



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 26 614 T2** 2007.11.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 296 961 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 26 614.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/05723**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 960 225.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/090083**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 243/08** (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00111249 25.05.2000 EP

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 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:

**GALLEY, Guido, 79618 Rheinfelden, DE;
GOERGLER, Annick, F-68000 Colmar, FR; GODEL,
Thierry, CH-4056 Basle, CH; HECK, Reinhard,
69151 Neckargemünd, DE**

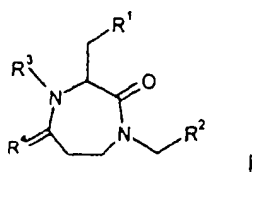
(54) Bezeichnung: **1,4-DIAZEPAN-2,5-DION-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS NK-1 REZEPTORANTAGONISTEN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R^1 , R^2 unabhängig voneinander Aryl oder Heteroaryl sind, worin die Heteroarylgruppe ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, und worin die Aryl- oder Heteroarylgruppen gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig voneinander Halogen, CF_3 , Niederalkoxy oder Niederalkyl sind, substituiert sind;

R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_n$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , Niederalkoxy oder Niederalkyl substituiert sind;

$R^4 = O$, $=N(CH_2)_nCH_3$ oder $=N(CH_2)_nN(R)_2$ ist;

R^3 und R^4 zusammen mit den N- und C-Atomen, an die sie angelagert sind, die Gruppe $-CR^5=N-N=$ sein können;

R^5 Wasserstoff, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_n$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , Niederalkoxy oder Niederalkyl substituiert sind;

R Wasserstoff oder Niederalkyl ist;

n 0, 1, 2 oder 3 ist

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze und ihre enantiomeren Formen.

[0002] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind durch wertvolle therapeutische Eigenschaften gekennzeichnet. Es wurde überraschend herausgefunden, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Antagonisten des Neurokinin 1-(NK-1, Substanz P)-Rezeptors sind. Substanz P ist ein natürlich vorkommendes Undecapeptid, das zur Tachykininfamilie von Peptiden gehört, wobei die letzteren aufgrund ihrer prompten kontraktilen Wirkung auf das extravaskuläre Glattmuskelgewebe so genannt werden. Der Rezeptor für Substanz P ist ein Mitglied der Überfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

[0003] Die Neuropeptidrezeptoren für Substanz P (NK-1) sind in dem Säugernervensystem (insbesondere Hirn und Spinalganglia), dem Kreislaufsystem und peripheren Gewebe (insbesondere Duodenum und Jejunum) sehr verbreitet und in die Regulierung einer Vielzahl diverser biologischer Prozesse involviert. Die zentralen und peripheren Wirkungen der Säuger-Tachykinin-Substanz P stehen mit zahlreichen Entzündungszuständen einschließlich Migräne, Rheumatoidarthritis, Asthma und entzündlichen Darmerkrankungen sowie der Vermittlung von Brechreiz und der Modulation von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) wie der Parkinson-Krankheit (Neurosci. Res., 1996, 7, 187–214) und Angst (Can. J. Phys., 1997, 75, 612–621) in Verbindung. Ein Nachweis für die Nützlichkeit von Tachykininrezeptorantagonisten bei Schmerz, Kopfschmerz, insbesondere Migräne, der Alzheimer-Krankheit, multipler Sklerose, Milderung von Morphinentzug, kardiovaskulären Veränderungen, Ödemen, wie Ödemen aufgrund von Verbrennungen, chronischen Entzündungskrankheiten, wie Rheumatoidarthritis, Asthma/Bronchialhyperreaktivität und anderen Atemwegserkrankungen einschließlich allergischer Rhinitis, Entzündungskrankheiten des Darms, einschließlich Colitis ulcerosa und Crohn-Krankheit, Augenverletzungen und Augenentzündungskrankheiten ist in „Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists“, J. Auton. Pharmacol., 13, 23–93, 1993, dargelegt worden.

[0004] Die Nützlichkeit von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von bestimmten Formen von Harninkontinenz wird ferner in „Neuropeptides, 32 (1), 1–49, (1998)“ und „Eur. J. Pharmacol., 383 (3), 297–303, (1999)“ beschrieben.

[0005] Ferner sind Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung zahlreicher physiologischer Erkrankungen in Verbindung mit einem Überschuß oder Ungleichgewicht von Tachykinin, insbesondere Substanz P, entwickelt worden. Beispiele für Zustände, bei denen Substanz P beteiligt war, umfassen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie Angst, Depression und Psychose (WO 95/16679, WO 95/18124 und WO 95/23798).

[0006] Die Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten sind ferner zur Behandlung der Bewegungskrankheit und zur

Behandlung von induziertem Erbrechen nützlich.

[0007] Ferner wurde in The New England Journal of Medicine, Bd. 340, Nr. 3, 190–195, 1999 die Reduktion von Cisplatin-induzierter Emesis durch einen selektiven Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten beschrieben.

[0008] Ferner beschreibt US 5,972,938 ein Verfahren zur Behandlung einer psychoimmunologischen oder einer psychosomatischen Störung durch Verabreichen eines Tachykininrezeptors, wie den NK-1-Rezeptorantagonisten.

[0009] Die Nützlichkeit von Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung bestimmter Formen von Harninkontinenz ist ferner in „Neuropeptides, 32 (1), 1–49, (1998)“ und „Eur. J. Pharmacol., 383 (3), 297–303, (1999)“ beschrieben.

[0010] Es ist berichtet worden, daß NK1-Rezeptorantagonisten ebenso eine vorteilhafte Wirkung in der Therapie von traumatischer Gehirnverletzung aufweisen (mündliche Offenbarung von Prof. Nimmo auf der International Tachykinin Conference 2000 in La Grande Motte, Frankreich, 17.–20. Oktober 2000 mit dem Titel „Neurokinin-1 (NK-1) Receptor Antagonists Improve the Neurological Outcome Following Traumatic Brain Injury“ (Autoren: A. J. Nimmo, C. J. Bennett, X. Hu, I. Cernak, R. Vink).“

[0011] Die Verbindungen der Formel I können ebenso in Form ihrer Prodrugs verwendet werden. Beispiele sind Ester, N-Oxide, Phosphatester, Glycoamidester, Glyceridkonjugate und dergleichen. Die Prodrugs können zu dem Wert der vorliegenden Verbindungen Vorteile in der Adsorption, Pharmakokinetik in der Verteilung und Transport zum Gehirn hinzufügen.

[0012] Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Salze und ihre enantiomeren Formen, die Herstellung der obengenannten Verbindungen, Medikamente, die diese enthalten, und ihre Herstellung sowie die Verwendung der obengenannten Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments für die Bekämpfung oder Vorbeugung von Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen und Störungen der Art, auf die zuvor oder bei der Herstellung der entsprechenden Medikamente Bezug genommen wurde.

[0013] Die am stärksten bevorzugten Indikationen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die, die Störungen des zentralen Nervensystems, beispielsweise die Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten depressiven Störungen oder Emesis durch die Verabreichung von NK-1-Rezeptorantagonisten, einschließen. Eine typische depressive Episode wurde als ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen definiert, während dessen für den größten Teil des Tages und beinahe jeden Tag entweder deprimierte Stimmung oder der Verlust des Interesses oder der Freude an allen oder beinahe allen Aktivitäten auftritt.

[0014] Die folgenden Definitionen der allgemeinen Ausdrücke, die in der vorliegenden Beschreibung verwendet werden, treffen ungeachtet dessen zu, ob die in Frage kommenden Ausdrücke allein oder in Kombination verwendet werden.

[0015] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Niederalkyl“ eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 7 Kohlenstoffatome, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl und dergleichen. Bevorzugte Niederalkylgruppen sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0016] Der Ausdruck „Niederalkoxy“ bezeichnet eine Gruppe, wobei die Alkylreste wie oben definiert sind, und die mittels eines Sauerstoffatoms angelagert ist.

[0017] Der Ausdruck „Halogen“ bezeichnet Chlor, Iod, Fluor und Brom.

[0018] Der Ausdruck „Aryl“ bezeichnet beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch ein bis drei Substituenten, beispielsweise durch Halogen, Trifluormethyl, Niederalkyl oder Niederalkoxy, substituiert sein kann.

[0019] Der Ausdruck „Heteroaryl“ bezeichnet beispielsweise die folgenden Heterocyclen: Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indazolyl, Indolyl, Pyrazolyl, Benzothienyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Isochinolyl, Isothiazolyl oder Chinolinyll. Bevorzugt sind Pyridyl, Chinolinyll, Indolyl, Benzothienyl und Pyrazolyl.

[0020] Der Ausdruck „nicht aromatischer Heterocyclus“ bezeichnet beispielsweise die folgenden Gruppen:

Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidyl und Piperazinyl. Bevorzugte Gruppen sind Morpholinyl und Piperidinyl.

[0021] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze“ umfaßt Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

[0022] Beispielsweise sind Verbindungen bevorzugt, worin R^4 eine Oxogruppe ist und R^1 und R^2 beide Aryl sind, beispielsweise die folgenden Verbindungen:

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,
 (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,
 (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methyl-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,
 3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-ethoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,
 (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-5-propylimino-[1,4]-diazepan-2-on-hydrochlorid
 und
 (RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-4-pyridin-3-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion.

[0023] Ferner sind Verbindungen bevorzugt, worin R^4 eine Oxogruppe ist und einer von R^1 oder R^2 Aryl und der andere Heteroaryl ist.

[0024] Ein Beispiel einer solchen Verbindung ist:

(3S)-3-(1H-Indol-3-yl-methyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion.

[0025] Bevorzugt sind ferner Verbindungen, worin R^4 eine Oxogruppe ist und R^1 und R^2 beide Heteroaryl sind, beispielsweise die folgende Verbindung:

(3S)-1-(2,8-Bis-trifluormethyl-chinolin-4-yl-methyl)-3-(1H-indol-3-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion.

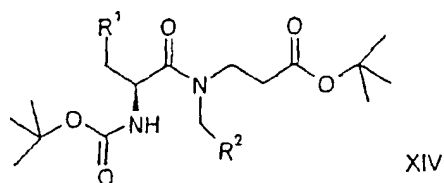
[0026] Ferner sind Verbindungen bevorzugt, worin R^3 und R^4 zusammen mit dem N- und C-Atom, an das sie angelagert sind, die Gruppe $-CR^5=N-N=$ sind und R^5 die oben beschriebene Bedeutung hat.

[0027] Beispiele solcher Verbindungen sind:

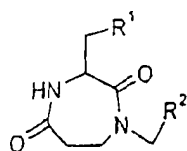
(4S)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
 (RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
 (RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
 (RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-piperidin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on;
 (RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-dimethylaminomethyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
 (RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(1-methyl-piperidin-2-yl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on und
 (RS)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-naphthalin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on.

[0028] Die vorliegenden Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch akzeptable Salze können durch Verfahren, die in der Technik bekannt sind, hergestellt werden, beispielsweise durch die nachstehend beschriebenen Verfahren, wobei das Verfahren

a) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel

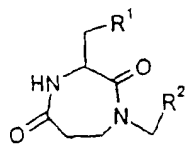


unter Erhalt einer Verbindung der Formel



I-1

worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder
b) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



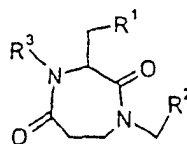
I-1

mit einer Verbindung der Formel

R^3-X

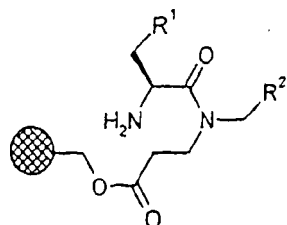
II

zu einer Verbindung der Formel



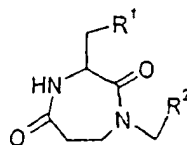
I-2

worin R^1 bis R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X Halogen ist, oder
c) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel



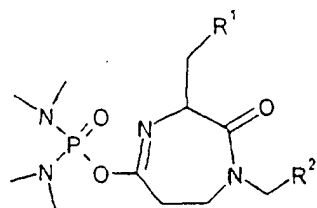
III

unter Erhalt einer Verbindung der Formel



I-1

worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder
d) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



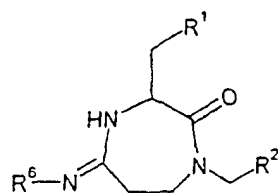
IV

mit einer Verbindung der Formel

R^6-NH_2

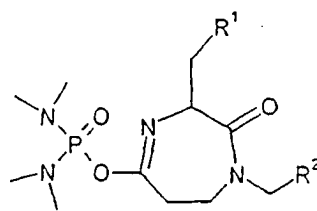
V

zu einer Verbindung der Formel



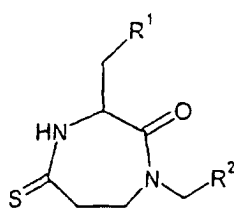
I-3

worin R^6 $-(CH_2)_nCH_3$ oder $-(CH_2)_nN(R)_2$ ist und R^1 , R^2 , n und R wie oben angegeben sind, oder
e) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



IV

oder



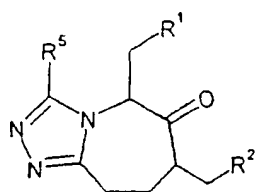
XX

mit einer Verbindung der Formel

 $R^5-CO-N-NH_2$

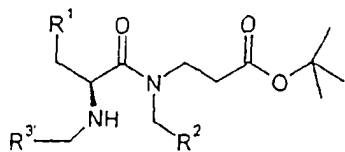
VI

zu einer Verbindung der Formel



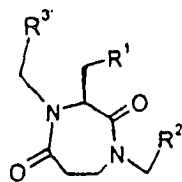
I-4

worin die Definitionen der Substituenten oben angegeben sind, oder
f) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel



VII

zu einer Verbindung der Formel



I-5

worin R^3 Niederalcyl, $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$, $-(CH_2)_{n-1}$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_{n-1}$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , Niederalcoxy oder Niederalcyl substituiert sind; und R^1 und R^2 wie oben beschrieben sind, oder
g) die Modifizierung eines oder mehrerer Substituenten R^1 bis R^3 innerhalb der oben angegebenen Definitionen und,

wenn gewünscht, die Umwandlung der erhaltenen Verbindung in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz oder in seine enantiomere Form umfaßt.

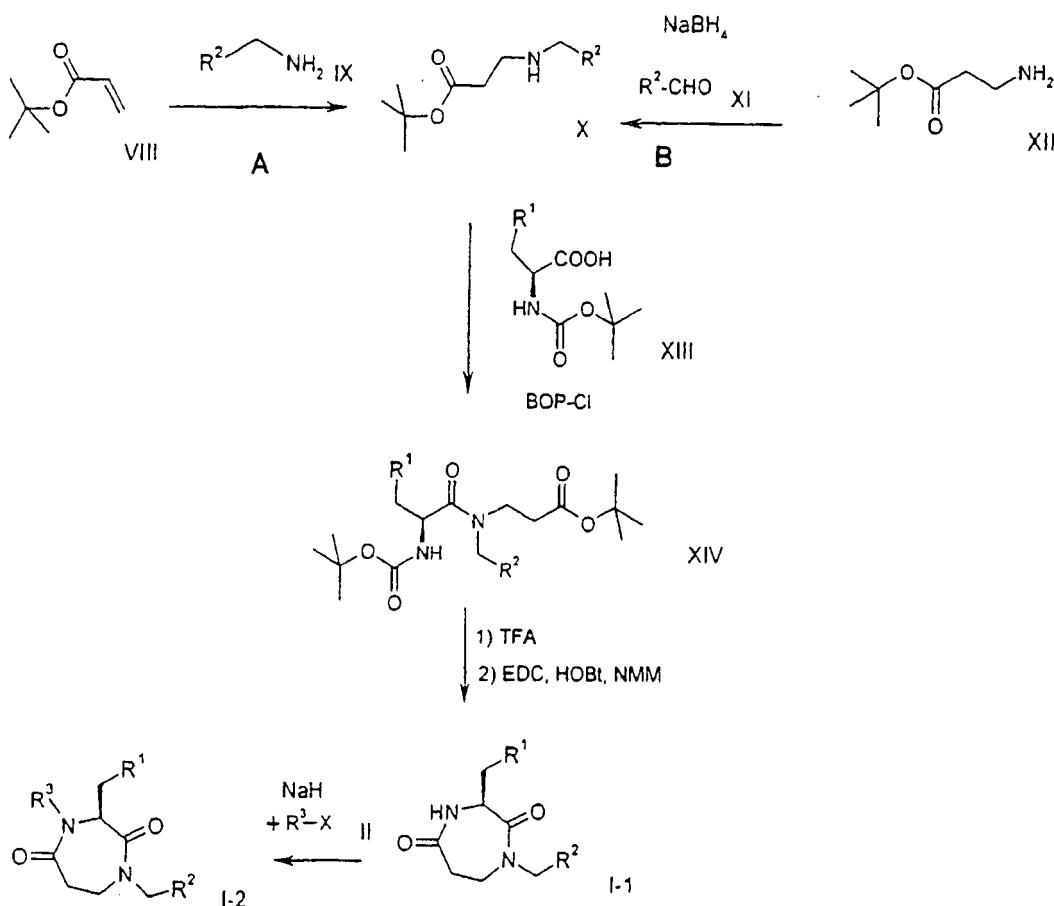
[0029] Die folgenden Schemen 1 bis 4 beschreiben die Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ausführlicher. Die Ausgangsmaterialien sind bekannte Verbindungen oder können gemäß den Verfahren, die in der Technik bekannt sind, hergestellt werden.

[0030] In den Schemen wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

BOP-Cl	Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid
NMM	N-Methylmorpholin
DIPEA	N-Ethyl-diisopropylamin
TFA	Trifluoressigsäure
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
DIC	Diisopropylcarbodiimid
Fmoc	[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

Schema 1

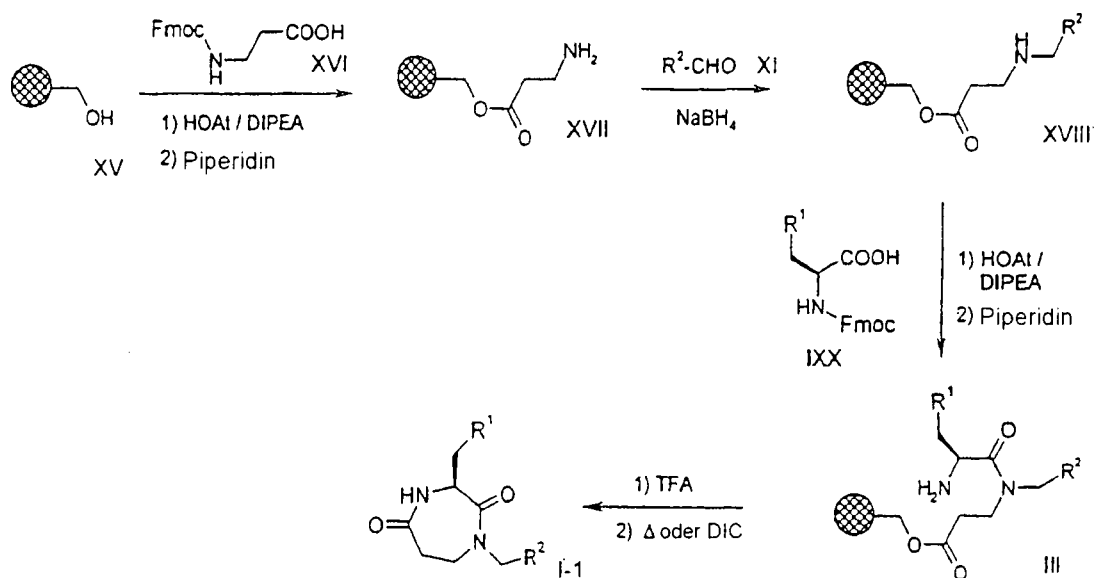
Synthese in Lösung



[0031] Die Definition der Substituenten ist oben beschrieben.

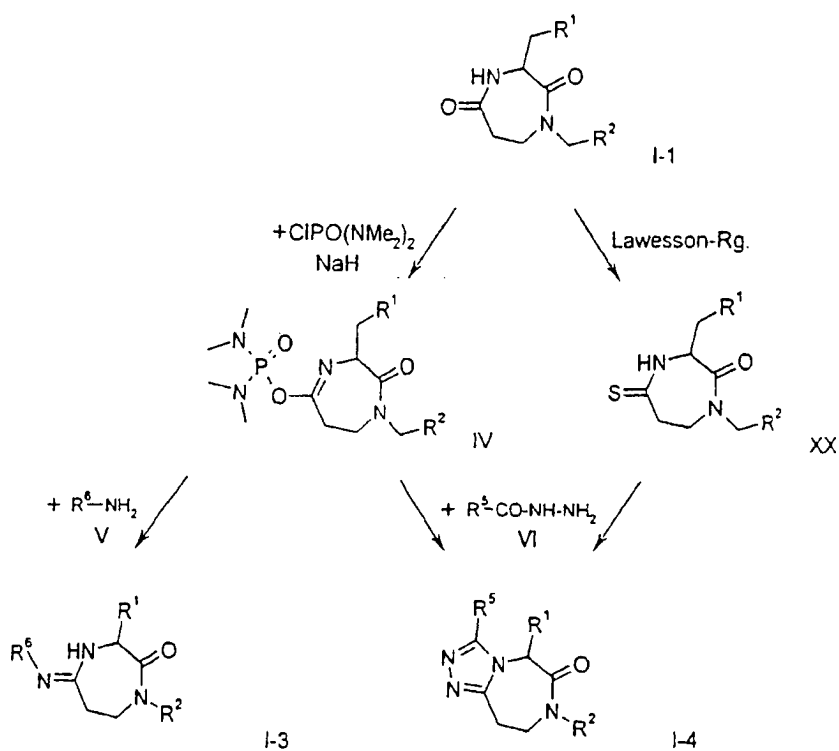
Schema 2

Festphasensynthese



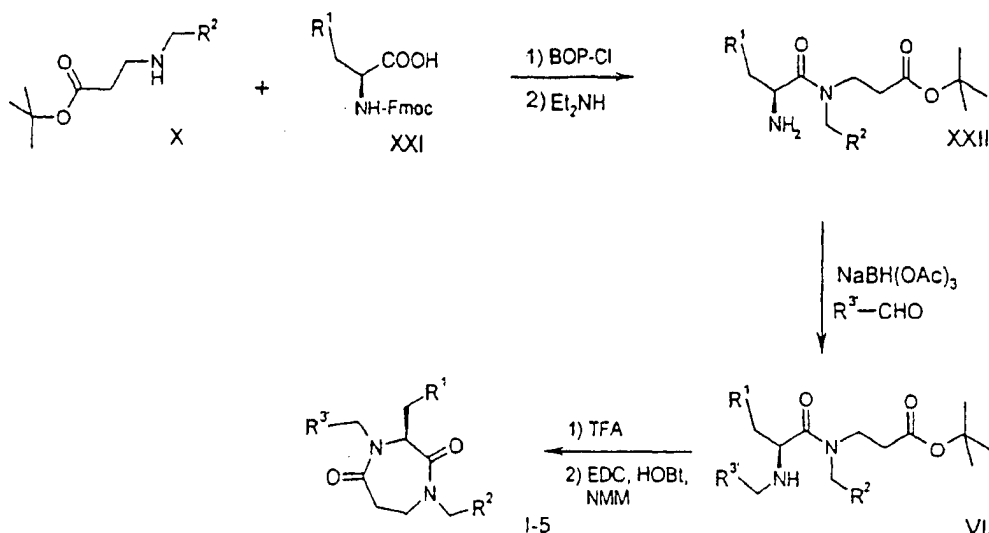
[0032] Die Substituenten sind oben beschrieben.

Schema 3



[0033] R¹, R² und R⁵ sind oben beschrieben und R⁶ ist -(CH₂)_nCH₃ oder -(CH₂)_nN(R)₂ und R ist Wasserstoff oder Niederalkyl und n ist 0 bis 3.

Schema 4



[0034] R¹ und R² sind oben beschrieben und R³ ist Niederalkyl, -(CH₂)_{n-1}N(R)₂, -(CH₂)_{n-1}-Heteroaryl oder ist ein nicht aromatischer -(CH₂)_{n-1}-Heterocyclus, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF₃, Niederalkoxy oder Niederalkyl substituiert sind.

[0035] Gemäß Schema 1 sind die Verbindungen der Beispiele 1 bis 5 und 8 bis 18 wie folgt hergestellt worden:

Eine Verbindung der Formel IX, worin R² beispielsweise 3,5-Trifluormethylphenyl, Naphthalin-1-yl, 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 2-Methoxy-naphthalin-1-yl, 2-Methyl-naphthalin-1-yl oder 2-Ethoxy-naphthalin-1-yl ist, wird zu einer ethanolischen Lösung aus tert.-Butylacrylat der Formel VIII bei etwa 70°C zugegeben. Die erhaltene Flüssigkeit wird ferner in einer Lösung, enthaltend eine Verbindung der Formel XIII, worin R¹ beispielsweise 3,4-Dichlorphenyl, Benzo[b]thiophen-3-yl, 4-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, Indol-3-yl oder 2,4,5-Trichlor-phenyl sein kann, und N-Methylmorpholin (NMM) und Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid (BOP-Cl) in Dichlormethan, gelöst. Das Gemisch wird für etwa 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Trocknen werden zu dem Rest NMM, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid (EDC), 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBT) und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid (EDC) zugegeben, um eine Verbindung der Formel I-1 zu erhalten.

[0036] Ferner kann gemäß Schema 1 das Wasserstoffatom der Verbindungen der Formel I-1 durch den Substituenten R³ ersetzt werden, wobei das Verfahren in den Beispielen 13 und 14 folgendermaßen beschrieben ist: Zu einer Lösung einer Verbindung der Formel I-1 in DMF wird eine Natriumhydridsuspension in Mineralöl bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Dann wird eine Verbindung der Formel II, beispielsweise Methyljodid oder 4-(2-Chlorethyl)-morpholin, zugegeben, um eine Verbindung der Formel I-2 zu erhalten.

[0037] Gemäß Schema 1 kann eine Verbindung der Formel X ferner durch Verfahren erhalten werden, die in den Beispielen 2a, 3 und 8 beschrieben sind. Eine Verbindung der Formel XI, beispielsweise 2-Methoxynaphthaldehyd, 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolin-carboxaldehyd oder 4-Methoxynaphthaldehyd, wird in Dichlormethan gelöst. Zu der gekühlten Lösung (0°C) wird Natriumtetrahydridoborat zugegeben und für etwa 1 h gerührt. Der Rest wird gereinigt, wodurch eine Verbindung der Formel X erhalten wird.

[0038] Gemäß Schema 2 werden die Beispiele 6 und 7 hergestellt. Diese Verfahren sind Festphasensynthesen. Eine Aufschlämmung aus beta-Alanin-NH₂-WANG-Harz in Dichlormethan wird mit einer Verbindung der Formel XI, beispielsweise mit 1-Naphthaldehyd oder mit Bis-3,5-trifluormethyl-benzylaldehyd und mit Natriumtriacetatoxytetrahydridoborat behandelt. Das Harz wird mit Tetrahydrofuran, Wasser, wässriger 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Dichlormethan gewaschen. Eine Aufschlämmung dieses Harzes kann etwa 30 min quellen. Dann werden 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, Diisopropyl-carbodiimid (DIC), N[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-tryptophan (Fmoc-L-tryptophan) und Diisopropylethylamin zugegeben. Nachdem das Harz gewaschen wurde, wird die N-Schutzgruppe durch Zugabe einer Lösung aus Piperidin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur entfernt. Dann wird das Harz für etwa 30 min in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure (TFA) und Dichlormethan gerührt. Nach der Konzentration der organischen Schichten und einer azeotropen Trocknung werden Diisopropylethylamin (DIPEA), DIC und 4-Dimethylamin-pyridin zugegeben. Das Gemisch wird gerührt und die flüchtigen Bestandteile werden entfernt. Eine Verbindung der Formel I-1 wird er-

halten.

[0039] Schema 3 beschreibt die Herstellung von Verbindungen der Formel I-3 und I-4, besonders beschrieben in den Beispielen 19 bis 27. Gemäß Schema 3 wird eine Verbindung der Formel I-1, beispielsweise (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion, (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion oder (RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion, in Dimethylformamid gelöst und dann wird eine Suspension aus Natriumhydrid in Mineralöl bei Raumtemperatur zugegeben. Nach dem Bilden einer klaren Lösung wird Bis-(dimethylamino)-phosphorchloridat (IV) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird gerührt und dann wird ein entsprechendes Hydrazin der Formel VI zugegeben, um eine Verbindung der Formel I-4 zu erhalten. Ein alternatives Verfahren, um eine Verbindung der Formel I-4 zu erhalten, ist die Reaktion einer Verbindung der Formel I-1 mit dem Lawesson's-Reagens. Das erhaltene Dithioamid wurde durch Säulenchromatographie abgetrennt und das entsprechende Hydrazid wird, wie oben beschrieben, zugegeben, um die gewünschte Verbindung der Formel I-4 zu erhalten.

[0040] Ferner wird gemäß Schema 3 eine Verbindung der Formel I-3 durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Aminderivat der Formel V erhalten. R^6 in Formel V ist $-(CH_2)_nCH_3$ oder die $-(CH_2)_nN(R)_2$ -Gruppe, und R ist Niederalkyl oder Wasserstoff und n ist 0 bis 3. Die Reaktion wird bei etwa 50°C durchgeführt.

[0041] Gemäß Reaktionsschema 4 wird eine Verbindung der Formel I-5 erhalten. Die Verfahrensschritte sind in den Beispielen 28 bis 36 ausführlicher beschrieben. Eine Verbindung der Formel XXI, beispielsweise 9-Fluormethyloxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin, wird in einer Lösung aus Dichlormethan, NMM und BOP-Cl suspendiert. Dann wird eine Verbindung der Formel X, beispielsweise 3-(3,5-Bis-trifluormethylbenzylamino)-propionsäure-tert-butylester, zugegeben, um eine Verbindung der Formel XXII zu erhalten. Zu einer Lösung einer Verbindung der Formel XXII in 1,2-Dichlorethan wird ein entsprechender Aldehyd in Gegenwart von Natriumtriacetoxytetrahydridoborat zugegeben, um eine Verbindung der Formel VII zu erhalten, die dann mit TFA, NMM, EDC und HOBT zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I-5 cyclisiert wird.

[0042] Die Salzbildung wird bei Raumtemperatur gemäß Verfahren erreicht, die an sich und einem Fachmann bekannt sind. Nicht nur Salze mit anorganischen Säuren, sondern ebenso Salze mit organischen Säuren fanden Berücksichtigung. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Citrate, Acetate, Maleate, Succinate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate und dergleichen sind Beispiele solcher Salze.

[0043] Wie zuvor erwähnt, besitzen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Additionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Es wurde herausgefunden, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Antagonisten des Neurokinin 1-(NK-1, Substanz P)-Rezeptors sind.

[0044] Die Verbindungen wurden gemäß den hierin nachfolgend angegebenen Tests untersucht.

[0045] Die Affinität der Testverbindungen für den NK-1-Rezeptor wurde an menschlichen NK-1-Rezeptoren in CHO-Zellen bewertet, die mit dem menschlichen NK-1-Rezeptor infiziert (unter Verwendung des Semliki-Virus-Expressionssystems) und radioaktiv mit [^{3} H]-Substanz P markiert (Endkonzentration 0,6 nM) waren. Bindungsassays wurden in HEPES-Puffer (50 mM, pH 7,4), enthaltend BSA (0,04%), Leupeptin (8 µg/ml), $MnCl_2$ (3 mM) und Phosphoramidon (2 µM), durchgeführt. Die Bindungsassays bestanden aus 250 µl Membransuspension ($1,25 \times 10^5$ Zellen/Probenröhrchen), 0,125 µl Puffer des Verdrängungsmittels und 125 µl [^{3} H]-Substanz P. Verschiebungskurven wurden mit mindestens sieben Konzentrationen der Verbindung bestimmt. Die Probenröhrchen wurden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert, wonach die Röhrcheninhalte unter Vakuum durch GF/C-Filter, die für 60 min mit PEI (0,3%) vorgetränkt waren, schnell filtriert und mit 2 × 2 ml HEPES-Puffer (50 mM, pH 7,4) gewaschen wurden. Die Radioaktivität, die auf den Filtern verblieb, wurde durch Szintillationszählung gemessen. Alle Assays wurden in dreifacher Ausfertigung in mindestens 2 separaten Experimenten durchgeführt.

[0046] Die Affinität für den NK-1-Rezeptor, angegeben als pKi, liegt für die bevorzugten Verbindungen in dem Bereich von 8,00–9,00.

[0047] In der nachstehenden Tabelle werden einige spezielle Aktivitätsdaten der bevorzugten Verbindungen gezeigt:

Beispiel Nr.	pKi
26	8,15
24	8,25
17	8,27
23	8,36
21	8,41
16	8,42
15	8,49
20	8,61
19	8,76

[0048] Die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze können als Medikamente, z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z. B. in Form von Tabletten, Tabletten in Hüllenform, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal, z. B. in Form von Zäpfchen, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

[0049] Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze können mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägerstoffen für die Herstellung von Tabletten, Tabletten in Hüllenform, Dragees und harte Gelatinekapseln verarbeitet werden. Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze usw. können als solche Trägerstoffe, z. B. für Tabletten, Dragees und harte Gelatinekapseln, verwendet werden.

[0050] Geeignete Trägerstoffe für weiche Gelatinekapseln sind z. B. pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole usw.

[0051] Geeignete Trägerstoffe zur Herstellung von Lösungen und Sirups sind z. B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose usw.

[0052] Geeignete Trägerstoffe für Injektionslösungen sind z. B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol, pflanzliche Öle usw.

[0053] Geeignete Trägerstoffe für Zäpfchen sind z. B. natürlich oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole usw.

[0054] Außerdem können die pharmazeutischen Präparate Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zum Variieren des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidationsmittel enthalten. Sie können ferner noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

[0055] Die Dosierung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird selbstverständlich an die individuellen Erfordernisse in jedem speziellen Fall angepaßt werden. Im allgemeinen sollte im Fall der oralen Verabreichung eine tägliche Dosis von etwa 10 bis 1000 mg pro Person einer Verbindung der allgemeinen Formel I geeignet sein, obwohl die obige Obergrenze auch überschritten werden kann, wenn notwendig.

[0056] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung ohne sie einzuschränken. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

a) 3,5-Bis-trifluormethyl-benzylamino)-propionsäure-tert-butylester

[0057] Zu einer Lösung aus 641 mg (5 mmol) tert.-Butylacrylat in Ethanol wurden 1,22 g (5 mmol) Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin zugegeben. Nach dem Rühren der Lösung bei 70°C für 24 h wurde das Lösungsmittel eingedampft und der Rest wurde durch Flashchromatographie (SiO₂, Petrolether/Ether = 1 : 1) gereinigt, wodurch 1,255 g (67,5%) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

MS m/e (%): 372,2 (M + H⁺, 50), 316,2 (M-C₄H₇).

b)

S-3-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-(2-tert-butoxycarbonylamino-3-(3,4-dichlorphenyl)-propionyl)-amino]-propionsäuretert-butylester

[0058] Zu einer Lösung aus 335 mg (1 mmol) tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in 5 ml Dichlormethan wurden 202 mg (2 mmol) N-Methylmorpholin und 255 mg (1 mmol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid zugegeben und das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Dann wurden 371 mg (1 mmol) 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzylamino)-propionsäure-tert-butylester zugegeben und das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (5 ml) wurde zugegeben, die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und eingedampft. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Petrolether/Ether = 1 : 1) gereinigt, wodurch 454 mg (66%) der Titelverbindung erhalten wurden.

MS m/e (%): 688 (M + H⁺, 100), 690 (M + H⁺, 40).

c) (3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0059] Zu einer Lösung aus 344 mg (0,5 mmol) S-3-[(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-(2-tert-butoxy-carbonylamino-3-(3,4-dichlorphenyl)-propionyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester in 2 ml Dichlormethan wurden 2 ml Trifluoressigsäure zugegeben und das Gemisch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und die Trifluoressigsäure wurden bei reduziertem Druck eingedampft. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurde der Rest in 3 ml Dichlormethan gelöst und 177 mg (1,75 mmol) N-Methylmorpholin, 96 mg (0,5 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 67 mg (0,5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (3 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, die zwei Phasen wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels wurde der Rest durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat) gereinigt, wodurch 80 mg (43%) der Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurden.

MS m/e (%): 554,1 (M + CH₃CN + H⁺, 100), 556,2 (M + CH₃CN + H⁺, 60).

Beispiel 2

(3S)-(1H-Indol-3-yl-methyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

a) 3-[(2-Methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester

[0060] Zu einer Lösung aus 0,559 g (3 mmol) 2-Methoxynaphthaldehyd und 0,436 g (3 mmol) 3-Aminopropionsäure-tert-butylester in 6 ml Dichlormethan wurde Magnesiumsulfat zugegeben und das Gemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Magnesiumsulfat wurde von dem Reaktionsgemisch abgetrennt und zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Eindampfen der vereinigten organischen Schichten wurde der Rest wieder in Methanol aufgelöst. Zu der gerührten und abgekühlten (0°C) Lösung wurden 227 mg (6 mmol) Natriumtetrahydridoborat in kleinen Teilen zugegeben. Das Rühren wurde für 1 h bei 0°C fortgesetzt. Methanol wurde eingedampft, Wasser (50 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Petrolether/Ether = 1 : 1) gereinigt, wodurch 297 mg (31%) der Titelverbindung erhalten wurden.

MS m/e (%): 316,3 (M + H⁺, 100).

b)

S-3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-2-[(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-(2-methoxynaphthalin-1-yl-methyl)-carbamo-yl]-ethyl}-indol-1-carbonsäure-tert-butylester

[0061] Zu einer Lösung aus 404 mg (1 mmol) N-1-Bis-(tert-butoxycarbonyl)-L-tryptophan in 5 ml Dichlormethan wurden 202 mg (2 mmol) N-Methylmorpholin und 255 mg (1 mmol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphin-chlorid zugegeben und das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Dann wurden 315 mg (1 mmol) 3-[(2-Methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester zugegeben und das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (5 ml) wurde zugegeben, die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und eingedampft. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Petrolether/Ether = 1 : 1) gereinigt, wodurch 454 mg (66%) der Titelverbindung erhalten wurden. MS m/e (%): 702,4 (M + H^+ , 100).

c) (3S)-3-(1H-Indol-3-yl-methyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0062] Zu einer Lösung aus 351 mg (0,5 mmol) 5-3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-2-[(2-tert-butoxy-carbonyl-ethyl)-(2-methoxynaphthalin-1-ylmethyl)-carbamo-yl]-ethyl}-indol-1-carbonsäure-tert-butylester in 1 ml Dichlormethan wurde 1 ml Trifluoressigsäure zugegeben und das Gemisch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und die Trifluoressigsäure wurden bei reduziertem Druck und einer Badtemperatur von 40°C eingedampft. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurde der Rest in 3 ml Dichlormethan gelöst und 177 mg (1,75 mmol) N-Methylmorpholin, 96 mg (0,5 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 67 mg (0,5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (3 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, die zwei Phasen wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels wurde der Rest durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat) gereinigt, wodurch 50 mg (46%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten wurden. MS m/e (%): 428,6 (M + H^+ , 100), 450,4 (M + Na^+ , 60).

Beispiel 3

(3S)-1-(2,8-Bis-trifluormethyl-chinolin-4-yl-methyl)-3-(1H-indol-3-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0063] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 2 unter Verwendung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolin-carboxaldehyd anstelle von 2-Methoxynaphthaldehyd in Schritt a) beschrieben sind, erhalten. MS m/e (%): 535,3 (M + H^+ , 100).

Beispiel 4

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0064] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethylnaphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten. MS m/e (%): 427,4 (M + H^+ , 100), 429,4 (M + H^+ , 50).

Beispiel 5

(3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0065] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 4 unter Verwendung von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten. Die Verbindung wurde als enantiomerenrein (> 99%) durch chirale HPLC unter Verwendung einer CHIRALPAK AS 180 Säule und des racemischen (RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-naphthalin-1-ylmethyl-[1,4]-diazepan-2,5-dions (siehe Beispiel 4) als Standard bestimmt. MS m/e (%): 427,4 (M + H^+ , 100), 429,4 (M + H^+ , 60).

Beispiel 6

(3S)-3-(1H-Indol-3-yl-methyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0066] Eine Aufschlammung aus 1,73 g (2 mmol, Beladung 0,86 g) beta-Alanin-NH₂-WANG-Harz in 50 ml Dichlormethan wurde mit 2,5 g (16 mmol) 1-Naphthaldehyd und 3,4 g (16 mmol) Natriumtriacetoxytetrahydroborat behandelt. Nach dem Schütteln des Gemisches für 18 h bei Raumtemperatur wurde das Harz nacheinander mit Tetrahydrofuran, Wasser, wässriger 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen und getrocknet, wodurch 1,91 g eines hellgelben Harzes erhalten wurden.

[0067] Eine Aufschlammung dieses Harzes in einem Gemisch aus 45 ml Dichlormethan und 15 ml Dimethylformamid konnte für 30 min quellen. Dann wurden 0,82 g (6 mmol) 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, 0,76 g (6 mmol) Diisopropylcarbodiimid, 2,3 g (6 mmol) N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-tryptophan und 1,5 g (12 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Nach dem Schütteln für 24 Stunden wurde das Harz mit Dimethylformamid, Dichlormethan, Methanol, Ether gewaschen und getrocknet. Um die N-geschützte Gruppe zu entfernen, wurde das Harz in 40%iger Lösung aus Piperidin in Dimethylformamid (70 ml) bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wurde mit Dimethylformamid, Methanol, Ether gewaschen und getrocknet, wodurch 1,75 g eines gebrochen weißen Harzes erhalten wurden.

[0068] Dieses Harz wurde für 30 min in einem Gemisch aus 10 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wurde von der Lösung abgetrennt und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde azeotrop mit Toluol getrocknet, wodurch 0,36 g (45%) eines schaumigen Produkts erhalten wurden.

[0069] Zu einer Lösung aus 50 mg (0,12 mmol) dieses Rests wurden 0,042 ml (0,24 mmol) Diisopropylethylamin, 0,038 ml (0,24 mmol) Diisopropylcarbodiimid und 2 mg 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Nach dem Rühren des Gemischs für 18 h bei Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile entfernt, 15%ige wässrige Ammoniumchloridlösung wurde zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, wodurch 43 mg (90%) eines gebrochen weißen Feststoffes erhalten wurden.
MS m/e (%): 398,4 (M + H⁺, 100).

Beispiel 7

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(1H-indol-3-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0070] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 6 unter Verwendung von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylaldehyd anstelle von 1-Naphthaldehyd beschrieben sind, erhalten.
MS m/e (%): 484,4 (M + H⁺, 100).

Beispiel 8

(3S)-3-(1H-Indol-3-yl-methyl)-1-(4-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0071] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methoxynaphthaldehyd anstelle 2-Methoxynaphthaldehyd in Schritt a) beschrieben sind, erhalten.
MS m/e (%): 428,5 (M + H⁺, 100), 450,4 (M + Na⁺, 50).

Beispiel 9

(3S)-3-Benzo[b]thiophen-3-yl-methyl-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0072] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethylnaphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-L-3-benzothienylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.
MS m/e (%): 415,3 (M + H⁺, 100), 437,4 (M + Na⁺, 70).

Beispiel 10

(3S)-3-(4-Chlor-benzyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0073] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethylnaphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-L-4-chlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 393,2 (M + H⁺, 100), 395,2 (M + H⁺, 60).

Beispiel 11

(3S)-3-(Chlor-benzyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0074] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethylnaphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-L-3-chlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 393,2 (M + H⁺, 100), 395,2 (M + H⁺, 50).

Beispiel 12

(3S)-1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-3-(1H-indol-3-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0075] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-benzylamin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und N-1-Bis-(tert-butoxycarbonyl)-L-tryptophan anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 450,3 (M + H⁺, 100), 452,2 (M + H⁺, 30).

Beispiel 13

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-4-methyl-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0076] Zu einer Lösung aus 214 mg (0,5 mmol) (RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion in 3 ml Dimethylformamid wurden 26 mg (0,6 mmol) einer 55%igen Natriumhydridsuspension in Mineralöl bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hatte (innerhalb etwa 20 min), wurden 106 mg (0,75 mmol) Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argon über Nacht gerührt. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels in Vakuum wurde Wasser (5 ml) zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat) gereinigt, wodurch 129 mg (58,5%) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten wurden.

MS m/e (%): 441,3 (M + H⁺, 100), 443,3 (M + H⁺, 50).

Beispiel 14

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dionhydrochlorid

[0077] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 13 unter Verwendung von 4-(2-Chlorethyl)-morpholin zusammen mit einer katalytischen Menge an Kaliumiodid anstelle von Methyljodid beschrieben sind, gefolgt von der Bildung des Salzsäuresalzes, erhalten.

MS m/e (%): 540,3 (M + H⁺, 100), 542,3 (M + H⁺, 70).

Beispiel 15

(3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0078] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel

1 unter Verwendung von 1-Aminomethyl-2-methoxy-naphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 457,4 (M + H⁺, 100).

Beispiel 16

(3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methyl-naphthalin-1-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0079] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethyl-2-methyl-naphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 441,4 (M + H⁺, 100).

Beispiel 17

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-ethoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0080] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Aminomethyl-2-ethoxy-naphthalin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 470,2 (M + H⁺, 100).

Beispiel 18

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(2,4,5-trichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0081] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von tert-Butoxycarbonyl-DL-2,4,5-trichlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 547,1 (M + H⁺, 100).

Beispiel 19

(4S)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0082] Zu einer Suspension aus 107 mg (0,25 mmol) (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion in 2 ml Dimethylformamid wurden 20 mg (0,5 mmol) einer 55%igen Natriumhydridsuspension in Mineralöl bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hatte (innerhalb etwa 20 min), wurden 85 mg (0,5 mmol) Bis-(dimethylamino)phosphorchloridat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argon für 3 Stunden gerührt. Formylhydrazin (60 mg, 1 mmol) wurde zugegeben und das Rühren wurde bei 130°C über Nacht fortgesetzt. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels im Vakuum wurde Natriumbicarbonatlösung (5 ml) zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol) gereinigt, wodurch 50 mg (44,2%) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten wurden.

MS m/e (%): 481,3 (M + H⁺, 100).

Beispiel 20

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0083] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 19 unter Verwendung von (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlorbenzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion anstelle von (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 535,9 (M + H⁺, 100).

Beispiel 21

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

a) (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-5-thioxo-[1,4]-diazepan-2-on

[0084] Zu einer Suspension aus 2,56 g (5 mmol) (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion in 20 ml Toluol wurden 1,01 g (0,25 mmol) Lawesson's-Reagens zugegeben und das Gemisch wurde für 2 Stunden bei 120°C gerührt.

[0085] Wasser (20 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde gereinigt und von dem Dithioamid durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat) abgetrennt, wodurch 1,09 g (41%) der Titelverbindung erhalten wurden.

MS m/e (%): 527,1 (M – H^+ , 100).

b)

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0086] Zu einer Lösung aus 106 mg (0,2 mmol) (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-5-thioxo-[1,4]-diazepan-2-on in 1 ml Butan-1-ol wurden 42 mg (0,24 mmol) 3-Morpholin-4-yl-propionsäurehydrazid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 130°C über Nacht gerührt. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels im Vakuum wurde Wasser (5 ml) zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) gereinigt, wodurch 77 mg (59,2%) der Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten wurden.

MS m/e (%): 650,0 (M + H^+ , 100).

Beispiel 22

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-piperidin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0087] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 21 unter Verwendung von Piperidin-1-yl-essigsäurehydrazid anstelle von 3-Morpholin-4-yl-propionsäurehydrazid in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 634,1 (M + H^+ , 100).

Beispiel 23

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-dimethylaminomethyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0088] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 21 unter Verwendung von 2-(Dimethylamino)acetoxyhydrazid anstelle von 3-Morpholin-4-yl-propionsäurehydrazid in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 594,1 (M + H^+ , 100).

Beispiel 24

(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(1-methyl-piperidin-2-yl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0089] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 21 unter Verwendung von 1-Methyl-piperidin-2-carbonsäurehydrazid anstelle von 3-Morpholin-4-yl-propionsäurehydrazid in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 634,1 (M + H^+ , 100).

Beispiel 25

(RS)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-naphthalin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on

[0090] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 19 unter Verwendung von (RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion anstelle von (3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 451,3 (M + H⁺, 100).

Beispiel 26

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-{3,4-dichlor-benzyl}-5-propylimino-[1,4]diazepan-2-on-hydrochlorid

[0091] Zu einer Suspension aus 160 mg (0,31 mmol) (RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-5-thioxo-[1,4]diazepan-2-on in 2 ml Dimethylformamid wurden 25 mg (0,6 mmol) einer 55%igen Natriumhydridsuspension in Mineralöl bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hatte (innerhalb etwa 20 min), wurden 106 mg (0,62 mmol) Bis-(dimethylamino)phosphorchloridat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argon für 3 Stunden gerührt. Propylamin (91 mg, 1,25 mmol) wurde zugegeben und das Rühren wurde bei 50°C über Nacht fortgesetzt. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels im Vakuum wurde Natriumbicarbonatlösung (5 ml) zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) gereinigt und zu dem Hydrochloridsalz unter Verwendung von HCl in Ethanol umgewandelt, wodurch 56 mg (30%) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten wurden.

MS m/e (%): 554,1 (M + H⁺, 100).

Beispiel 27

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)5-(2-dimethylamino-ethylimino)-1-naphthalin-1-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2-on

[0092] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 26 unter Verwendung von 2-Dimethylamino-ethylamin anstelle von Propylamin beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 497,2 (M + H⁺, 100).

Beispiel 28

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-(3,4-dichlor-benzyl)-4-pyridin-4-yl-methyl-[1,4]diazepan-2,5-dion

a) S-3-[[2-Amino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-propionyl]-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester

[0093] Zu einer Lösung aus 4,56 g (10 mmol) 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in 50 ml Dichlormethan wurden 2,02 g (20 mmol) N-Methylmorpholin und 2,55 g (10 mmol) Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinchlorid zugegeben und das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Dann wurden 3,71 g (10 mmol) 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzylamino)-propionsäure-tert-butylester (siehe Beispiel 1 Schritt a)) zugegeben und das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und eingedampft, und der Rest wurde durch Säulenfiltration (SiO₂, Hexan/Ethylacetat = 2 : 1) gereinigt. Zu Dimethylformamid wurden 10 ml Diethylamin zugegeben und das Gemisch wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dimethylformamid und Diethylamin wurden im Vakuum eingedampft und der Rest wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat/Ammoniak = 99,5 : 0,5) gereinigt, wodurch 4,82 g (82%) der Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurden.

MS m/e (%): 588,4 (M + H⁺, 100).

b) (3s)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-pyridin-4-ylmethyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0094] Zu einer Lösung aus 393 g (0,67 mmol) 5-3-[[2-Amin-3-(3,4-dichlor-phenyl)-propionyl]-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester in 1,2-Dichlorethan wurden 71,7 mg (0,67 mmol) 4-Pyridin-

carboxyaldehyd, 80,4 mg (1,34 mmol) Essigsäure und 198 mg (0,94 mmol) Natriumtriacetoxytetrahydridoborat zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Natriumbicarbonatlösung (5 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, wodurch 370 mg eines gelben Öls erhalten wurden, welches in einem Gemisch aus Dichlormethan (1 ml) und Trifluoressigsäure (1 ml) gelöst wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und die Trifluoressigsäure wurden bei reduziertem Druck eingedampft. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurde der Rest in 5 ml Dichlormethan gelöst und 220 mg (2,18 mmol) N-Methylmorpholin, 105 mg (0,55 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-Ethylcarbodiimidhydrochlorid und 74 mg (0,55 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (5 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, die zwei Phasen wurden getrennt und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Eindampfung des Lösungsmittels wurde der Rest durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) gereinigt, wodurch 158 mg (48%) der Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurden.

MS m/e (%): 603,9 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Beispiel 29

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-4-pyridin-3-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0095] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin und 3-[(2-Methoxy-naphthalin-1-ylmethyl)-amino]-propionsäure-tert-butylester anstelle von 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzylamino)-propionsäure-tert-butylester in Schritt a) und 3-Pyridincarboxyaldehyd anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 548,1 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Beispiel 30

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0096] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt a) und 1-Methyl-4-piperidon anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 610,0 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Beispiel 31

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-pyridin-2-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0097] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 2-Pyridincarboxyaldehyd anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 603,9 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Beispiel 32

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-pyridin-4-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0098] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt a) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 603,9 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

Beispiel 33

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-pyridin-3-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0099] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt a) und 3-Pyridincarboxyaldehyd anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 603,9 (M + H⁺, 100).

Beispiel 34

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-(1H-pyrazol-3-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion

[0100] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von Pyrazol-3-carbaldehyd anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 593,0 (M + H⁺, 100).

Beispiel 35

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-4-(2-dimethylamino-ethyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion; Hydrochlorid

[0101] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 28 unter Verwendung von 2-Dimethylaminoacetaldehyd anstelle von 4-Pyridincarboxyaldehyd in Schritt b) beschrieben sind, und anschließender Bildung des Hydrochloridsalzes unter Verwendung von HCl in Ethanol erhalten.

MS m/e (%): 584,1 (M + H⁺, 100).

Beispiel 36

(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-[1,4]diazepan-2,5-dion

[0102] Die Titelverbindung wurde in vergleichbaren Ausbeuten gemäß den Verfahrensweisen, die für Beispiel 1 unter Verwendung von 3,4,5-Trimethoxy-benzylamin anstelle von Bis-3,5-trifluormethyl-benzylamin in Schritt a) und tert-Butoxycarbonyl-DL-3,4-dichlorphenylalanin anstelle von tert-Butoxycarbonyl-L-3,4-dichlorphenylalanin in Schritt b) beschrieben sind, erhalten.

MS m/e (%): 466,1 (M + H⁺, 15), 181,1 (100).

Beispiel A

[0103] Tabletten der folgenden Zusammensetzung wurden in der üblichen Weise hergestellt:

mg/Tablette	
Wirkstoff	5
Lactose	45
Maisstärke	15
mikrokristalline Cellulose	34
Magnesiumstearat	1
Tablettengewicht	100

Beispiel B

[0104] Kapseln der folgenden Zusammensetzung wurden hergestellt:

mg/Kapsel	
Wirkstoff	10
Lactose	155
Maisstärke	30
Talk	5
Kapselfüllgewicht	200

[0105] Die Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke wurden zuerst in einem Mischer und dann in einem Zerkleinerungsapparat gemischt. Das Gemisch wurde zurück in den Mischer gegeben, der Talk wurde zugegeben und gründlich gemischt. Das Gemisch wurde maschinell in harte Gelatine kapseln gefüllt.

Beispiel C

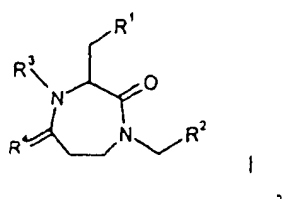
[0106] Zäpfchen der folgenden Zusammensetzung wurden hergestellt:

mg/Zäpfchen	
Wirkstoff	15
Zäpfchenmasse	1285
Gesamt	1300

[0107] Die Zäpfchenmasse wurde in einem Glas- oder Stahlbehälter geschmolzen, gründlich gemischt und auf 45°C abgekühlt. Daraufhin wurde die feine pulverige Wirksubstanz zugegeben und gerührt, bis sie vollständig dispergiert war. Das Gemisch wurde in Zäpfchenformen geeigneter Größe gegossen, zum Abkühlen stehen gelassen, die Zäpfchen wurden dann aus den Formen entfernt und einzeln in Wachspapier oder Metallfolie verpackt.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R^1 , R^2 unabhängig voneinander Aryl oder Heteroaryl sind, worin die Heteroarylgruppe ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, und worin die Aryl- oder Heteroarylgruppen gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, die Halogen, CF_3 , C_{1-7} -Alkoxy oder C_{1-7} -Alkyl sind, substituiert sind;

R^3 Wasserstoff, C_{1-7} -Alkyl, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_n$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , C_{1-7} -Alkoxy oder C_{1-7} -Alkyl substituiert sind;

$R^4 = O$, $=N(CH_2)_nCH_3$ oder $=N(CH_2)_nN(R)_2$ ist;

R^3 und R^4 zusammen mit den N- und C-Atomen, an die sie angelagert sind, die Gruppe $-CR^5=N-N=$ sein können;

R^5 Wasserstoff, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_n$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , C_{1-7} -Alkoxy oder C_{1-7} -Alkyl substituiert sind;

R Wasserstoff oder C_{1-7} -Alkyl ist;

n 0 bis 3 ist

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze und enantiomere Formen davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^4 eine Oxogruppe ist.

3. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, worin R^1 und R^2 beide Aryl sind.

4. Verbindung nach Anspruch 3, die

(3S)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,

(3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,

(3S)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methyl-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,

3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-ethoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion,

(RS)-1-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-3-(3,4-dichlor-benzyl)-5-propylimino-[1,4]-diazepan-2-on und
(RS)-3-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-4-pyridin-3-yl-methyl-[1,4]-diazepan-2,5-dion ist.

5. Verbindung nach Anspruch 2, worin einer von R¹ oder R² Aryl und der andere Heteroaryl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, die (3S)-3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion ist.

7. Verbindung nach Anspruch 2, worin R¹ und R² beide Heteroaryl sind.

8. Verbindung nach Anspruch 7, die (3S)-1-(2,8-Bis-trifluormethyl-chinolin-4-yl-methyl)-3-(1H-indol-3-yl-methyl)-[1,4]-diazepan-2,5-dion ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R³ und R⁴ zusammen mit dem N- und C-Atom, an das sie angelagert sind, die Gruppe -CR⁵=N-N= sind und R⁵ die in Anspruch 1 beschriebene Bedeutung hat.

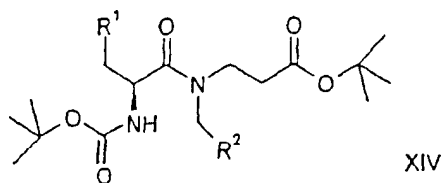
10. Verbindung nach Anspruch 9, die
(4S)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-(2-methoxy-naphthalin-1-yl-methyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-piperidin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-dimethylaminomethyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on,
(RS)-6-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzyl)-4-(3,4-dichlor-benzyl)-3-(1-methyl-piperidin-2-yl)-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on und
(RS)-4-(3,4-Dichlor-benzyl)-6-naphthalin-1-yl-methyl-7,8-dihydro-6H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-5-on ist.

11. Medikament, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I, wie in einem der Ansprüche 1–10 beansprucht, und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe.

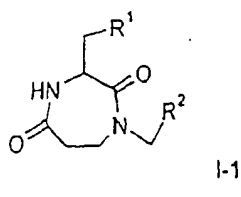
12. Medikament nach Anspruch 11 zur Behandlung von Krankheiten, die mit den NK-1-Rezeptorantagonisten in Verbindung stehen.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I wie in Anspruch 1 definiert, wobei das Verfahren

a) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel

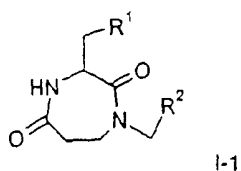


unter Erhalt einer Verbindung der Formel



worin R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder

b) die Umsetzung einer Verbindung der Formel

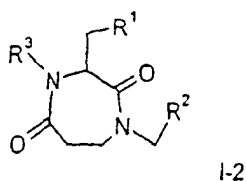


mit einer Verbindung der Formel

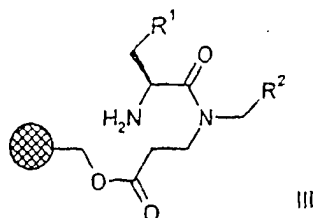


II

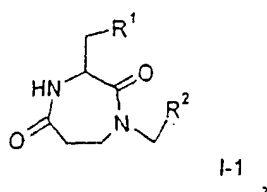
zu einer Verbindung der Formel



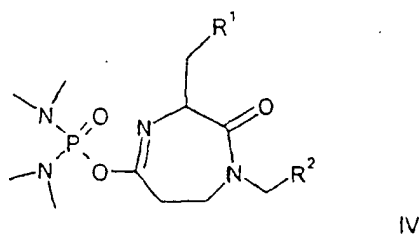
worin R^1 bis R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X Halogen ist, oder
c) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel



unter Erhalt einer Verbindung der Formel



worin R und R die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder
d) die Umsetzung einer Verbindung der Formel

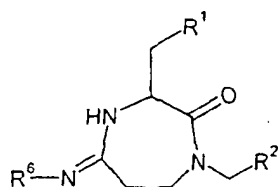


mit einer Verbindung der Formel



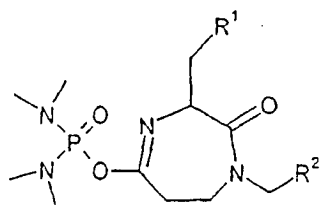
V

zu einer Verbindung der Formel



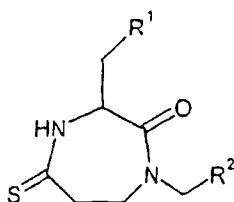
I-3

worin R^6 $-(CH_2)_nCH_3$ oder $-(CH_2)_nN(R)_2$ ist und R^1 , R^2 , n und R wie in Anspruch 1 angegeben sind, oder
e) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



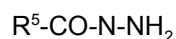
IV

oder



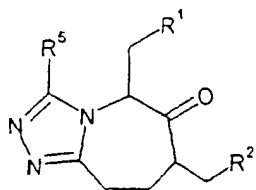
XX

mit einer Verbindung der Formel



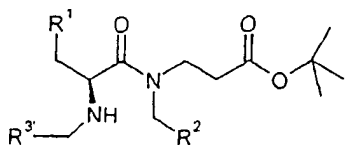
VI

zu einer Verbindung der Formel



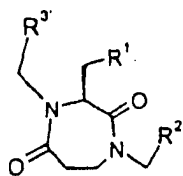
I-4

worin die Definitionen der Substituenten in Anspruch 1 angegeben sind, oder
f) die Cyclisierung einer Verbindung der Formel



VII

zu einer Verbindung der Formel



I-5

worin R^3 C_{1-7} -Alkyl, $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$, $-(CH_2)_{n-1}$ -Heteroaryl oder ein nicht aromatischer $-(CH_2)_{n-1}$ -Heterocyclus ist, wobei die Heterocyclen gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 , C_{1-7} -Alkoxy oder C_{1-7} -Alkyl substituiert sind; und R^1 und R^2 wie oben beschrieben sind, oder

g) die Modifizierung eines oder mehrerer Substituenten R^1 bis R^3 innerhalb der oben angegebenen Definitionen und, wenn gewünscht, die Umwandlung der erhaltenen Verbindung in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz oder in seine enantiomere Form umfaßt.

14. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1–10, erhältlich durch ein in Anspruch 13 beanspruchtes Verfahren.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem NK-1-Rezeptor in Verbindung stehen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen