</sup> ist H, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -OR<sup>9</sup>,

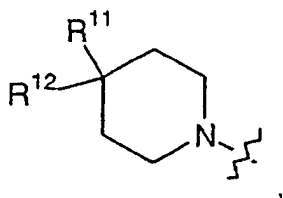


oder

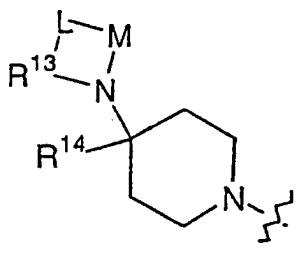


$R^{1b}$  und  $R^{1c}$  sind unabhängig H oder  $-OR^9$ , oder  $R^{1b}$  und  $R^{1c}$  sind zusammen  $=O$ ,  $=CH_2$  oder  $-OCH_2CH_2O-$ .

**[0010]** In einer Ausführungsform ist  $R^{1a}$  H,  $NR^9R^{10}$  oder  $-OR^9$ . In einer weiteren Ausführungsform ist  $R^{1a}$



ist  $R^{1b}$  H und ist  $R^{1c}$  H. Und in einer weiteren Ausführungsform ist  $R^{1a}$



ist  $R^{1b}$  H und ist  $R^{1c}$  H.

**[0011]**  $R^2$  ist H, Oxo,  $-OR^9$  oder  $-CH_3$ . In einer Ausführungsform ist  $R^2$   $-OR^9$  oder  $-CH^3$ .

**[0012]** Die Naphthylgruppe von Ia ist gegebenenfalls substituiertes Naphth-1-yl. Geeignete optionale Substituenten für die Naphth-1-ylgruppe umfassen Hydroxy; Cyano; Nitro; Trifluormethoxy; Trifluormethyl;  $C_{1-6}$ Alkylsulfonyl, beispielsweise Methylsulfonyl; Halogen, beispielsweise Chlor, Brom, Fluor oder Iod;  $C_{1-6}$ Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy oder Propoxy; Methylendioxy ( $-OCH_2O-$ );  $C_{1-6}$ Alkyl, beispielsweise Methyl oder Ethyl;  $C_{2-6}$ Alkenyl, beispielsweise Ethenyl, Prop-1-enyl oder Prop-2-enyl;  $C_{2-6}$ Alkynyl, beispielsweise Ethinyl; Carboxy,  $C_{1-6}$ Alkoxy-carbonyl, beispielsweise Methoxy-carbonyl; Carbamoyl;  $C_{1-6}$ Alkyl-carbamoyl, beispielsweise Methyl-carbamoyl oder Ethyl-carbamoyl; Di- $C_{1-6}$ Alkyl-carbamoyl, beispielsweise Di-methyl-carbamoyl;  $C_{1-6}$ Alkanoyl, beispielsweise Acetyl oder Propionyl;  $C_{1-6}$ Alkanoyl-amino, beispielsweise Acetyl-amino oder Propionyl-amino; Aminosulfonyl und  $C_{1-6}$ Alkyl, beispielsweise Methyl, substituiert durch einen der vorstehenden Substituenten.

**[0013]** Günstigerweise ist die Naphth-1-ylgruppe unsubstituiert oder durch bis zu drei Substituenten substituiert. Bevorzugte Substituenten für die Naphth-1-ylgruppe umfassen Cyano; Nitro;  $C_{1-6}$ Alkylsulfonyl, beispielsweise Methylsulfonyl; Halogen, beispielsweise Chlor, Brom, Fluor oder Iod;  $C_{1-6}$ Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy; Methylendioxy ( $-OCH_2O-$ );  $C_{1-6}$ Alkyl, beispielsweise Methyl oder Ethyl;  $C_{2-6}$ Alkenyl, beispielsweise Prop-2-enyl;  $C_{2-6}$ Alkynyl, beispielsweise Ethinyl; Carboxy, Carbamoyl;  $C_{1-6}$ Alkyl-carbamoyl, beispielsweise Methyl-carbamoyl; Di- $C_{1-6}$ Alkyl-carbamoyl, beispielsweise Dimethyl-carbamoyl;  $C_{1-6}$ Alkanoyl, beispielsweise Acetyl;  $C_{1-6}$ Alkanoyl-amino, beispielsweise Acetyl-amino; Aminosulfonyl und Cyano- $C_{1-6}$ alkyl, beispielsweise Cyanomethyl.

**[0014]** Stärker bevorzugte Substituenten für die Naphth-1-ylgruppe sind Cyano, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Fluor, Brom, Chlor, Iod, Nitro, Cyanomethyl, Carboxy, Carbamoyl, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Dimethylcarbamoyl, Methylsulfonyl, Aminosulfonyl, Prop-2-enyl, Acetyl und Acetylamino.

**[0015]** Insbesondere kann die Naphth-1-ylgruppe durch bis zu drei Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus Cyano, Methoxy, Ethyl, Fluor und Nitro.

**[0016]**  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  sind jeweils unabhängig ausgewählt aus H, Cyano, Nitro, Trifluormethoxy, Trifluormethyl,  $C_{1-6}$ Alkylsulfonyl, Halogen,  $-OR^9$ ,  $-OCH_2O-$ ,  $C_{1-6}$ Alkyl,  $C_{2-6}$ Alkenyl,  $C_{2-6}$ Alkinyl,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(=O)R^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^{10}$ , Aminosulfonyl und mit einem der vorstehenden Substituenten substituiertem  $C_{1-6}$ Alkyl, wobei mindestens einer von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H ist.

**[0017]** In einer Ausführungsform sind  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Nitro,  $-S(=O)C_{1-6}$ Alkyl, Halogen,  $-OR^9$ ,  $-OCH_2O-$ ,  $C_{1-6}$ Alkyl,  $C_{2-6}$ Alkenyl,  $C_{2-6}$ Alkinyl,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(=O)R^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^{10}$ , Aminosulfonyl und  $-C_{1-6}$ Alkylcyano ausgewählt; wobei mindestens einer von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H ist.

**[0018]** In einer weiteren Ausführungsform sind  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Fluor, Brom, Chlor, Iod, Nitro, Cyanomethyl, Carboxy, Carbamoyl, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Dimethylcarbamoyl, Methylsulfonyl, Aminosulfonyl, Prop-2-enyl, Acetyl und Acetylamino ausgewählt; wobei mindestens drei von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H sind. In einer weiteren Ausführungsform sind  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Methoxy, Ethyl, Fluor und Nitro ausgewählt; wobei mindestens zwei von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H sind.

**[0019]**  $R^{11}$  ist Phenyl, welches mindestens an der ortho-Position durch  $C_{1-6}$ Alkylthio,  $C_{1-6}$ Alkylsulfinyl,  $C_{1-6}$ Alkylsulfonyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl,  $C_{1-6}$ Alkansulfonamido,  $C_{1-6}$ Alkanoyl,  $C_{1-6}$ Alkoxy-carbonyl, Succinamido, Carbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl, Di- $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkoxy- $C_{1-6}$ alkylcarbamoyl, N-Methylcarbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkanoylamino, Ureido,  $C_{1-6}$ Ureido, Di- $C_{1-6}$ Alkylureido, Amino,  $C_{1-6}$ Alkylamino oder Di- $C_{1-6}$ Alkylamino substituiert ist.

**[0020]**  $R^{12}$  ist aus Wasserstoff, Hydroxy,  $C_{1-6}$ Alkoxy,  $C_{1-6}$ Alkanoyloxy,  $C_{1-6}$ Alkanoyl,  $C_{1-6}$ Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ Alkanoylamino,  $C_{1-6}$ Alkyl, Carbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl und Bis( $C_{1-6}$ alkyl)carbamoyl ausgewählt.

**[0021]**  $R^{13}$  ist  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

**[0022]**  $R^{14}$  ist Wasserstoff, Hydroxy,  $C_{1-6}$ Alkoxy,  $C_{1-6}$ Alkanoyloxy,  $C_{1-6}$ Alkanoyl,  $C_{1-6}$ Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-6}$ Alkanoylamino,  $C_{1-6}$ Alkyl, Carbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl oder Di- $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl.

**[0023]** M ist  $-C(=O)-$  oder  $-S(=O)_2-$ .

**[0024]** L ist  $-NH-$  oder  $-CH_2-$ .

**[0025]** Y und Z sind  $CH_2$  oder O, wobei Y nicht gleich Z ist.

**[0026]** n ist 0 oder 1.

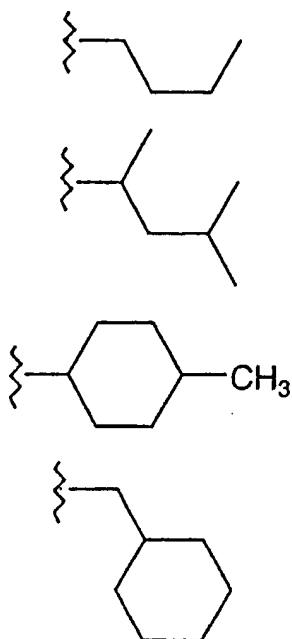
**[0027]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfaßt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel Ia umfaßt.

**[0028]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfaßt einen  $NK_1$ -Antagonisten der Formel Ia zur Verwendung bei der Behandlung von schwerwiegender depressiver Störung, schweren Angststörungen, Stressstörungen, schwerwiegender depressiver Störung mit Angst, Eßstörungen, bipolarer Störung, Substanzverwendungs-Störung, schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimererkrankung, Krebs, Ödem, allergischem Schnupfen, Entzündung, Schmerz, gastrointestinaler Hypermotilität, Huntingtonerkrankung, COPD, Hypertonie, Migräne, Blasen-Hypermotilität oder Urticaria.

**[0029]** Spezielle Verbindungen dieser Erfindung werden als Beispiele hierin nachstehend bereitgestellt.

**[0030]**  $C_{Y-Z}$ -Alkyl, wenn nicht anders angegeben, bedeutet eine Alkylkette, enthaltend eine minimale Gesamtanzahl an Kohlenstoffatomen Y und eine maximale Gesamtanzahl an Kohlenstoffatomen Z. Diese Alkyl-

ketten können verzweigt oder unverzweigt, cyclisch, acyclisch oder eine Kombination aus cyclisch und acyclisch sein. Beispielsweise würden die folgenden Substituenten in der allgemeinen Beschreibung „C<sub>4-7</sub>-Alkyl“ einbezogen:



Pharmazeutisch akzeptable Salze können aus der entsprechenden Säure in konventioneller Weise hergestellt werden. Nicht pharmazeutisch akzeptable Salze können als Zwischenprodukte nützlich sein und sind als solche ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung.

**[0031]** Das Symbol „=O“ bedeutet ein doppelt gebundener Sauerstoff, und wenn dieses Symbol, gebunden an einen Kohlenstoff, verwendet wird, bildet er eine Carbonylgruppe.

**[0032]** Einige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Salze mit verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen bilden, und solche Salze liegen ebenfalls im Umfang dieser Erfindung. Beispiele solcher Säureadditionssalze umfassen Acetat, Adipat, Ascorbat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Camphorat, Camphersulfonat, Citrat, Cyclohexylsulfamat, Ethansulfonat, Fumarat, Glutamat, Glycolat, Hemisulfat, 2-Hydroxyethylsulfonat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydroxymaleat, Lactat, Malst, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nitrat, Oxalat, Pamoat, Persulfat, Phenylacetat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Chinat, Salicylat, Stearat, Succinat, Sulfamat, Sulfanilat, Sulfat, Tartrat, Tosylat (p-Toluolsulfonat) und Undecanoat. Basensalze umfassen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie Natrium-, Lithium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Aluminium-, Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, wie Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin, und Salze mit Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, Ornithin usw. Ebenso können basische Stickstoff-enthaltende Gruppen mit Mitteln wie: Niederalkylhalogeniden, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylhalogeniden; Dialkylsulfaten, wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl-, Diamylsulfaten; langkettigen Halogeniden, wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylhalogeniden; Aralkylhalogeniden, wie Benzylbromid und anderen quaternisiert sein. Nicht-toxische physiologisch akzeptable Salze sind bevorzugt, obwohl andere Salze ebenso nützlich sind, wie bei der Isolierung oder Reinigung des Produktes.

**[0033]** Die Salze können durch konventionelle Mittel gebildet werden, wie durch Umsetzen der freien Basenform des Produktes mit einem oder mehreren Äquivalenten der geeigneten Säure in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, wie Wasser, das im Vakuum entfernt wird, oder durch Gefriertrocknen oder durch Austauschen der Anionen eines existierenden Salzes gegen ein anderes Anion an einem geeigneten Ionenaustauscharz.

**[0034]** Um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon für die therapeutische Behandlung (einschließlich prophylaktischer Behandlung) von Säugern, einschließlich Menschen, zu verwenden, wird diese gewöhnlich gemäß pharmazeutischer Standardpraxis als eine pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

**[0035]** Daher stellt die vorliegende Erfindung in einem anderen Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung

zung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfaßt.

**[0036]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können in üblicher Weise für den Krankheitszustand, der behandelt werden soll, verabreicht werden, beispielsweise durch orale, topische, parenterale, bukkale, nasale, vaginale oder rektale Verabreichung oder durch Inhalation oder Insufflation. Für diese Zwecke können die Verbindungen dieser Erfindung mittels in der Technik bekannter Mittel in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Cremes, Salben, Gelen, Nasensprays, Zäpfchen, fein verteilten Pulvern oder Aerosolen oder Verneblern zur Inhalation, und zur parenteralen Verwendung (einschließlich intravenös, intramuskulär oder Infusion) sterilen wässrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen oder sterilen Emulsionen formuliert werden.

**[0037]** Zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann die pharmazeutische Zusammensetzung dieser Erfindung ebenso ein oder mehrere pharmakologische Mittel, die bei der Behandlung eines oder mehrerer hierin einbezogener Krankheitszustände nützlich sind, enthalten oder damit co-verabreicht (gleichzeitig oder nacheinander) werden.

**[0038]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung werden normalerweise so an Menschen verabreicht, daß beispielsweise eine tägliche Dosis von 0,01 bis 25 mg/kg Körpergewicht (und bevorzugt 0,1 bis 5 mg/kg Körpergewicht) erhalten wird. Diese tägliche Dosis kann gegebenenfalls in geteilten Dosen verabreicht werden, wobei die genaue Verbindungs- und Dosismenge, die erhalten wird, und der Verabreichungsweg vom Gewicht, Alter und Geschlecht des zu behandelnden Patienten und der speziellen Erkrankung abhängig sind.

**[0039]** Typische Einheitsdosierungsformen werden etwa 1 mg bis 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthalten. Beispielsweise kann eine Tablette oder Kapsel für die orale Verabreichung geeigneterweise bis zu 250 mg (und typischerweise 5 bis 100 mg) einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon enthalten. In einem weiteren Beispiel kann für die Verabreichung durch Inhalation eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon in einer täglichen Dosis in dem Bereich von 5 bis 100 mg, in einer einzelnen Dosis oder geteilt in zwei bis vier Tagesdosen, verabreicht werden. In einem weiteren Beispiel kann zur Verabreichung durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion oder Infusion eine sterile Lösung oder Suspension, enthaltend bis zu 10 Gew.-% (und typischerweise 5 Gew.-%) einer Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, verwendet werden.

**[0040]** Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bereit.

**[0041]** In noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung eines Krankheitszustandes bereit, wobei der Antagonismus des NK<sub>1</sub>-Rezeptors von Vorteil ist. Die vorliegende Erfindung stellt ebenso die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei einem Krankheitszustand bereit, wobei der Antagonismus des NK<sub>1</sub>-Rezeptors von Vorteil ist.

**[0042]** Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch akzeptable Salze können durch Verfahren, wie hierin beschrieben und hierin veranschaulicht, und durch dazu ähnliche Verfahren und durch in der Chemie bekannte Verfahren hergestellt werden. Wenn sie nicht kommerziell erhältlich sind, können die Ausgangsmaterialien für diese Verfahren durch Verfahrensweisen, die aus der Chemie ausgewählt sind, unter Verwendung von Techniken, die der Synthese von bekannten Verbindungen ähneln oder analog dazu sind, hergestellt werden.

**[0043]** Es ist in der Technik allgemein bekannt, wie optisch aktive Formen hergestellt werden (beispielsweise durch Trennung der racemischen Form oder durch Synthese von optisch aktiven Ausgangsmaterialien) und wie die NK<sub>1</sub>-Antagonisteneigenschaften durch die in der Technik bekannten und die nachstehend beschriebenen Standardtests bestimmt werden.

**[0044]** Einige einzelne Verbindungen innerhalb des Umfangs dieser Erfindung können Doppelbindungen enthalten. Darstellungen von Doppelbindungen in dieser Erfindung sollen sowohl das E- als auch das Z-Isomer der Doppelbindung umfassen. Ferner können einige Spezies innerhalb des Umfangs dieser Erfindung ein oder

mehrere asymmetrische Zentren enthalten. Diese Erfindung umfaßt die Verwendung irgendeines der optisch reinen Stereoisomere sowie irgendeine Kombination von Stereoisomeren.

**[0045]** Die folgenden biologischen Testverfahren, die Daten und Beispiele dienen zur Veranschaulichung und weiteren Beschreibung der Erfindung.

**[0046]** Der Nutzen einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon (hierin nachstehend gemeinsam als eine „Verbindung“ bezeichnet) kann durch Standardtests und klinische Studien, einschließlich den in den nachstehenden Veröffentlichungen beschriebenen, veranschaulicht werden.

#### SP-Rezeptorbindungsassay (Test A)

**[0047]** Die Fähigkeit einer Verbindung der Erfindung die Bindung von SP an den NK<sub>1</sub>-Rezeptor zu antagonisieren, kann unter Verwendung eines Assays unter Verwendung des menschlichen NK<sub>1</sub>-Rezeptors, exprimiert in Maus-Erythroleukämie-Zellen (MEL-Zellen), veranschaulicht werden. Der menschliche NK<sub>1</sub>-Rezeptor wurde, wie in: B. Hopkins, et al. „Isolation and characterization of the human lung NK<sub>1</sub> receptor cDNA“ Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991, 180, 1110-1117 beschrieben, isoliert und charakterisiert; und der NK<sub>1</sub>-Rezeptor wurde in Maus-Erythroleukämie-Zellen (MEL-Zellen) unter Verwendung einer Verfahrensweise, ähnlich zu der im Test B nachstehend beschriebenen, exprimiert.

#### Neurokinin A-(NKA-)Rezeptorbindungsassay (Test B)

**[0048]** Die Fähigkeit einer Verbindung der Erfindung die Bindung eines NKA an den NK<sub>2</sub>-Rezeptor zu antagonisieren, kann unter Verwendung eines Assays unter Verwendung des menschlichen NK<sub>2</sub>-Rezeptors, exprimiert in Maus-Erythroleukämie-Zellen (MEL-Zellen), wie in: Aharony, D., et al. „Isolation and Pharmacological Characterization of a Hampster Neurokinin A Receptor cDNA“ Molecular Pharmacology, 1994, 45, 9-19 beschrieben, veranschaulicht werden.

**[0049]** Die Selektivität einer Verbindung für das Binden an den NK<sub>1</sub>- und den NK<sub>2</sub>-Rezeptor kann gezeigt werden, indem sein Binden an andere Rezeptoren unter Verwendung von Standardassays, beispielsweise unter Verwendung eines tritierten Derivats von NKB in einem für NK<sub>3</sub>-Rezeptoren selektiven Gewebepreparat, bestimmt wird. Im allgemeinen zeigten die getesteten Verbindungen der Erfindung eine statistisch signifikante Bindungsaktivität in Test A und Test B mit einem K<sub>i</sub> von 1 mM oder wesentlich weniger, der typischerweise gemessen wird.

#### Kaninchenlungenarterie: NK<sub>1</sub>-in-vitro-Funktionsassay (Test C)

**[0050]** Die Fähigkeit einer Verbindung der Erfindung die Wirkung des Agonisten Ac[Arg<sup>6</sup>, Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] Substanz P (6-11), ASMSP, in Lungengewebe zu antagonisieren, kann wie folgt dargestellt werden.

**[0051]** Männliche weiße Neuseeland-Kaninchen wurden mittels i.v.-Injektion in die Ohrvene mit 60 mg/kg Nembutal (50 mg/ml) euthanisiert. Vor dem Nembutal wurde Heparin (1000 Einheiten/ml) bei 0,0025 ml/kg zur Hemmung der Blutgerinnung in die Vene injiziert. Die Brusthöhle wurde von der Oberseite des Brustkorbes bis zum Brustbein geöffnet, und das Herz, die Lungen und ein Teil der Luftröhre wurden entfernt. Die Lungenarterien wurden von dem Rest des Gewebes isoliert und für den Erhalt von Paaren halbiert.

**[0052]** Die Segmente wurden zwischen Edelstahlbügel gehangen, so daß nichts der Gefäßinnenhaut entfernt wurde, und in wasserummantelte Gewebebäder (37,0 °C), enthaltend physiologische Salzlösung der folgenden Zusammensetzung (mM): NaCl, 118,0; KCl, 4,7; CaCl<sub>2</sub>, 1,8; MgCl<sub>2</sub>, 0,54; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0; NaHCO<sub>3</sub>, 25,0; Glucose, 11,0; Indomethacin, 0,005 (um Cyclooxygenase zu inhibieren) und dl-Propranolol, 0,001 (um (β-Rezeptoren zu blockieren), gegeben; kontinuierlich mit 95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub> begast. Die Reaktionen wurden auf einem Grass-Polygraphen mittels Grass FT-03-Transducern gemessen.

**[0053]** Die anfängliche Spannung, die auf jedes Gewebe angewandt wurde, betrug 2 Gramm, die während des 1,0stündigen Äquilibrationszeitraums gehalten wurde. Die Gewebe wurden mit der physiologischen Salzlösung in 15-Minuten-Intervallen gewaschen. Bei der 30- und 45-Minuten-Wäsche wurden die folgenden Behandlungen zugefügt: 1 × 10<sup>-6</sup> M Thiorphan (um E.C.3.4.24.11 zu blockieren), 3 × 10<sup>-8</sup> M (S)-N-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamid (um NK<sub>2</sub>-Rezeptoren zu blockieren), und die Konzentration der Verbindung wurde getestet. Am Ende der 1,0stündigen Äquilibrierung wurde 3 × 10<sup>-6</sup> M Phenylephrinhydrochlorid für 1,0 h zugegeben. Am Ende der 1,0 h wurde eine Dosis-Relaxati-



onskurve in bezug auf ASMSP erstellt. Jedes Gewebe wurde einzeln behandelt und wurde als fertig betrachtet, wenn es für 2 aufeinanderfolgende Dosen nicht relaxierte. War ein Gewebe fertig, wurden  $1 \times 10^{-3}$  M Papaverin für eine maximale Relaxation zugegeben.

**[0054]** Die prozentuale Inhibierung wurde bestimmt, wenn eine Testverbindung eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Verringerung der Gesamtrelexation erzeugte, die unter Verwendung der Gesamtrelexation des Papaverins als 100 % berechnet wurde. Die Leistungsfähigkeiten der Verbindungen wurden bestimmt, indem die scheinbaren Dissoziationskonstanten ( $K_B$ ) für jede getestete Konzentration berechnet wurden, die unter Verwendung der Standardgleichung:

$$KB = [Antagonist]/(Dosiervverhältnis - 1)$$

getestet wurde, wo Dosiervverhältnis =  $\text{antilog}[(\text{Agonist} - \log \text{molar } EC_{50} \text{ ohne Verbindung}) - (-\log \text{molar } EC_{50} \text{ mit Verbindung})]$ . Die  $K_B$ -Werte können in die negativen Logarithmen umgewandelt und als  $-\log \text{molar } KB$  (d. h.  $pK_B$ ) ausgedrückt werden. Für diese Bewertung setzen vollständige Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Agonisten, erhalten in Gegenwart und Abwesenheit der getesteten Verbindung, paarweise angeordnete Lungenarterienringe ein. Die Leistungsfähigkeit des Agonisten wird bei 50 % seiner eigenen maximalen Relaxation in jeder Kurve bestimmt. Die  $EC_{50}$ -Werte werden in negative Logarithmen umgewandelt und als  $-\log \text{molar } EC_{50}$  ausgedrückt.

#### NK<sub>2</sub>-in-vitro-Funktionsassay (Test D)

**[0055]** Die Fähigkeit einer Verbindung der Erfindung die Wirkung des Agonisten [ $\beta$ -ala8] NKA (4-10), BANK, in Lungengewebe zu antagonisieren, kann wie folgt dargestellt werden.

**[0056]** Männliche weiße Neuseeland-Kaninchen wurden mittels i.v.-Injektion in die Ohrvene mit 60 mg/kg Nembutal (50 mg/ml) euthanisiert. Vor dem Nembutal wurde Heparin (1000 Einheiten/ml) bei 0,0025 ml/kg zur Hemmung der Blutgerinnung in die Vene injiziert. Die Brusthöhle wurde von der Oberseite des Brustkorbes bis zum Brustbein geöffnet, und ein kleiner Schnitt wurde in das Herz gemacht, so daß die linke und rechte Lungenarterie mit einem Polyethylenschlauch (PE260 beziehungsweise PE190) kanüliert werden konnte. Die Lungenarterien wurden von dem Rest der Gewebe isoliert, dann über eine Gefäßinnenhautoberfläche gerieben, um die Gefäßinnenhaut zu entfernen und für den Erhalt von Paaren halbiert. Die Segmente wurden zwischen zwei Edelstahlbügel gehalten und in wasserummantelte Gewebebäder (37,0 °C), enthaltend physiologische Salzlösung der folgenden Zusammensetzung (mM): NaCl, 118,0; KCl, 4,7; CaCl<sub>2</sub>, 1,8; MgCl<sub>2</sub>, 0,54; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0; NaHCO<sub>3</sub>, 25,0; Glucose, 11,0 und Indomethacin, 0,005 (um Cyclooxygenase zu inhibieren), gegeben; kontinuierlich mit 95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub> begast. Die Reaktionen wurden auf einem Grass-Polygraphen mittels Grass FT-03-Transducern gemessen.

**[0057]** Die anfängliche Spannung, die auf jedes Gewebe angewandt würde, betrug 2 g, die während des 45minütigen Äquibrierungszeitraums gehalten wurde. Die Gewebe wurden mit der physiologischen Salzlösung in 15-Minuten-Intervallen gewaschen. Nach dem 45minütigen Äquibrierungszeitraum wurden  $3 \times 10^{-2}$  M KCl für 60 min zugegeben, um die Lebensfähigkeit der Gewebe zu untersuchen. Die Gewebe wurden dann gründlich für 30 min gewaschen. Die Konzentration der zu testenden Verbindung wurde dann für 30 min zugeführt. Am Ende der 30 min wurde eine kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve in bezug auf BANK aufgestellt. Jedes Gewebe wurde einzeln behandelt und als fertig betrachtet, wenn es sich bei 2 aufeinanderfolgenden Dosen nicht zusammenzog. War ein Gewebe fertig, wurden  $3 \times 10^{-2}$  M BaCl<sub>2</sub> für eine maximale Kontraktion zugegeben.

**[0058]** Die prozentuale Inhibierung wurde bestimmt, wenn eine getestete Verbindung eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Verringerung der Gesamtkontraktion erzeugte, die unter Verwendung der Gesamtkontraktion des BaCl<sub>2</sub> als 100 % berechnet wurde. Die Leistungsfähigkeiten der Verbindungen wurden bestimmt, indem die scheinbaren Dissoziationskonstanten ( $K_B$ ) für jede Konzentration berechnet wurden, die unter Verwendung der Standardgleichung:

$$KB = [Antagonist]/(Dosiervverhältnis - 1)$$

getestet wurde, wo Dosiervverhältnis =  $\text{antilog}[(\text{Agonist} - \log \text{molar } EC_{50} \text{ ohne Verbindung}) - (-\log \text{molar } EC_{50} \text{ mit Verbindung})]$ . Die  $K_B$ -Werte können in negative Logarithmen umgewandelt und als  $-\log \text{molar } KB$  (d. h.  $pK_B$ ) ausgedrückt werden. Für diese Bewertung setzen vollständige Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Agonisten, erhalten in Gegenwart und Abwesenheit der getesteten Verbindung, paarweise angeordnete Lungenarte-

rienringe ein. Die Leistungsfähigkeit des Agonisten wird bei 50 % seiner eigenen maximalen Relaxation in jeder Kurve bestimmt. Die EC<sub>50</sub>-Werte werden in negative Logarithmen umgewandelt und als -log molar EC<sub>50</sub> ausgedrückt.

#### NK<sub>1</sub>- und NK<sub>2</sub>-in-vivo-Funktionsassay (Test E)

**[0059]** Die Wirkung einer Verbindung als ein Antagonist von NK<sub>1</sub>- und/oder NK<sub>2</sub>-Rezeptoren kann ebenso in vivo bei Versuchstieren gezeigt werden, wie in: Buckner et al. „Differential Blockade by Tachykinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub> Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig." J. Pharm. Exp. Ther., 1993, Bd. 267(3), S. 1168 – 1175 beschrieben. Der Assay wurde wie folgt durchgeführt.

**[0060]** Die Verbindungen wurden bei anästhesierten Meerschweinchen, die i.v. mit Indomethacin (10 mg/kg, 20 min), Propranolol (0,5 mg/kg, 15 min) und Thiorphan (10 mg/kg, 10 min) vorbehandelt wurden, getestet.

**[0061]** Die Antagonisten oder Vehikel wurden i.v. und oral 30 bzw. 120 min vor der Erhöhung der Agonistenkonzentrationen verabreicht. Die in diesen Untersuchungen verwendeten Agonisten waren ASMSP (Ac-[Arg<sup>6</sup>,Sar<sup>9</sup>,Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>]-SP(6-11)) und BANK (β-ala-8 NKA4-10).

**[0062]** Bei i.v. Verabreichung ist ASMSP für NK<sub>1</sub>-Rezeptoren selektiv und BANK ist für NK<sub>2</sub>-Rezeptoren selektiv. Eine maximale Reaktion wird als Null-Konduktanz (G<sub>L</sub>, 1/Rp) definiert. Die ED<sub>50</sub>-Werte werden berechnet (die Dosis des Agonisten führt zu einer Verringerung von G<sub>L</sub> auf 50 % der Grundlinie) und in den negativen Logarithmus (-logED<sub>50</sub>) umgewandelt. Die ED<sub>50</sub>-Werte, erhalten in Gegenwart (P) und Abwesenheit (A) des Antagonisten, werden verwendet, um ein Dosiervhältnis (P/A), ein Ausdruck der Leistungsfähigkeit, zu berechnen. Die Daten werden als Mittel ± SEM ausgedrückt und statistische Unterschiede wurden unter Verwendung von ANOVA/Tukey-Kramer und des t-Tests bestimmt, wobei p < 0,05 als statistisch signifikant betrachtet wird.

**[0063]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen eine ausgeprägte Aktivität in den vorstehenden Tests und werden bei der Behandlung dieser Erkrankungen, in die der NK<sub>1</sub>- und/oder NK<sub>2</sub>-Rezeptor verwickelt ist, beispielsweise bei der Behandlung von Asthma und verwandten Zuständen, als nützlich befunden.

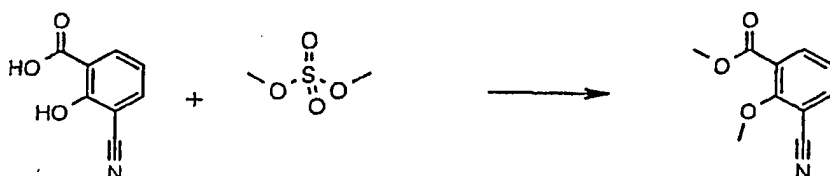
#### Beispiele

**[0064]** Die Erfindung wird nun durch die folgenden nicht einschränkten Beispiele veranschaulicht, in denen, sofern nicht anders angegeben:

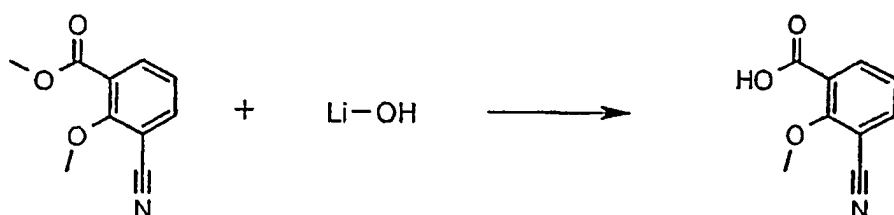
- (i) Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben sind; sofern nicht anders angegeben, Operationen bei Raum- oder Umgebungstemperatur durchgeführt wurden, das heißt, bei einer Temperatur in dem Bereich von 18-25 °C;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat oder wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurden; die Eindampfung eines Lösungsmittels unter Verwendung eines Rotationsverdampfers unter reduziertem Druck (600-4000 Pascal; 4,5-30 mmHg) mit einer Badtemperatur von bis zu 60 °C durchgeführt wurde;
- (iii) Chromatographie Flashchromatographie auf Kieselgel bedeutet; Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelplatten durchgeführt wurde;
- (iv) auf die Reaktionsabläufe im allgemeinen DC oder HPLC folgte und die Reaktionszeiten nur zur Illustration angegeben werden;
- (v) die Schmelzpunkte nicht korrigiert sind und (Zers.) Zersetzung angibt;
- (vi) die Endprodukte zufriedenstellende protonenkernelmagnetische Resonanz-Spektren (Protonen-NMR-Spektren) aufweisen;
- (vii) wenn erhalten, die NMR-Daten in Form von Delta-Werten für hauptsächlich diagnostische Protonen, angegeben in Teilen pro Million (ppm), in bezug auf Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard, bestimmt bei 300 MHz unter Verwendung von deuteriertem Chloroform (CDCl<sub>3</sub>) als Lösungsmittel, vorliegen; konventionelle Abkürzungen für die Signalfom verwendet werden; für AB-Spektren die direkt beobachteten Verschiebungen angezeigt werden; die Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben sind; Ar ein aromatisches Proton bezeichnet, wenn eine solche Zuordnung erfolgt;
- (viii) reduzierte Drücke als absolute Drücke in Pascal (Pa) angegeben werden; erhöhte Drücke als Überdrücke in bar angegeben werden;
- (ix) nicht-wässrige Reaktionen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt werden;
- (x) die Lösungsmittelverhältnisse in Volumen : Volumen (V/V) angegeben werden und
- (xi) Massenspektren (MS) unter Verwendung eines automatisierten Systems mit chemischer Ionisation bei

Atmosphärendruck (APCI) durchgeführt werden. Im allgemeinen wurden nur Spektren, wo Molekülionen beobachtet wurden, angegeben. Das Hauption mit der geringsten Masse wurde in bezug auf Moleküle angegeben, wo Isotopenspaltung zu multiplen Massenpeaks führt (beispielsweise wenn Chlor vorliegt).

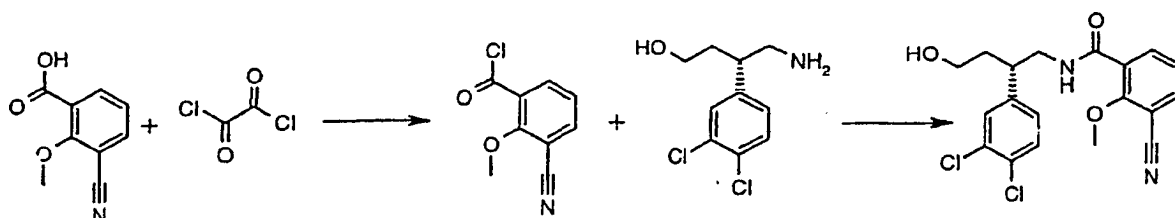
**[0065]** Begriffe und Abkürzungen: Lösungsmittelgemischzusammensetzungen sind als Prozentsätze in bezug auf das Volumen oder als Volumenverhältnisse angegeben. Wenn die NMR-Spektren komplex sind, wird nur von diagnostischen Signalen berichtet. DCM, Methylenchlorid, DMF; N,N-Dimethylformamid, Et<sub>2</sub>O; Diethylether, EtOAc; Ethylacetat, HOAc; Essigsäure, iPrOH; Isopropanol, h; Stunde(n), min; Minuten, NMR: kernmagnetische Resonanz, MeOH; Methanol, RT; Raumtemperatur, ges.; gesättigt, THF; Tetrahydrofuran.



**[0066]** Methyl-3-cyano-2-methoxybenzoat. Ein gerührtes Gemisch aus 3-Cyano-2-hydroxybenzoesäure (hergestellt wie in DE 2749518 beschrieben) (2,94 g, 18,1 mmol), Dimethylsulfat (9,11 g, 72,2 mmol), Kaliumcarbonat (9,98 g, 72,2 mmol) und Aceton (40 ml) wurde unter Rückfluß für 2,5 h erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde durch ein Pad aus Celite® filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat im Vakuum entfernt, wodurch ein hellgelber Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff, gelöst in EtOAc, wurde mit verdünnter HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen; getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Chromatographie des hellgelben Feststoffes durch eine 10-g-Mega-Bond-Elut®-Säule unter Verwendung von DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff; 3,28 g (95 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04-8,06 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). MS APCI, m/z = 192 (M + 1).

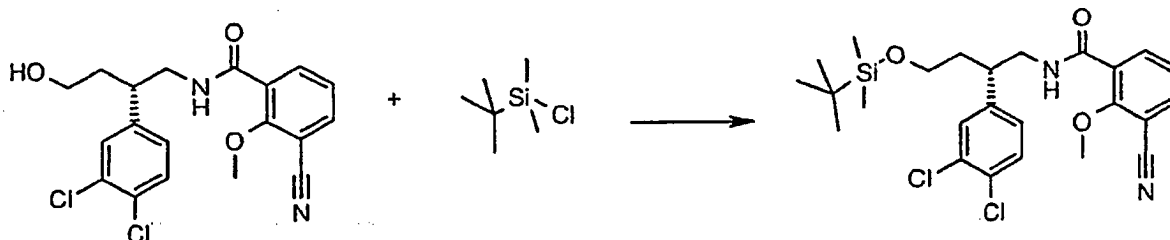


**[0067]** 3-Cyano-2-methoxybenzoesäure. Eine gerührte Lösung aus Methyl-3-cyano-2-methoxybenzoat (3,28 g, 17,2 mmol), Lithiumhydroxidhydrat (1,08 g, 25,8 mmol) in einem Gemisch aus THF (20 ml), Wasser (8 ml) und MeOH (8 ml) wurde schnell auf schwachen Rückfluß für 5 min erhitzt und bei Umgebungstemperatur für weitere 10 min gerührt. Das Gemisch wurde dann in Wasser (30 ml) und ges. NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O (50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf pH 2 mit 1N HCl angesäuert, und der resultierende weiße Niederschlag wurde mit EtOAc (60 ml) extrahiert. Das EtOAc-Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Feststoff wurde zweimal mit MeOH (15 ml) und Toluol (30 ml) behandelt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, wodurch die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurde; 2,89 g (95 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48 (br. s, 1H), 7,98-8,03 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 3,96 (s, 3H).

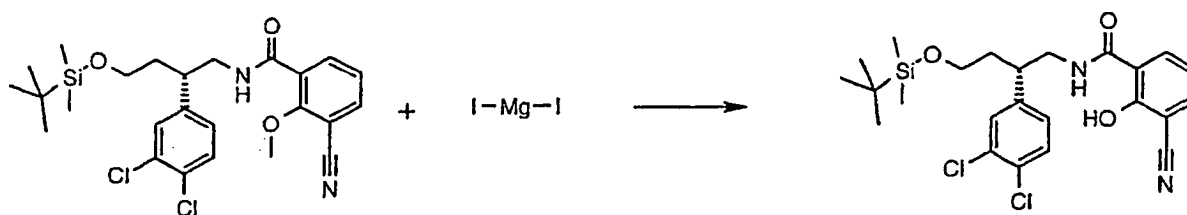


**[0068]** N-[2-(S)-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-methoxybenzamid. Eine gerührte Suspension aus 3-Cyano-2-methoxybenzoesäure (2,9 g, 16,3 mmol) und Oxalylchlorid (2,5 g, 19,5 mmol) in DOM (25 ml) wurde mit DMF (10 µl) behandelt und Blasenbildung war zu beobachten. Die Suspension wurde nach 1 h zu einer klaren Lösung. Nach 90 min wurde das Lösungsmittel eingedampft, wodurch ein gebrochen-weißer Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in 15 ml DCM gelöst, auf 0 °C abgekühlt, und eine Suspension aus 2-(S)-3,4-(Dichlorphenyl)-4-hydroxybutanamin (S. C. Miller; WO 9410146) (4,2 g, 17,9 mmol) und 10 ml DOM wurde in 1 Teil zugegeben. 1N NaOH-Lösung (25 ml) wurde dann zugegeben und die Lösung schnell für 30

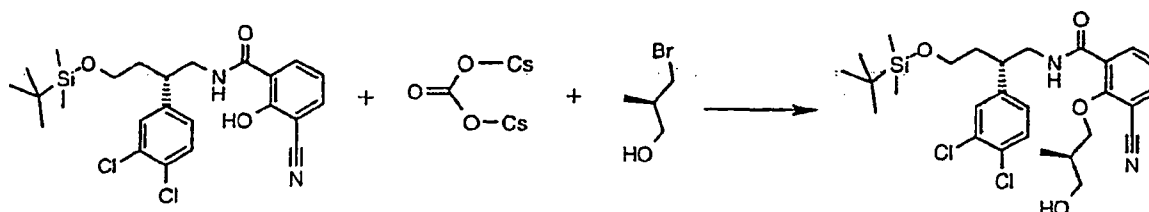
min gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Das EtOAc-Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch ein hellgelbes viskoses Öl erhalten wurde. Die Chromatographie mit DCM und 2 %, 4 %, 6 % MeOH in DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen hellgelben Ölschaum, der unter Hochvakuum getrocknet wurde; 6,5 g (quantitativ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,43 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,53 (m, 6H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H). MS APCI,  $m/z$  = 393 ( $M + 1$ ).



**[0069]** N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-methoxybenzamid. Zu einer gerührten Lösung aus N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-methoxybenzamid (6,5 g, 16,7 mmol) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (3,78 g, 25 mmol) in DCM (30 ml) wurden 4-(Dimethylamino)pyridin (0,1 g, 0,8 mmol) und Triethylamin (2,7 g, 26,7 mmol) zugegeben. Nach ~2 min konnte eine Trübung über dem Lösungsmittel beobachtet werden, und 15 ml weiteres DCM wurden zugegeben, um das Rühren zu unterstützen. Die Lösung wurde über das Wochenende gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Trenntrichter gegossen, mit Wasser, DCM und 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt. Die gesammelte DCM-Schicht wurde mit 1M HOAc (50 ml), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch ein hellgelbes klares Öl erhalten wurde. Die Chromatographie mit DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl, 8,2 g (97 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,49 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,10-3,58 (m, 7H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 507 ( $M + 1$ ).



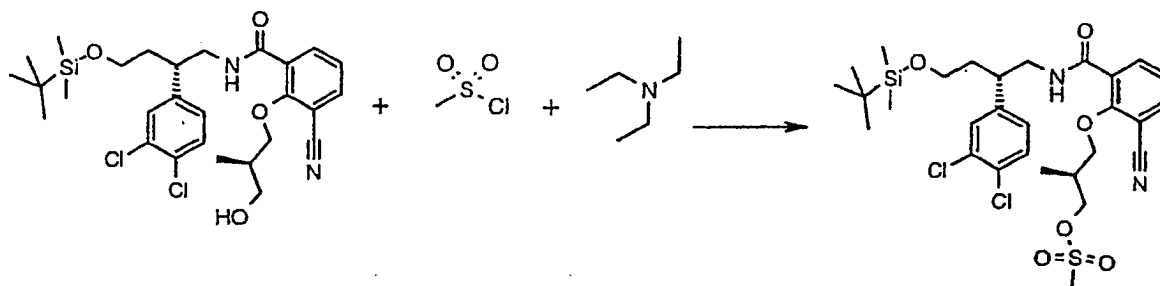
**[0070]** N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-hydroxybenzamid. Magnesiumiodidetherat wurde aus Magnesiummetall (1,02 g, 41 mmol) und Iod (5,3 g, 21 mmol) in Ether hergestellt und über eine Kanüle zu N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-methoxybenzamid (8,2 g, 16,2 mmol), gelöst in 20 ml trockenem Benzol, zugegeben. Während der Zugabe wurde die Lösung nach und nach gelber. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 5 h erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 50 ml ~1 M HOAc gequenchet. DCM wurde zugegeben, und das Gemisch wurde in einen Trenntrichter übertragen. Die abgetrennte DCM-Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch ein sehr hellgelber Feststoff erhalten wurde. Die Chromatographie mit DCM und 2 % MeOH in DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff, 7,02 g (88 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14,18 (s, 1H), 9,28 (t, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,20-3,65 (m, 6H), 2,58 (br, s, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 493 ( $M + 1$ ).



**[0071]** N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-hydroxy-2-(R)-methylpropoxy)benzamid. Ein gerührtes Gemisch aus Cäsiumcarbonat (5,08 g, 15,6 mmol), N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-hydroxybenzamid (5,90 g, 12,0 mmol) und 5 ml trockenem DMF wurde bei 65 °C für 15 min erhitzt, und (R)-(-)-3-Brom-2-methyl-1-propanol (4,04 g, 26,4 mmol)

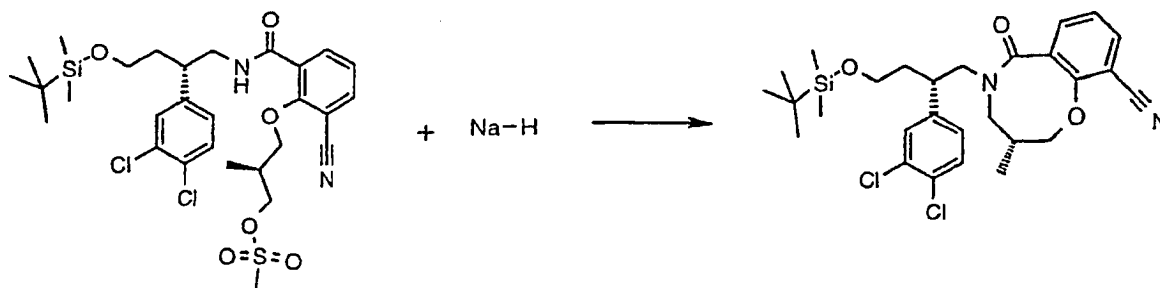
wurde tropfenweise über 5 min zugegeben. Das Ölbad wurde auf 110 °C erhöht und das Gemisch über Nacht gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde in 1 l Wasser, enthaltend 50 ml ges. NaCl, gegossen und mit 250-ml- und 200-ml-Teilen DCM extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 500 ml Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde unter Verwendung von 25 %, 35 % und 50 % EtOAc/Hexan als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 2,90 g (49 % rückgewonnenes Ausgangsmaterial) und 2,67 g (40 %) der Titelverbindung erhalten wurden.

**[0072]** Die vorstehende Reaktion, zweimal bei nacheinander rückgewonnenem Ausgangsmaterial wiederholt, ergab 1,06 g (32 %) und 0,61 g (31 %) weitere Titelverbindung. Die Gesamtausbeute betrug 4,34 g (64 %) eines weißen Feststoffs.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 4,02-4,14 (m, 2H), 3,39-3,88 (m, 6H), 3,11-3,21 (m, 1H), 2,19 2,22 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 0,94-1,05 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)



**[0073]**

N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-methylsulfonyloxy-2-(R)-methylpropoxy)benzamid. Zu einer gerührten, gekühlten (Eisbad, 0 °C) Lösung aus N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-hydroxy-2-(R)-methylpropoxy)benzamid (4,64 g, 8,2 mmol) und Triethylamin (1,74 ml, 12,5 mmol) in 72 ml DOM wurde Methansulfonylchlorid (0,71 ml, 9,2 mmol) tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Das Gemisch wurde in dem Eisbad gerührt und konnte sich über Nacht auf RT erwärmen. Nach 60 h wurde das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und DOM geteilt, die Schichten getrennt und die organische Schicht zweimal mit verdünnten HCl- und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Teilen gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Chromatographie mit 8:2, 4:6 und 1:9 Hexan :  $\text{Et}_2\text{O}$  und 7:3 DCM :  $\text{Et}_2\text{O}$  als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als farblosen Gummi, 5,02 g (95 %). MS APCI,  $m/z$  = 643 ( $M + 1$ ).

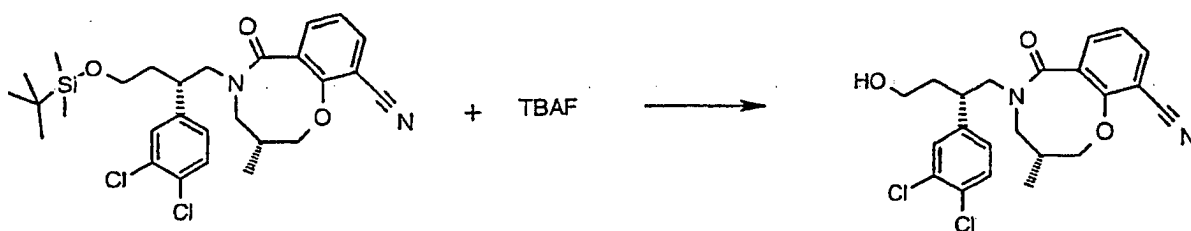


**[0074]**

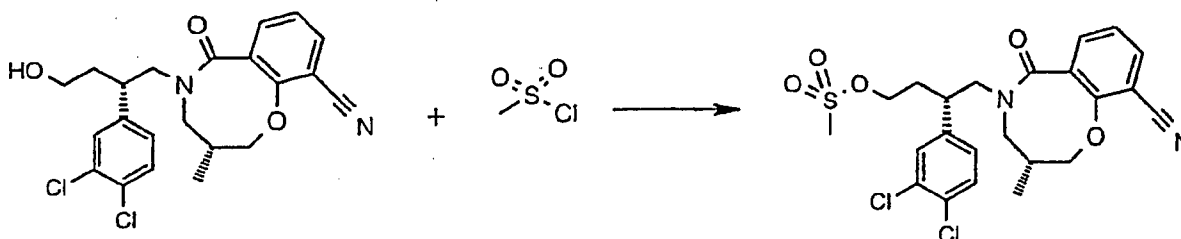
5-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Eine Lösung aus N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-methylsulfonyloxy-2-(R)-methylpropoxy)benzamid (5,02 g, 7,8 mmol) in DMF (100 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Aufschlämmung aus 60 % NaH (0,33 g, 8,2 mmol) in DMF (50 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde in ein Ölbad bei 65 °C gegeben und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit DCM, Wasser und ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelt, 10 min gerührt und die Schichten getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Chromatographie mit 8 : 2, 7:3 und 1:1 Hexan :  $\text{Et}_2\text{O}$  als Elutionsmittel ergab 1,0 g (23 %) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (bd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,33-4,66 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,13-3,63 (m, 6H), 1,76-2,14 (m, 3H), 1,12 (br d, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 547 ( $M + 1$ ).

**[0075]** Ebenso wurden 1,93 g (45 %) N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(2-methylallyloxy)benzamid als farbloser Gummi erhalten.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (d, 1H),

7,12 (d, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,47 (s, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00-0,02 (m, 6H), MS APCI,  $m/z$  = 547 ( $M + 1$ ).

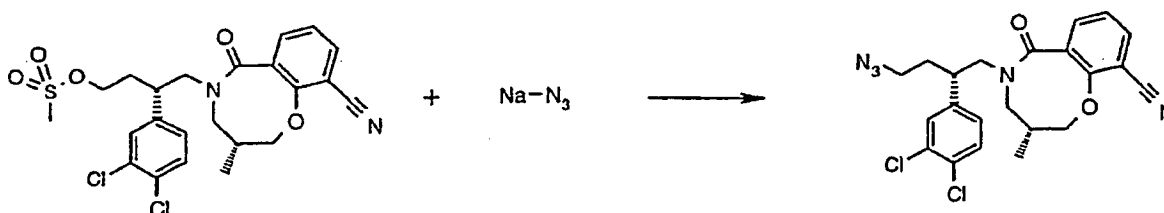


**[0076]** 5-[4-Hydroxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Eine 1,0M-Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (2,2 ml, 2,2 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung aus 5-[4-(tert-Butyldimethylsilyl-oxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (1,00 g, 1,83 mmol) und THF (20 ml) zugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur für 3,5 h gerührt. Das Gemisch wurde zwischen DCM und Wasser geteilt, die organische Schicht gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der weiße Feststoff wurde unter Hochvakuum über Nacht getrocknet, wodurch 0,76 g (96 %) der Titelverbindung erhalten wurden.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 6,98-7,12 (m, 2H), 4,38 (br s, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,13-3,69 (m, 6H), 1,80-2,05 (m, 3H), 1,61 (br s, 1H), 1,01-1,08 (m, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 433 ( $M + 1$ ).



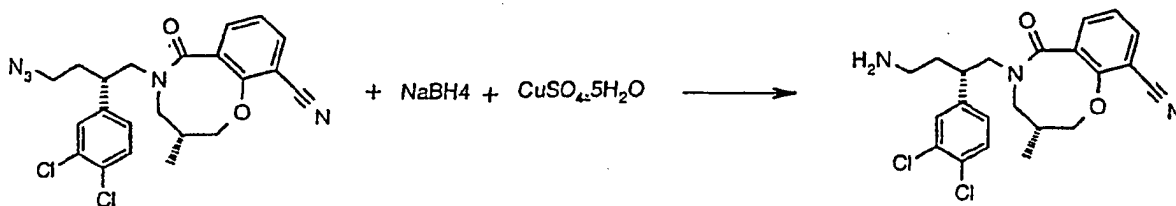
**[0077]**

5-[4-Methylsulfonyloxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Zu einer gerührten, gekühlten (0 °C, Eisbad) Lösung aus 5-[4-Hydroxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (0,35 g, 0,81 mmol) und Triethylamin (0,184 ml, 1,32 mmol) in DCM (8 ml) wurde, tropfenweise durch eine Pipette, Methansulfonylchlorid (0,076 ml, 0,97 mmol) zugegeben, und das Gemisch wurde in dem Bad gerührt und konnte sich auf RT erwärmen. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch zu einer 10-g-Mega-Bond-Elut®-Säule zugegeben, mit weiteren 50 ml DCM (verworfen) und dann 10 %  $\text{Et}_2\text{O}$  in DCM eluiert. Die ersten 100 ml des 10 %  $\text{Et}_2\text{O}$  in DCM-Elutionsmittels wurden im Vakuum abgezogen, wodurch die Titelverbindung als ein weißer Schaum (0,44 g, quantitativ) erhalten wurde.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,98-7,13 (m, 2H), 3,99-4,48 (m, 5H), 2,97 (s, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 511 ( $M + 1$ ).

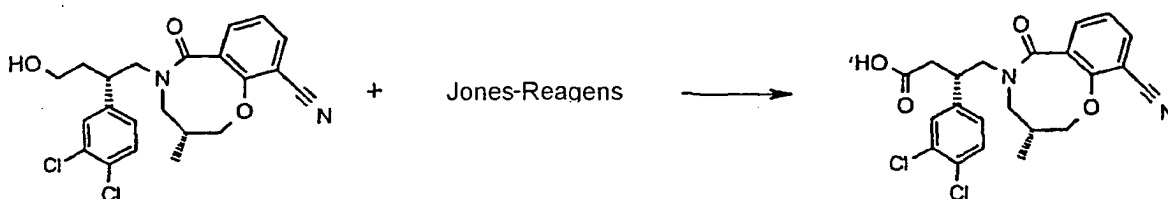


**[0078]** 5-[4-Azido-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Zu einer gerührten Lösung aus 5-[4-Methylsulfonyloxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (obiges Rohprodukt, 0,81 mmol) in DMF (4 ml) wurde Natriumazid (0,137 g, 2,04 mmol) zugegeben und das Gemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde zu Wasser (100 ml) zugegeben und zweimal mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel wurde aus den vereinigten organischen Schichten abgezogen, und der Rest wurde in EtOAc (40 ml) gelöst, mit Salzlösung (4 x 100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein fester Schaum, 0,37 g (quantitativ), erhalten wurde.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,98-7,11 (m, 2H), 4,38 (br s, 2H), 4,11 (m, 1H),

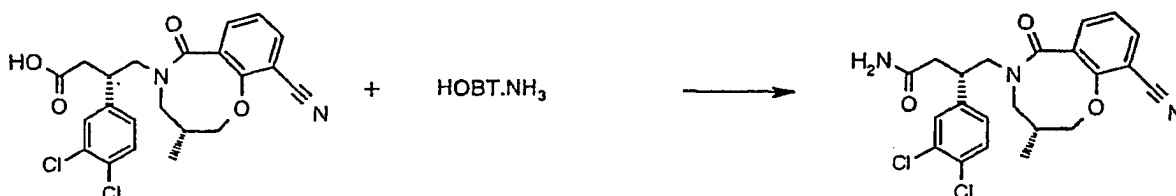
3,05-3,34 (m, 5H), 1,81-2,09 (m, 3H), 1,11 (br s, 2H), MS APCI,  $m/z = 458 (M + 1)$ .



**[0079]** 5-[4-Amino-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Das folgende ist eine Modifikation des Verfahrens von Rao und Siva, Synth. Commun. 24(4) 549 (1994). Zu einem gerührten, gekühlten (Eisbad) Gemisch aus 5-[4-Azido-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (obiges Rohprodukt, 0,81 mmol), Kupfer(II)-sulfat (0,026 g, 0,10 mmol) und MeOH (2 ml) wurde Natriumborhydrid (0,31 g, 8,2 mmol) in einem Teil zugegeben und das Gemisch bei RT über Nacht gerührt. Etwas Ausgangsmesylat verblieb, wie durch DC gezeigt (Kieselgel, 2 % MeOH/DCM), so daß das Gemisch in einem Eisbad erneut abgekühlt und weiteres  $\text{NaBH}_4$  (0,175 g, 4,6 mmol) zugegeben wurde. Nach dem Rühren für 2 h in dem Eisbad und 3 h bei Umgebungstemperatur wurde 1N NaOH zugegeben, um einen pH von 12 zu erreichen, und das Gemisch wurde zwischen Wasser und DCM geteilt. Die organische Schicht wurde gesammelt, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Chromatographie unter Verwendung von 5 %, 10 % und 20 % MeOH/DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,24 g, 69 %); umgewandelt in das Citratsalz, Smp. 82-128 °C. Ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 52,34; H, 5,18; N, 6,54. Gefunden: C, 52,21; H, 5,13; N, 6,26.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,06-7,15 (br m, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,26-4,55 (br m, 2H), 4,07 (dd, 1H). MS APCI,  $m/z = 432 (M + 1)$ .



**[0080]** 5-[3-Carboxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Zu einem gekühlten (Eisbad, 0 °C), gerührten Gemisch aus Jones-Reagents [0,60 ml einer Lösung, hergestellt aus  $\text{CrO}_3$  (2,73 g, 27,3 mmol),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,3 ml) und Wasser (10,0 ml)] und Aceton (10 ml) wurde eine Lösung aus 5-[4-Hydroxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (0,329 g, 0,76 mmol) und 14 ml Aceton tropfenweise zugegeben. Nach dem Rühren für 2 h bei RT wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von i-PrOH gequencht, bis eine blaue Farbe bestehen blieb (~3 ml). Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch zwischen DCM und Wasser geteilt, die organischen Verbindungen getrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Chromatographie unter Verwendung von 5 %, 10 % und 20 % MeOH/DCM als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,326 g, 96 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,10 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,10 (t, 1H), MS APCI,  $m/z = 447 (M + 1)$ , 445 ( $M - 1$ ).

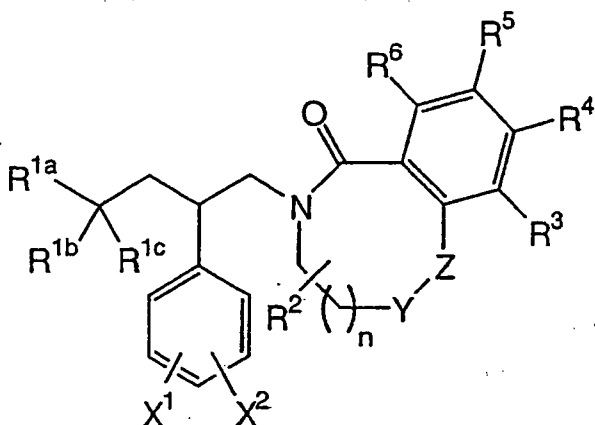


**[0081]** 5-[3-Aminocarbonyl-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin. Zu einer gerührten Lösung aus 5-[3-Carboxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocin (0,326 g, 0,73 mmol) und DMF (8 ml) wurden HOBT· $\text{NH}_3$  (0,273 g, 1,80 mmol) und 1-[3-(Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,287 g, 1,50 mmol) zugegeben und das Gemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ , DCM und einem großen Volumen Wasser behandelt. Die organischen Verbindungen wurden

gesammelt, zweimal mit einem großen Volumen Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Chromatographie unter Verwendung von 0,5 %, 1 %, 2 % und 5 % MeOH/DCM als Elutionsmittel ergab 0,240 g (78 %) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff, Smp. 92-144 °C. Ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 60,70; H, 4,89; N, 8,16, Gefunden: C, 60,73; H, 4,71; N, 7,53,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,71-6,74 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,65 (dd, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 3H), 2,55-2,71 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 1,21 (t, 1H), 0,98 (d, 3H), MS APCI,  $m/z$  = 446 ( $M + 1$ ).

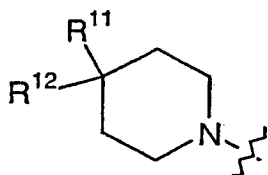
### Patentansprüche

#### 1. Verbindung mit der Formel

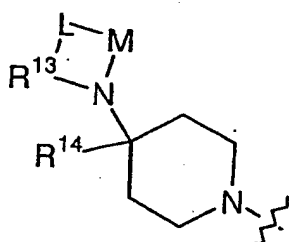


wobei:

$R^{1a}$  H,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OR}^9$ ,



, oder



ist;

$R^{1b}$  und  $R^{1c}$  unabhängig H oder  $-\text{OR}^9$  sind, oder  $R^{1b}$  und  $R^{1c}$  zusammen  $=\text{O}$ ,  $=\text{CH}_2$  oder  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  sind;

$R^2$  H, Oxo,  $-\text{OR}^9$  oder  $-\text{CH}_3$  ist;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig aus H, Cyano, Nitro, Trifluormethoxy, Trifluormethyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkylsulfonyl, Halogen,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$  Alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$  Alkynyl,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ , Aminosulfonyl und mit einem der vorstehenden Substituenten substituiertem  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl ausgewählt sind; wobei mindestens eine von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H ist;

$R^9$  und  $R^{10}$  jeweils unabhängig H oder  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl sind;

$R^{11}$  Phenyl ist, welches mindestens an der ortho-Position durch  $\text{C}_{1-6}$  Alkylthio,  $\text{C}_{1-6}$  Alkylsulfinyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkylsulfonyl, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkansulfonamido,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$  Alkylcarbamoyl, N-Methylcarbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoylamino, Ureido,  $\text{C}_{1-6}$  Ureido, Di- $\text{C}_{1-6}$  Alkylureido, Amino,  $\text{C}_{1-6}$  Alkylamino oder Di- $\text{C}_{1-6}$  Alkylamino substituiert ist;  $R^{12}$  aus Wasserstoff, Hydroxy,  $\text{C}_{1-6}$  Alkoxy,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoyloxy,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkoxy- $\text{C}_{1-6}$  Alkylcarbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoylamino,  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl, Carbamoyl,  $\text{C}_{1-6}$  Alkylcarbamoyl und Bis( $\text{C}_{1-6}$  alkyl)carbamoyl ausgewählt ist;

$R^{13}$   $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ist;  $R^{14}$  Wasserstoff, Hydroxy,  $\text{C}_{1-6}$  Alkoxy,  $\text{C}_{1-6}$  Alkanoyloxy,



$C_{1-6}$ Alkanoyl,  $C_{1-6}$ Alkoxy carbonyl,  $C_{1-6}$ Alkanoylamino,  $C_{1-6}$ Alkyl, Carbamoyl,  $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl oder Di- $C_{1-6}$ Alkylcarbamoyl ist;  
 $M-C(=O)-$  oder  $-S(=O)_2-$  ist;  
 $L-NH-$  oder  $-CH_2-$  ist;  
 $X^1$  und  $X^2$  unabhängig Wasserstoff oder Halogen sind, wobei mindestens eine Gruppe von  $X^1$  und  $X^2$  Halogen ist;  
 $Y$  und  $Z$   $CH_2$  oder  $O$  sind, wobei  $Y$  nicht gleich  $Z$  ist;  
 $n$  0 oder 1 ist;  
 und jedes pharmazeutisch verträgliche Salz davon.

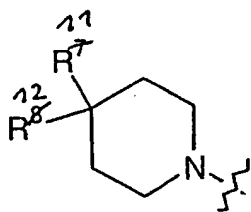
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Nitro,  $-S(=O)C_{1-6}$ Alkyl, Halogen,  $-OR^9$ ,  $-OCH_2O-$ ,  $C_{1-6}$ Alkyl,  $C_{2-6}$ Alkenyl,  $C_{2-6}$ Alkynyl,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-OC(=O)R^9$ ,  $-NR^9C(=O)R^{10}$ , Aminosulfonyl und  $C_{1-6}$ Alkylcyano ausgewählt sind, wobei mindestens zwei der Gruppen  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Fluor, Brom, Chlor, Iod, Nitro, Cyanomethyl, Carboxy, Carbamoyl, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Dimethylcarbamoyl, Methylsulfonyl, Aminosulfonyl, Prop-2-enyl, Acetyl und Actelylamino ausgewählt sind, wobei mindestens zwei der Gruppen  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H sind.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  aus H, Cyano, Methoxy, Ethyl, Fluor und Nitro ausgewählt sind, wobei mindestens zwei der Gruppen  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  H sind.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, wobei:

$R^{1a}$



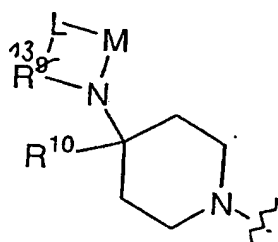
ist;

$R^{1b}$  H ist; und

$R^{1c}$  H ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, wobei:

$R^{1a}$



ist;

$R^{1b}$  H ist; und

$R^{1c}$  H ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, wobei  $R^{1a}$  H,  $NR^9R^{10}$  oder  $-OR^9$  ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei  $R^2$   $-OR^9$  oder  $-CH_3$  ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Behandlung von schwerwiegen-

der depressiver Störung, schweren Angststörungen, Stressestörungen, schwerwiegender depressiver Störung mit Angst, Essstörungen, bipolaren Störungen, Substanzverwendungs-Störung, Schizophrenen Störungen, psychotischen Störungen, Bewegungsstörungen, kognitiven Störungen, Depression und/oder Angst, Manie oder Hypomanie, aggressivem Verhalten, Fettleibigkeit, Emesis, rheumatoider Arthritis, Alzheimererkrankung, Krebs, Odem, allergischem Schnupfen, Migräne, Blasen-Hypermotilität oder Urticaria.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen