

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/32648 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/04,  
471/04, A61K 31/445, A61P 29/00

88437 Maselheim-Sulmingen (DE). **BAUER, Eckhart**  
[DE/DE]; Nickelshalde 11, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10391

(74) **Anwalt: LAUDIEN, Dieter;** Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. Oktober 2000 (21.10.2000)

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 52 147.6 29. Oktober 1999 (29.10.1999) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): EBERLEIN, Wolf-  
gang** [DE/DE]; Obere Au 6, 88400 Biberach (DE).  
**ENGEL, Wolfhard** [DE/DE]; Mozartstrasse 13, 88400  
Biberach (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Öschweg  
11, 88447 Warthausen (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE];  
Freiherr-von-Koenig-Strasse 6, 88447 Warthausen (DE).  
**HALLERMAYER, Gerhard** [DE/DE]; Grüner Weg 8,

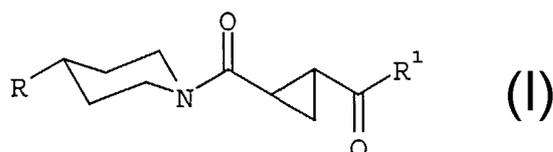
**Veröffentlicht:**

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** NOVEL CYCLOPROPANES AS CGRP ANTAGONISTS, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) **Bezeichnung:** NEUE CYCLOPROPANE ALS CGRP-ANTAGONISTEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of the general formula (I), in which R and R<sup>1</sup> are defined as in claim 1. The invention also relates to their tautomers, diastereomers and enantiomers, to mixtures thereof and to their salts, especially to their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases. The inventive compounds have valuable pharmacological properties, including CGRP antagonist properties. The invention

further relates to medicaments that contain said compounds, to the use and the production thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R und R<sup>1</sup> wie im Anspruch (1) definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere CGRP-antagonistische Eigenschaften, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

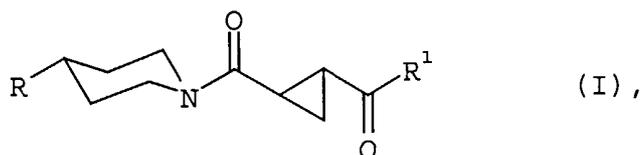
WO 01/32648 A1

- 1 -

NEUE CYCLOPROPANE ALS CGRP-ANTAGONISTEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE  
ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Cyclopropane der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten

R einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thia-

zoly-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxy-carbonylalkoxy-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, [(Hydroxycarbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl- oder Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

durch 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3-, 4- oder 5-Position durch ein

Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht direkt aneinander gebundene Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff und Stickstoff enthält,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl-, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenylalkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen

mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die in den vorstehend genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Amino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können, vorzugsweise mit der Acetyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe, und

alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 5 Kohlenstoffatome umfassen können.

Unter den in den vorstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare der allgemeinen Formel (I), die zugehörigen Enantiomeren sowie Gemische der unter die allgemeine Formel (I) fallenden Diastereomeren und Enantiomeren.

Besonders bevorzugt sind die unter die allgemeine Formel (I) fallende Racemate und Enantiomeren, die hinsichtlich des Cyclopropanrings trans-konfiguriert sind.

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

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxy-carbonylalkoxy-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, [(Hydroxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl- oder Trifluormethoxy-Gruppen,

durch 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3-, 4- oder 5-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht direkt aneinander gebundene Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff und Stickstoff enthält,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche

Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen Reste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R. einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-Gruppe substituiert oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

und wobei die in R enthaltenen Phenyl-Gruppen sowie benzo- und pyrido-kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Carboxy-, Hydroxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, [(Hydroxycarbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, Alkanoyl- oder Tri-fluormethoxy-Gruppen,

durch 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3- oder 4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann, beispielsweise 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Methyl-1,4-diazacyclohept-1-yl- oder 4-Morpholinylgruppen,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoffatom verknüpft ist und in 2- und 2'-Stellung je ein Sauerstoffatom enthält oder über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht direkt aneinander gebundene Stickstoffatome oder ein Sauerstoff- und ein Stickstoffatom, die durch mindestens eine Methylengruppe voneinander getrennt sind, enthält, beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, 2,5-Dioxacyclopentylmethoxy-, 2,6-Dioxacyclohexylmethoxy-, 2-(1-Pyrrolidinyl)ethoxy-, 2-(1-Piperidinyl)ethoxy-, 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethoxy- oder 2-(4-Morpholinyl)ethoxy-Gruppen,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenylgruppe,

die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sind diejenigen, in denen

R. eine 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]-pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome mono- oder disubstituiert oder durch eine 4-Methyl-1-piperazinyl-, 2,5-Dioxacyclopentylmethoxy-, Meth-

oxy-, 2-(4-Morpholinyl)ethoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylaminopropoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Hydroxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Aminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, [N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino]carbonyl-, [(Methoxycarbonylmethyl)amino]carbonyl- oder [(Hydroxycarbonylmethyl)amino]carbonyl-Gruppe monosubstituiert sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenylgruppe,

die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, beispielsweise die 4-Chlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl- oder 3,5-Dibrom-4-Hydroxyphenylgruppe,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

(1) cis-3-{1-[2-(4-Chlorbenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(2) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-imidazolon

(3) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(4) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-6-brom-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(5) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolone

(6) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-imidazolone

(7) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-imidazolone

(8) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2(1H)-chinazolinone

(9) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[(1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]-2(1H)-chinazolinone

(10) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazolone

(11) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinone

(12) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-2(2H)-imidazolone

(13) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazolone

(14) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-imidazolone

(15) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-pyrido[3,4-d]pyrimidinone

(16) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2(1H)-chinazolinone

(17) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1H)-chinazolinone

(18) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-[2-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-imidazolone

(19) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2(1H)-chinazolinone

(20) trans-3-{1-[2-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinone

(21) trans-1-{1-[2-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolone

(22) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(methoxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinone

(23) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropan-carbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(hydroxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinone

(24) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-2(1H)-chinazolinon

(25) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-methoxy-2(1H)-chinazolinon

(26) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-(methoxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinon

(27) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-7-carboxy-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(28) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-7-methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(29) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-imidazo[4,5-c]chinolinon

(30) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-{[(methoxycarbonylmethyl)-amino]carbonyl}-2(1H)-chinazolinon

(31) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-{[N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methylamino]carbonyl}-2(1H)-chinazolinon

(32) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-7-diethylaminocarbonyl-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(33) trans-7-Aminocarbonyl-3-{1-[2-(4-amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropanecarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(34) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropanecarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-{[(hydroxycarbonylmethyl)-amino]carbonyl}-2(1H)-chinazolinon

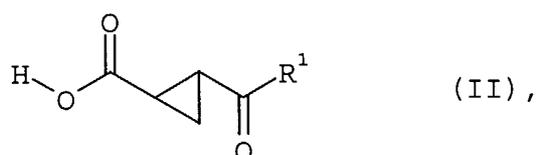
(35) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropanecarbonyl]-4-piperidinyl}-2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-1,2,4-triazolon,

insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen (2), (3), (5), (7), (8), (9), (13), (19), (22), (23) und (35),

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt:

a) Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

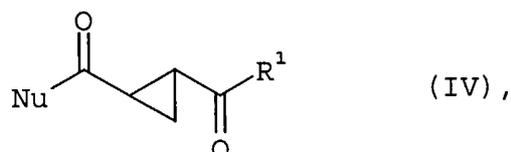
R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann eine eventuelle Konfigurationsänderung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel II und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im

Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0 und +25°C.

b) Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist und

Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl- oder 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-Gruppe, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyl-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

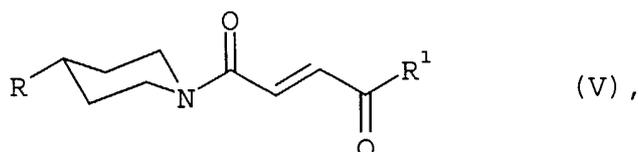


in der

R wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen  $-50^{\circ}\text{C}$  und  $+120^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ , und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

c) Cyclopropanierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

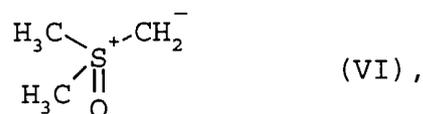
R und  $\text{R}^1$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Cyclopropanierung kann katalytisch mit Diazomethan erfolgen, wobei Ausgangsverbindungen der Formel (V) verwendet werden, in denen die olefinische Doppelbindung bevorzugt (E)-konfiguriert ist. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen 0°C und + 50°C, bevorzugt bei Zimmertemperatur durchgeführt. Als Katalysatoren werden Palladium(II)-Verbindungen bevorzugt, beispielsweise  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  oder Palladium(II)-acetat  $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ . Als Lösemittel kommen inerte Ether, beispielsweise Diethylether, Kohlenwasserstoffe und ganz bevorzugt chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, oder auch Gemische der genannten Lösemittel in Betracht (siehe auch: H. Abdallah, R. Green und R. Carrie, *Tetrahedron Letters* **23**, 503-506 (1982)). Die Cyclopropanierung (E)-konfigurierter Verbindungen der allgemeinen Formel V kann durch Verwendung der von A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **26**, 339-345 (1993), beschriebenen Semicorrin-Cupfer-Katalysatoren unter Erzielung eines hohen Enantiomeren-Überschusses auch asymmetrisch gestaltet werden. Das erforderliche Diazomethan kann auch in situ erzeugt werden, indem man N-Methyl-N-nitrosoharnstoff portionsweise zu einer Mischung aus einem Alken der allgemeinen Formel (V), dem Palladium-Katalysator, dem organischen Lösemittel und 40- bis 50-prozentiger wässriger Kaliumhydroxid-Lösung gibt; bei dieser Arbeitsweise werden in der Regel höchstens 2 Mol N-Methyl-N-nitrosoharnstoff pro Mol des Alkens der allgemeinen Formel (V) benötigt.

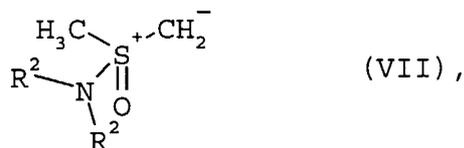
Ferner kann die Cyclopropanierung von Alkenen der allgemeinen Formel (V), in der die olefinische Doppelbindung beliebig orientiert sein kann, wobei die (E)-Konfiguration aber bevorzugt wird, in Analogie zur sogenannten Simmons-Smith-Reaktion mit Diiodmethan und dem Zink-Cupfer-Paar (s. auch: Simmons, Cairns, Vladuchik und Hoiness, *Org. React.* **20**, 131 (1973); Furukawa und Kawabata, *Adv. Organomet. Chem.* **12**, 83-134 (1974)) oder dem Zink-Silber-Paar (s. auch: J. M. Denis, C. Girard und J. M. Conia, *Synthesis* **1972**, 549) erfolgen. Das Zink-Cupfer-

Paar kann nach mehreren Varianten erzeugt werden (siehe z. B.: Shank und Shechter, J. Org. Chem. **24**, 1525 (1959); LeGoff, J. Org. Chem. **29**, 2048 (1964)), von denen das Erhitzen von Zinkstaub mit Kupfer(I)-chlorid in Diethylether und unter Stickstoff (Rawson und Harrison, J. Org. Chem. **35**, 2057 (1970)) besonders geeignet ist. Die Reaktion gelingt auch mit nicht aktiviertem Zink im Ultraschallbad (siehe auch: Repi und Vogt, Tetrahedron Letters **23**, 2729 (1982); Repi, Lee und Giger, Org. Prep. Proced. Int. **16**, 25 (1984)). Die das Alken der allgemeinen Formel (V) angreifende Spezies ist eine intermediär auftretende Organozinkverbindung, Bis-(iodmethyl)-zink (siehe auch: Georg Wittig und Frank Wingler, Chem. Ber. **97**, 2146 (1964)) oder das Addukt  $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn}\cdot\text{ZnI}_2$  (Blanchard und Simmons, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1337 (1964)), deren Lösungen für physikochemische Untersuchungen hinreichend stabil sind. Die Cyclopropanierung erfolgt stereospezifisch syn. Die Reaktivität des Reagens kann durch Zusatz einer Lewis-Säure, beispielsweise von Nickel(II)-bromid, gesteigert werden (s. auch: H. Kanai et al., Bull. Chem. Soc. Jap. **56**, 1025~~8~~1029 (1983), Synthesis **1984**, 987), das erforderliche Diiodmethan auch in situ aus Dibrommethan und Natriumiodid erzeugt werden. In einer weiteren Variante der Cyclopropanierung wird das Substrat der allgemeinen Formel (V) mit Diiodmethan oder einem anderen Dihalomethan und Diethylzink umgesetzt (s. auch: Furukawa, Kawabata und Nishimura, Tetrahedron **24**, 53 (1968), Tetrahedron Letters **1968**, 3495; Nishimura, Kawabata und Furukawa, Tetrahedron **25**, 2647 (1969); Miyano und Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **46**, 892 (1973); Friedrich und Biresaw, J. Org. Chem. **47**, 1615 (1982)). Schließlich kann das erforderliche Reagens auch aus Dihalomethanen und Kupfer erzeugt werden (Kawabata, Kamemura und Naka, J. Am. Chem. Soc. **101**, 2139 (1979); Kawabata, Tanimoto und Fujiwara, Tetrahedron **35**, 1919 (1979)). Die Cyclopropanierung wird bei Temperaturen zwischen 0°C und +70°C, bevorzugt bei Raumtemperatur, und unter Verwendung von etherischen Lösemitteln, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, durchgeführt.

Die Cyclopropanierung eines Alkens der allgemeinen Formel (V), in der die olefinische Doppelbindung beliebig orientiert sein kann, wobei die (E)-Konfiguration aber bevorzugt wird, kann auch mit dem Dimethyloxosulfoniummethylid der Formel



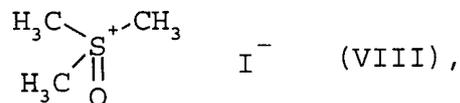
oder einem Dialkylamino-oxosulfoniummethylid der allgemeinen Formel



in der

R<sup>2</sup> die Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, durchgeführt werden.

Die Umsetzung wird in dipolaren, aprotischen Lösemitteln, bevorzugt in Dimethylsulfoxid, und bei Temperaturen zwischen +10 und +80°C, bevorzugt +20 und +60°C, durchgeführt. Die Oxosulfoniumylide VI und VII können als solche eingesetzt werden, werden jedoch auch in situ aus dem Trimethyloxosulfoniumiodid der Formel



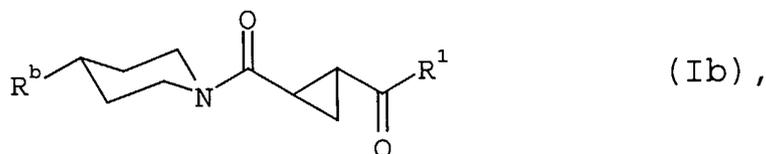
durch Einwirkung von Methansulfinylmethylnatrium (siehe auch: E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1353 (1965), Org. Syn. **49**, 78 (1969); H. Schmidbauer und W. Tronich, Tetrahedron Letters **1968**, 5335) bzw. aus einem Dialkylamino-oxosulfoniumiodid der allgemeinen Formel



Zur alkalischen Verseifung der Ester der allgemeinen Formel (Ia) werden Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid bevorzugt; geeignet sind aber auch andere Alkalihydroxide, beispielsweise Cäsiumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide, beispielsweise Bariumhydroxid, oder auch Tetralkylammoniumhydroxide. Die Durchführung erfolgt in wässriger Lösung und vorteilhaft unter Zusatz von mit Wasser mischbaren Cosolvenzien, bevorzugt von Alkoholen, wie Methanol, Ethanol oder 2-Ethoxyethanol, oder von Ethern, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan. Zur alkalischen Verseifung geeignete Temperaturen liegen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Wasser-Lösemittel-Gemischs, bevorzugt wird jedoch Zimmertemperatur. Zur Freisetzung der zugrundeliegenden Carbonsäuren aus ihren zunächst entstandenen Salzen eignen sich verdünnte wässrige organische oder anorganische Säuren, z. B. Essigsäure, Oxalsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, Hydroxycarbonylalkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonylalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-Gruppe gleichartig mono-, di- oder trisubstituiert ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  wie eingangs erwähnt definiert ist und

der Rest R<sup>b</sup> mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch die Carboxy-Gruppe mono-, di- oder trisubstituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen hat,

mit Ammoniak, Alkylaminen, N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)aminen, Hydroxycarbonylalkylaminen, Alkoxycarbonylalkylaminen oder Dialkylaminen, beispielsweise 1-Methylpiperazin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Hexahydroazepin.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N-N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBT) kann eine eventuelle Racemisierung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +20°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante

nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden, gegebenenfalls N<sup>2</sup>-geschützten  $\alpha$ -Aminosäure und dem Kohlen-säuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +20°C, bevorzugt 0 und +20°C.

Die erfindungsgemäßen neuen Cyclopropane der allgemeinen Formel (I) enthalten wenigstens zwei Chiralitätszentren. Mithin treten die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auf. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Campher-sulfonsäure, bzw. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

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

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib) lassen sich nach den in dieser Anmeldung beschriebenen Verfahren a) bis c) herstellen. Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln II lassen sich, soweit nicht literaturbekannt, beispielsweise aus den entsprechenden Carbonsäureestern, wie den Methyl- oder Ethylestern, durch Verseifung mit wässriger Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid-Lösung und anschließendes Ansäuern mit Salzsäure in Analogie zu dem Fachmann bekannten Verfahren leicht herstellen. Die hierfür benötigten Carbonsäureester sind aus den entsprechenden 4-Aryl- bzw. Heteraryl-4-oxo-2-butensäureestern beispielsweise durch Umsetzung mit Dimethyloxosulfoniummethylid in Analogie zu dem vorstehend unter c) beschriebenen Verfahren erhältlich. 4-Aryl- bzw. Heteraryl-4-oxo-2-butensäureester schließlich sind entweder litera-

turbekannt oder aus literaturbekannten 4-Aryl- bzw. Hetaryl-4-oxo-2-butensäuren gut zugänglich (siehe auch deutsche Offenlegungsschriften 2 047 806 und 2 103 749).

Sekundäre Amine der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder lassen sich beispielsweise in Analogie zu in der WO 98/11128 beschriebenen Verfahren synthetisieren.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV sind aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II nach gängigen Methoden erhältlich.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V sind beispielsweise durch Acylierung von Verbindungen der Formel (III) mit ungesättigten Carbonsäurederivaten leicht herstellbar.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

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

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml/1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amer-

sham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250  $\mu$ l inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1  $\mu$ M humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

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

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test  $IC_{50}$ -Werte  $\leq 10000$  nM.

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

---

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250  $\mu$ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10  $\mu$ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen ( $10^{-11}$  bis  $10^{-6}$  M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20  $\mu$ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die  $pA_2$ -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen  $10^{-11}$  bis  $10^{-5}$  M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die folgenden Erkrankungen positiv: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), kardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inclusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akuttherapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination

mit anderen Wirksubstanzen, insbesondere mit denen die bei der Behandlung der Migräne eingesetzt werden, mit Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blockern,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiinflammatorica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT<sub>1D</sub>-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT<sub>1D</sub>-, 5-HT<sub>1B/D</sub>- oder 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten wie z.B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung,

beispielsweise durch direkte Markierung mit  $^{125}\text{I}$  oder  $^{131}\text{I}$  oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-,  $^1\text{H-NMR}$  und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden  $R_f$ -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

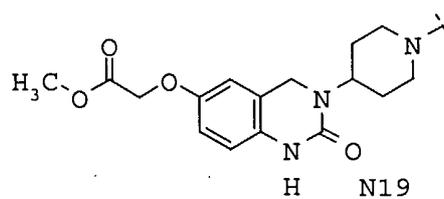
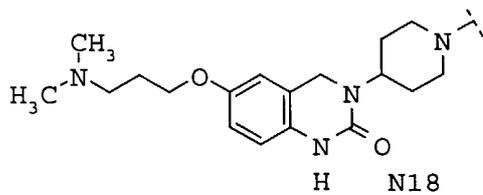
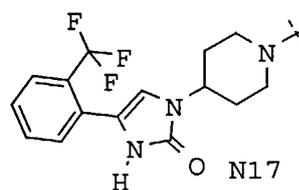
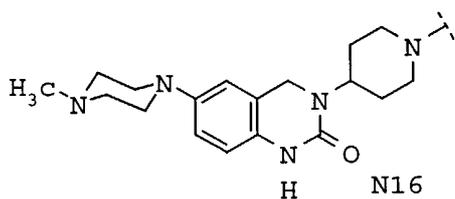
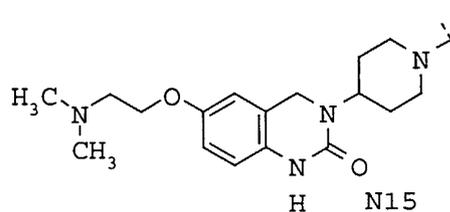
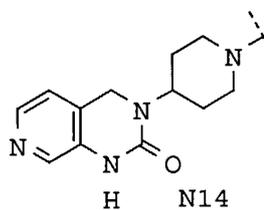
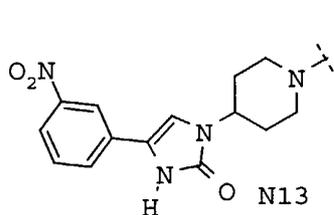
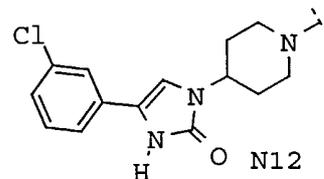
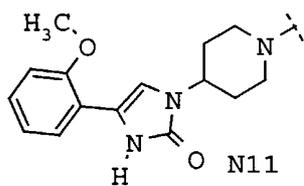
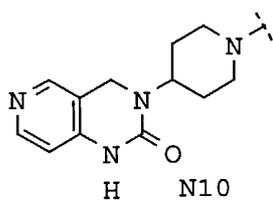
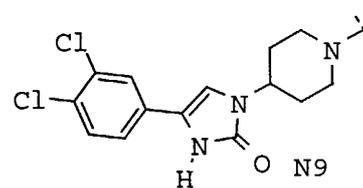
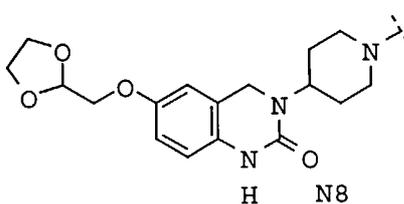
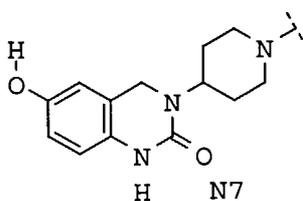
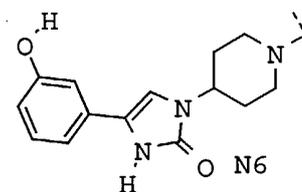
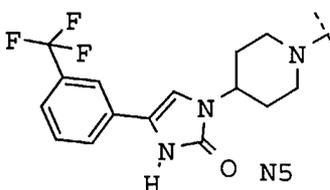
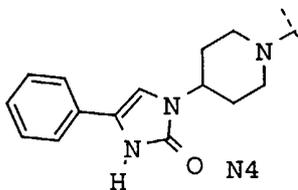
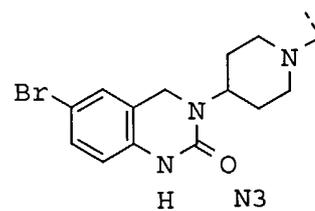
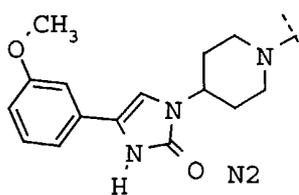
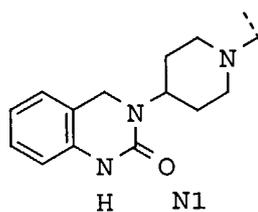
- FM A = Essigsäureethylester/Methanol 100/5 v/v  
FM B = Essigsäureethylester/Methanol 80/20 v/v  
FM C = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/1  
v/v/v  
FM D = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak  
70/15/15/2 v/v/v/v  
FM E = Essigsäureethylester/Eisessig 99/1 v/v  
FM F = Essigsäureethylester/Methanol/Eisessig 90/10/1 v/v/v  
FM G = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v  
FM H = Petrolether/Essigsäureethylester 1/1 v/v  
FM I = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90/10/1.5 v/v/v  
FM K = Dichlormethan/Isopropanol 9/1 v/v  
FM L = Essigsäureethylester/Methanol 9/1 v/v  
FM M = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v  
FM N = Dichlormethan/Essigsäureethylester 1/1 v/v  
FM O = Dichlormethan/Methanol 95/5 v/v  
FM P = Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/  
konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v

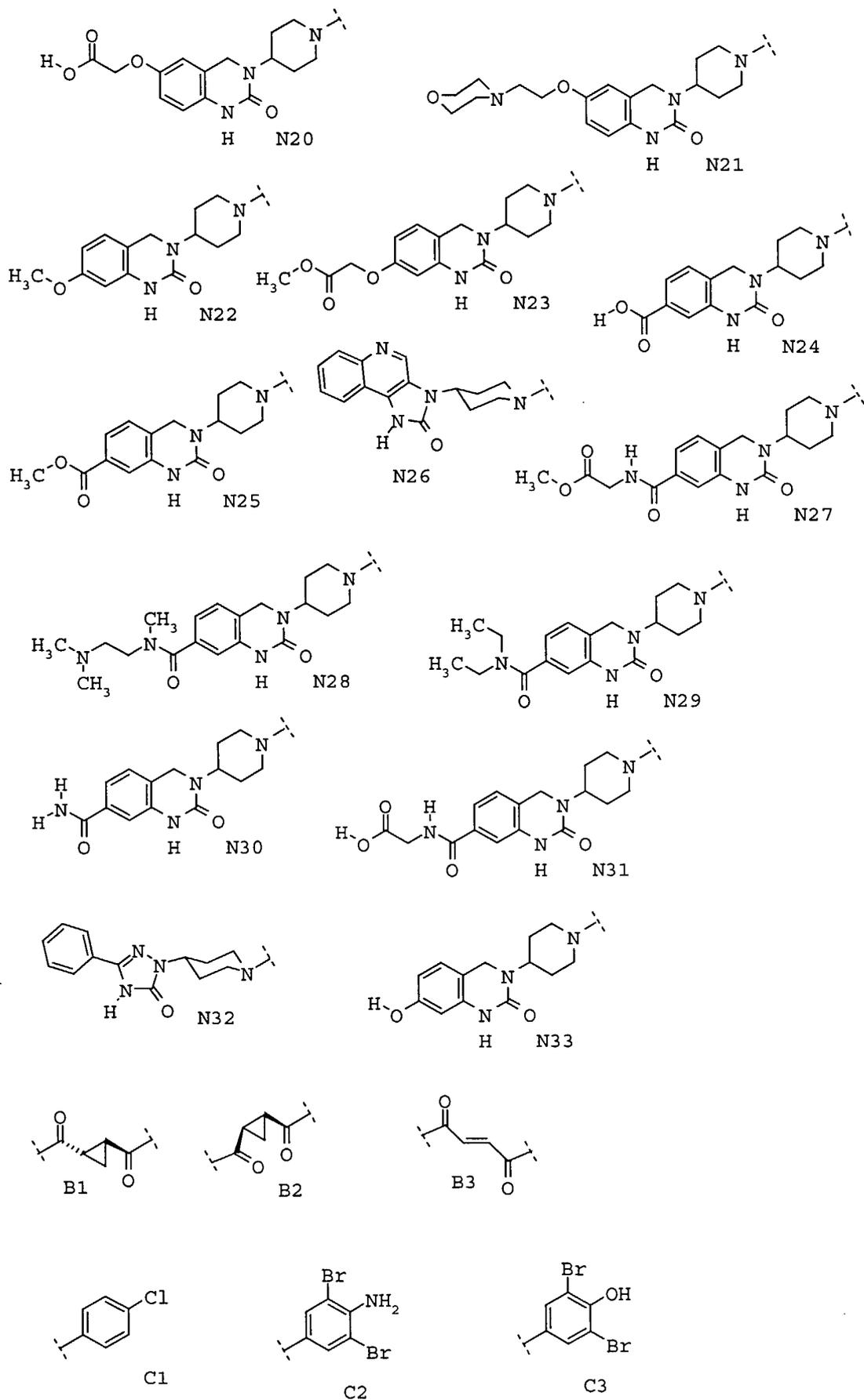
In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- Fp.: Schmelzpunkt  
(Z): (Zersetzung)  
DIEA: N,N-Diisopropyl-ethylamin

Boc: (1,1-Dimethylethoxy) carbonyl  
TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-  
tetrafluoroborat  
HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat  
CDT: 1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)  
THF: Tetrahydrofuran  
DMF: Dimethylformamid  
EE: Essigsäureethylester  
PE: Petrolether  
LM: Lösemittel  
Lfd. Nr.: Laufende Nummer

Die Bedeutung der in den Beispielen verwendeten, aus Buchstaben und Zahlen zusammengesetzten Symbole ergibt sich aus der folgenden Übersicht:





## A. Herstellung von Zwischenverbindungen

### Beispiel A1

#### cis-2-(4-Chlorbenzoyl)-cyclopropancarbonsäure

Zu der Mischung aus 60.0 g (0.45 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 9 ml (0.115 Mol) wasserfreiem Dimethylformamid tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 60 bis 70°C nacheinander 4.5 g (0.040 Mol) Chlorbenzol und 5.0 g (0.0446 Mol) 1,2-Cyclopropandicarbonsäureanhydrid und hielt das Gemisch anschließend noch 1 Stunde bei 70°C. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus 500 g gestoßenem Eis und 60 ml konz. Salzsäure eingerührt, der Niederschlag abgenußt, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank über Siccapent bei einer Temperatur von 50°C getrocknet. Man erhielt 7.8 g (87 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 150-153°C.

### Beispiel A2

#### trans-2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonsäuremethylester durch Verseifung mit Lithiumhydroxid-hydrat in einem Wasser-Tetrahydrofuran-Gemisch (2/3 v/v) in einer Ausbeute von 76 % der Theorie. Farblose Kristalle.

IR (KBr): 3473.2, 3345.9 (NH<sub>2</sub>); 1714.4 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel A3

#### trans-2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonsäuremethylester

Zu der Lösung von 3.9 g (0.02074 Mol) Trimethyl-oxosulfoniumiodid in 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gab man bei Zimmertemperatur und unter Rühren in kleinen Portionen 0.45 g (0.01781 Mol) 95proz. Natriumhydrid, rührte weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur und tropfte dann die Lösung von 5.8 g

(0.01598 Mol) trans-4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxo-butensäuremethylester in 50 ml Dimethylsulfoxid ohne äußere Erwärmung zu, wobei die Temperatur der Mischung bis auf 35°C anstieg, und rührte eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur. Die Mischung wurde in 500 ml gesättigte wässrige Kochsalz-Lösung eingerührt, danach mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ergab nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (30 bis 60  $\mu\text{m}$ ) unter Verwendung von EE/Cyclohexan (1/1 v/v) zum Eluieren 2.6 g (43 % der Theorie) eines farblosen Öls.

IR (KBr): 3475, 3363 ( $\text{NH}_2$ ); 1728, 1662 ( $\text{C=O}$ )  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $M^+$  = 375/377/379 ( $\text{Br}_2$ )

#### Beispiel A4

##### trans-4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxo-butensäuremethylester

Die Mischung aus 5.6 g (0.016 Mol) trans-4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxo-butensäure, 50 ml wasserfreiem Methanol und 4.0 g (0.0368 Mol) Trimethylchlorsilan wurde 3 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abermals im Vakuum eingedampft und ergab 5.8 g (100 % der Theorie) eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

MS:  $M^+$  = 361/363/365 ( $\text{Br}_2$ )

Beispiel A53,4-Dihydro-6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon

Die Mischung aus 0.9 g (0.0022 Mol) 3,4-Dihydro-6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon, 10 ml Methanol und 0.5 g Palladium(II)-hydroxid (Pearlman's catalyst) wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der verbliebene Rückstand ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

Ausbeute: 0.6 g (86 % der Theorie).

IR (KBr): 1662 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $M^+ = 318$

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>	IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]
N8	H	-	aus N8-CH <sub>2</sub> Ph, H <sub>2</sub> , 10proz. Pd-C, MeOH	92	D	0.23	1665 (C=O)
N18	H	-	aus N18-CH <sub>2</sub> Ph, H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , MeOH	81	D	0.26	
N19	H	-	aus N19-CH <sub>2</sub> Ph, H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , MeOH	85			
N21	H	-	aus N21-CH <sub>2</sub> Ph, H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , MeOH	100	D	0.27	
N23	H	-	aus N23-CH <sub>2</sub> Ph, H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , MeOH	74	D	0.35	

Beispiel A63,4-Dihydro-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon

Zu der eisgekühlten Lösung von 1.1 g (2.561 mMol) 3,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1H)-chinazolinon in 20 ml Methylenchlorid wurden 2 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur und 5 Stunden bei 40°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in 5 ml Wasser aufgenommen, die entstandene Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Dichlormethan er-

schöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von anfangs Dichlormethan/Methanol 9/1 (v/v), dann von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/3 (v/v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand (0.5 g; 59% der Theorie) ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

#### Beispiel A7

#### 3,4-Dihydro-6-[(1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]-3-(1-phenylmethyl-4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

Zu der Lösung von 5.0 g (14.82 mMol) 3,4-Dihydro-6-hydroxy-3-(1-phenylmethyl-4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon in 120 ml wasserfreiem Dimethylformamid gab man portionsweise und unter Rühren bei Zimmertemperatur 0.36 g (14.25 mMol) 95proz. Natriumhydrid und hielt die Mischung anschließend 15 Minuten bei 50°C. Dabei bildete sich ein dicker, farbloser Brei. Nach Zugabe von 5.0 g (37.04 mMol) 2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan erhitzte man 90 Minuten auf 90°C. Die erkaltete Mischung wurde in gesättigte wässrige Kochsalz-Lösung eingerührt und mit Essigsäure-ethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/EE/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aufarbeitung der entsprechenden Fraktionen ergab 2.5 g (41 % der Theorie) eines farblosen Öls vom  $R_f = 0.47$  (Dichlormethan/EE/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v).

IR (KBr): 1662 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>
N19	-	CH <sub>2</sub> Ph	aus N7-CH <sub>2</sub> Ph, BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> und NaH in DMF	63		
N23	-	CH <sub>2</sub> Ph	aus N33-CH <sub>2</sub> Ph, BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> und NaH in DMF	17	D	0.74

### Beispiel A8

3,4-Dihydro-6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-(1-phenylmethyl-4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon

Das Gemisch aus 1.1 g (3.26 mMol) 3,4-Dihydro-6-hydroxy-3-(1-phenylmethyl-4-piperidiny)-2(1H)-chinazolinon, 50 ml Tetrahydrofuran, 0.30 g (3.366 mMol) 2-Dimethylaminoethanol, 0.94 g (3.584 mMol) Triphenylphosphin und 0.56 g (3.216 mMol) Azodicarbonsäureester wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur, 6 Stunden bei Rückflußtemperatur und abermals 13 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/EE/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aufarbeitung der entsprechenden Fraktionen ergab 0.9 g (69 % der Theorie) einer farblosen kristallinen Substanz vom R<sub>f</sub> = 0.47 (Dichlormethan/EE/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v).

MS: ESI: (M+H)<sup>+</sup> = 409; (M+2H)<sup>++</sup> = 205; (M+Na)<sup>+</sup> = 431

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>	MS	IR [cm <sup>-1</sup> ]
N18	-	CH <sub>2</sub> Ph	aus N7-CH <sub>2</sub> Ph, (H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, PPh <sub>3</sub> und (NCO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub> in THF	59	P	0.12	M <sup>+</sup> = 422	3357, 3271 (NH); 1622 (C=O, C=C)
N21	-	CH <sub>2</sub> Ph	aus N7-CH <sub>2</sub> Ph, O[(H <sub>2</sub> C) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, PPh <sub>3</sub> und (NCO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub> in THF	45				

Beispiel A93,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1H)-chinazolinon

Das Gemisch aus 10.0 g (24.372 mMol) 6-Brom-3,4-dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-chinazolinon, 2.5 g (24.96 mol) 1-Methylpiperazin, 4.81 g (50.05 mMol) Natrium-tert.-butylat, 285 mg (0.4766 mMol) Bis-(dibenzylidenacetone)-palladium, 305 mg (1.002 mMol) Tris-(o-tolyl)-phosphin und 100 ml Toluol wurde 14 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe der gleichen Mengen 1-Methylpiperazin, Natrium-tert.-butylat, Bis-(dibenzylidenacetone)-palladium und Tris-(o-tolyl)-phosphin wurde weitere 48 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde über Aktivkohle filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit verdünnter wässriger Zitronensäure-Lösung extrahiert. Die so erhaltenen sauren Auszüge wurden natronalkalisch gestellt und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Auszüge wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel (30-60  $\mu\text{m}$ ) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak 9/1 v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung der geeigneten Eluate erhielt man 1.1 g (11 % der Theorie) einer farblosen Substanz.

IR (KBr): 1670 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $M^+$  = 429

Beispiel A103,4-Dihydro-7-hydroxy-3-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon

Die Mischung aus 18.0 g (0.0512 Mol) 3,4-Dihydro-7-methoxy-3-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 100 g Pyridin-hydrochlorid wurde unter Rühren 3 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach dem Erkalten löste man das Produkt in 500 ml Wasser, behandelte die erhaltene Lösung vorsichtig mit überschüs-

sigem, festem Natriumhydrogencarbonat, wobei sich ein hochviskoses Öl abschied. Dieses Öl wurde in 150 ml Methanol aufgenommen, die entstandene methanolische Lösung über Aktivkohle geklärt, anschließend wieder im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mit 50 ml Acetonitril verrührt und anschließend aufgeköcht. Man ließ erkalten, nutschte den entstandenen Niederschlag ab und trocknete ihn im Vakuum und bei Zimmertemperatur.

Ausbeute: 10.8 g (63 % der Theorie).

$R_f = 0.32$  (FM F).

IR (KBr): 1649 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $M^+ = 337$

#### Beispiel A11

##### 3,4-Dihydro-7-methoxy-3-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon

Die Mischung aus 2.5 g (7.682 mMol) 2-Amino-4-methoxy-N-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-benzylamin, 1.62 g (10 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 25 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren 2.5 Stunden lang auf 90°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in 100 ml Eiswasser eingerührt, die entstandene Suspension mit 10 ml tert.-Butylmethylether überschichtet, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser und dann mit tert.-Butylmethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 1.9 g (70 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

IR (KBr): 1664 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

MS :  $M^+ = 351$

#### Beispiel A12

##### 2-Amino-4-methoxy-N-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-benzylamin

Die Lösung von 3.2 g (9.003 mMol) 4-Methoxy-2-nitro-N-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-benzylamin in 30 ml Methanol wurde in Gegenwart von 1 g 10proz. Rhodiumkohle 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhielt 2.5 g (85 % der

Theorie) eines farblosen hochviskosen Öls, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

$R_f = 0.34$  (FM F).

IR (KBr): kein C=O

MS :  $M^+ = 325$

#### Beispiel A12

##### 4-Methoxy-2-nitro-N-(1-phenylmethyl-4-piperidinyl)-benzylamin

Die Mischung aus 3.0 g (16.561 mMol) 4-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd, 3.2 g (16.817 mMol) 1-Phenylmethyl-4-piperidinamin und 30 ml Methanol wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dann gab man 681 mg (18.0 mMol) Natriumborhydrid zu und rührte abermals eine Stunde bei Zimmertemperatur. Die Mischung wurde in 500 ml Eiswasser eingerührt und mit 10proz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit je 50 ml tert.-Butylmethylether gewaschen, anschließend mit 20proz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit tert.-Butylmethylether erschöpfend extrahiert. Die zuletzt erhaltenen Extrakte wurden vereinigt, zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das verbleibende farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

Ausbeute: 3.2 g (54 % der Theorie).

IR (KBr): kein C=O

MS :  $M^+ = 355$

**B. Herstellung der Endverbindungen**Beispiel 1

cis-3-{1-[2-(4-Chlorbenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 1)

Die Mischung aus 1.0 g (4.452 mmol) trans-2-(4-Chlorbenzoyl)-cyclopropancarbonsäure, 0.97 g (4.194 mmol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon, 1.4 g (4.36 mmol) TBTU, 0.455 mg (4.5 mmol) Triethylamin und 20 ml Dimethylformamid wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit, mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Zitronensäure schwach angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser, dann mit 5 ml Tetrahydrofuran sorgfältig gewaschen, schließlich im Umlufttrockenschrank bei einer Temperatur von 60°C getrocknet. Man erhielt 1.3 g (71 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Produkts vom Fp. 272-273°C und R<sub>f</sub> 0.24 (FM A).

IR (KBr): 1674.1 cm<sup>-1</sup> (C=O)

MS : M<sup>+</sup> = 437/439 (Cl)

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>	MS	IR [cm <sup>-1</sup> ]	Fp. [°C]
2	N2	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base	49	A	0.63	M <sup>+</sup> = 616/618/620 (Br <sub>2</sub> ); ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 617/619/621 (Br <sub>2</sub> )	1684 (C=O)	farblose Kristalle
3	N2	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base	42	A	0.78	M <sup>+</sup> = 574/576/578 (Br <sub>2</sub> )	1668 (C=O)	farblose Kristalle
4	N3	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	58	D A	0.78 0.84	M <sup>+</sup> = 652/654/656/658 (Br <sub>3</sub> )	1670 (C=O)	
5	N4	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	57	A	0.66	ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 587/589/591 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 609/611/613 (Br <sub>2</sub> )	1684 (C=O)	
6	N5	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	26	D A	0.4 0.73	M <sup>+</sup> = 654/656/658 (Br <sub>2</sub> )	3465, 3383 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1685 (C=O); 1205, 1165, 1124 (CF <sub>3</sub> )	
7	N6	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	31	D A	0.4 0.61	M <sup>+</sup> = 602/604/606 (Br <sub>2</sub> )	1676 (C=O)	farblose Kristalle
8	N7	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	13	D A	0.7 0.73	M <sup>+</sup> = 590/592/594 (Br <sub>2</sub> )	3379 (OH, NH); 1709, 1653 (C=O)	
9	N8	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	62	D A	0.5 0.74	M <sup>+</sup> = 676/678/680 (Br <sub>2</sub> )	3460, 3332 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1666 (C=O)	
10	N9	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base	52	D A	0.6 0.75	M <sup>+</sup> = 654/656/658/660 (Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	3462, 3383 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1685 (C=O)	
11	N10	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base	65	A	0.36	M <sup>+</sup> = 575/577/579 (Br <sub>2</sub> )	3444 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1676 (C=O)	
12	N11	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	68	D A	0.75 0.69	ESI: (M+H) <sup>+</sup> = 617/619/621 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 639/641/643 (Br <sub>2</sub> ); (M+K) <sup>+</sup> = 655/657/659 (Br <sub>2</sub> )	1682 (C=O)	
13	N12	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	76	D A	0.7 0.75	M <sup>+</sup> = 620/622/624 (Br <sub>2</sub> , Cl)	1684 (C=O)	
14	N13	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	63	D A	0.65 0.73	M <sup>+</sup> = 631/633/635 (Br <sub>2</sub> )	3458, 3379 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1684 (C=O)	
15	N14	B1	C2	THF/DMF 1/1 v/v als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	62	G A	0.39 0.52	M <sup>+</sup> = 575/577/579 (Br <sub>2</sub> )	1668 (C=O)	farblose Kristalle
16	N15	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	24	C	0.20	M <sup>+</sup> = 661/663/665 (Br <sub>2</sub> )	1666 (C=O)	235 (AcOEt)
17	N16	B1	C2	THF/DMF 1/1 v/v als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	11	C	0.23	M <sup>+</sup> = 672/674/676 (Br <sub>2</sub> )	1666 (C=O)	
18	N17	B1	C2	DMF als LM; DIEA als Base	11	A	0.71	M <sup>+</sup> = 654/656/658 (Br <sub>2</sub> )	3460, 3383 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1687 (C=O)	248 (AcOEt)

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>	MS	IR [cm <sup>-1</sup> ]	Fp. [°C]
19	N18	B1	C2	THF/DMF 10/1 v/v als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	21	C	0.11	M <sup>+</sup> = 675/677/679 (Br <sub>2</sub> )	1665 (C=O)	
20	N1	B1	C3	THF als LM; DIEA als Base	48	A	0.58		1657 (C=O)	farblose Kristalle
21	N4	B1	C3	THF als LM; DIEA als Base	78			M <sup>+</sup> = 587/589/591 (Br <sub>2</sub> )	1676 (C=O)	farblose Kristalle
22	N19	B1	C2	THF/DMF 10/1 v/v als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	50	A	0.69	M <sup>+</sup> = 662/664/666 (Br <sub>2</sub> )	1739, 1666 (C=O)	farblose Kristalle
24	N21	B1	C2	THF als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	50	A C	0.15 0.85	M <sup>+</sup> = 703/705/707 (Br <sub>2</sub> )	1664 (C=O)	
25	N22	B1	C2	DMF als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	76	A	0.74	M <sup>+</sup> = 604/606/608 (Br <sub>2</sub> )	1666 (C=O)	farblose Kristalle
26	N23	B1	C2	THF als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	24	A	0.73	M <sup>+</sup> = 662/664/666 (Br <sub>2</sub> )	3379 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1755, 1668 (C=O)	farblose Kristalle
28	N25	B1	C2	THF/DMF 10/1 v/v als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	91	A D	0.78 0.75	M <sup>+</sup> = 632/634/636 (Br <sub>2</sub> )	3454, 3379 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1720, 1670 (C=O)	farblose Kristalle
29	N26	B1	C2	DMF als LM; NEt <sub>3</sub> als Base	20	A D	0.60 0.75	M <sup>+</sup> = 611/613/615 (Br <sub>2</sub> )	1730 (C=O)	farblose Kristalle
30	N27	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base; aus MeO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl und N24-B1-C2	64	A	0.53	M <sup>+</sup> = 689/691/693 (Br <sub>2</sub> )	1751, 1666 (C=O)	
31	N28	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base; aus Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> und N24-B1-C2	49	C	0.08	M <sup>+</sup> = 702/704/706 (Br <sub>2</sub> )	1666 (C=O)	
32	N29	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base; aus Et <sub>2</sub> NH und N24-B1-C2	20	A D	0.49 0.55	M <sup>+</sup> = 673/675/677 (Br <sub>2</sub> )	1664 (C=O)	
33	N30	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base; aus (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> und N24-B1-C2	40	A D	0.31 0.48	M <sup>+</sup> = 617/619/621 (Br <sub>2</sub> )	3363 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1666 (C=O)	farblose Kristalle
35	N32	B1	C2	THF als LM; DIEA als Base	57	A	0.70	M <sup>+</sup> = 587/589/591 (Br <sub>2</sub> ); (M-H) <sup>-</sup> = 586/588/590 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 610/612/614 (Br <sub>2</sub> )	3437, 3321 (NH <sub>2</sub> , NH); 1684 (C=O)	

Beispiel 2

trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(hydroxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 23)

Zu der Lösung von 0.6 g (0.903 mMol) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(methoxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 22) in einem Gemisch aus 10 ml THF und 10 ml Methanol gab man die Lösung von 0.15 g (3.57 mMol) Lithiumhydroxid-hydrat in 10 ml Wasser. Nach 14stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurden die organischen Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit 3.6 ml 1N Salzsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und bei 30°C im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran aufgenommen, die entstandene Lösung heiß filtriert und nach dem Erkalten mit Diisopropylether bis zur Beendigung der Fällungsreaktion versetzt. Der Niederschlag wurde abgenutscht. Nach dem Trocknen im Umlufttrockenschrank erhielt man 0.25 g (43 % der Theorie) an farblosen Kristallen.  $R_f$  0.63 (FM C).

IR (KBr): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

MS : ESI: (M-H+2Na)<sup>+</sup> = 693/695/697 (Br<sub>2</sub>);  
 (M-H)<sup>-</sup> = 647/649/651 (Br<sub>2</sub>);  
 (M+Na)<sup>+</sup> = 671/673/675 (Br<sub>2</sub>)

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R <sub>f</sub>	MS	IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Fp. [°C]
27	N24	B1	C2	Verseifung des Methylesters Lfd. Nr. 28 mit NaOH in Wasser/MeOH 1/1 (v/v)	48	C F	0.51 0.5	M <sup>+</sup> = 618/620/622 (Br <sub>2</sub> ); ESI: (M-H) <sup>-</sup> = 617/619/621 (Br <sub>2</sub> )	3379 (NH, NH <sub>2</sub> ); 1666 (C=O)	farblose Kristalle
34	N31	B1	C2	Verseifung des Methylesters Lfd. Nr. 30 mit LiOH in Wasser/THF 1/1 (v/v)	73	C F	0.37 0.27	ESI: (M-H+2Na) <sup>+</sup> = 720/722/724 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 698/700/702 (Br <sub>2</sub> )	1738, 1660 (C=O)	farblose Kristalle

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

#### Beispiel I

##### Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatine-kapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

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

#### Beispiel II

##### Inhalationslösung für Respimat<sup>®</sup> mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1. Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	$\mu$ l

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat<sup>®</sup>-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel IIIInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

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

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IVTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	$\mu$ l

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel VNasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg

Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel VIInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

## Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel VIIInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

## Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

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

Beispiel VIIILyophilisat mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

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

Lösungsmittel für Lyophilisat:

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

Herstellung:

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

Beispiel IXTabletten mit 20 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

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

Beispiel XKapseln mit 20 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

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

Beispiel XIZäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel XIIInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

## Zusammensetzung:

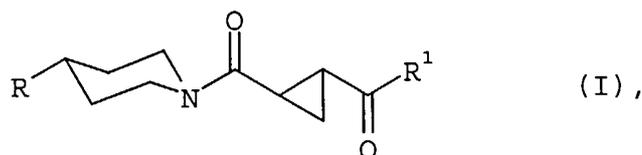
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

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

Patentansprüche

## 1. Cyclopropane der allgemeinen Formel



in der

R einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-,

Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxy-carbonylalkoxy-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkyl-aminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionyl-amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkyl-aminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]car-bonyl-, [(Hydroxycarbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazi-nyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl- oder Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

durch 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3-, 4- oder 5-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht

direkt aneinander gebundene Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff und Stickstoff enthält,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl-, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenylalkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die in den vorstehend genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Amino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können, und

alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 5 Kohlenstoffatome umfassen können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

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

R einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppen sowie benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-,

Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxy-carbonylalkoxy-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, [(Hydroxycarbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl- oder Trifluormethoxy-Gruppen,

durch 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3-, 4- oder 5-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- bis 7-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht direkt aneinander gebundene Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff und Stickstoff enthält,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und  $R^1$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen Reste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

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

R einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-Gruppe substituiert oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

und wobei die in R enthaltenen Phenyl-Gruppen sowie benzo- und pyrido-kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Carboxy-, Hydroxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, [(Hydroxycarbonylalkyl)amino]carbonyl-, [(Alkoxy-carbonylalkyl)amino]carbonyl-, Alkanoyl- oder Trifluormethoxy-Gruppen,

durch 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppen, in denen eine Methylengruppe in 3- oder 4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann, beispielsweise 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Methyl-1,4-diazacyclohept-1-yl- oder 4-Morpholinylgruppen,

durch Alkoxygruppen, die in  $\omega$ -Stellung durch einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroalicyclus substituiert sein können, wobei der Heteroalicyclus über ein Kohlenstoffatom verknüpft ist und in 2- und 2'-Stellung je ein Sauerstoffatom enthält oder über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft ist und ein oder zwei nicht direkt aneinander gebundene Stickstoffatome oder ein Sauerstoff- und ein Stickstoffatom, die durch mindestens eine Methylengruppe voneinander getrennt sind, enthält, beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, 2,5-Dioxacyclopentylmethoxy-, 2,6-Dioxacyclohexylmethoxy-, 2-(1-Pyrrolidinyl)ethoxy-, 2-(1-Piperidinyl)ethoxy-, 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethoxy- oder 2-(4-Morpholinyl)ethoxy-Gruppen,

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei eine Mehrfachsubstitution durch cyclische Reste oder solche Reste, die einen Carbo- oder Heterocyclus enthalten, ausgeschlossen ist und wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenylgruppe,

die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-, Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-

oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

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

R eine 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]-pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome mono- oder disubstituiert oder durch eine 4-Methyl-1-piperazinyl-, 2,5-Dioxacyclopentylmethoxy-, Methoxy-, 2-(4-Morpholinyl)ethoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylaminopropoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Hydroxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Aminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, [N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino]carbonyl-, [(Methoxycarbonylmethyl)amino]carbonyl- oder [(Hydroxycarbonylmethyl)amino]carbonyl-Gruppe monosubstituiert sein können,

und R<sup>1</sup> eine Phenylgruppe,

die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Hydroxy- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, beispielsweise die 4-Chlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dibromphenyl- oder 3,5-Dibrom-4-Hydroxyphenylgruppe,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß diese in den Beispielen 1 und 2 beschrieben werden,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-imidazolone,

(b) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon,

(c) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolone,

(d) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-imidazolone,

(e) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2(1H)-chinazolinon,

(f) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[(1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]-2(1H)-chinazolinon,

(g) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-4-(3-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazolone,

(h) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-[3-(dimethylamino)propoxy]-2(1H)-chinazolinon,

(i) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(methoxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinon,

(j) trans-3-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-(hydroxycarbonylmethoxy)-2(1H)-chinazolinon und

(k) trans-1-{1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-cyclopropancarbonyl]-4-piperidinyl}-2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-1,2,4-triazolon

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das CGRP-antagonistische Eigenschaften aufweist.

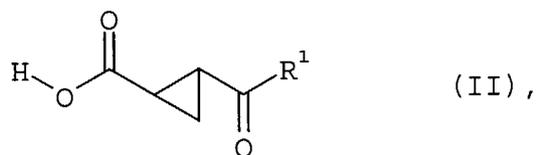
10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur

akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, der Morphintoleranz oder zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

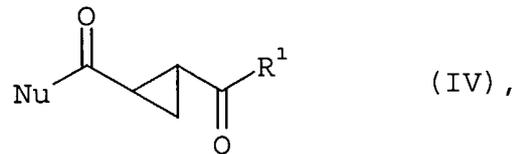
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, gekuppelt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

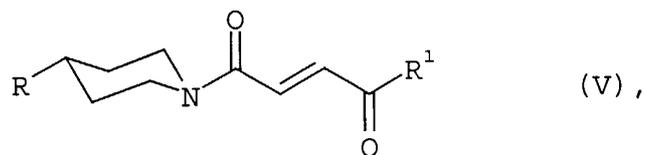
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, gekuppelt wird oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

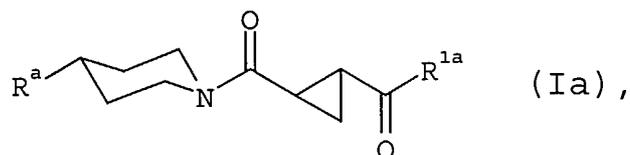


in der

R und R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, cyclopropanyliert wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R und R<sup>1</sup> eine oder mehrere Carboxygruppen enthält,

ein Carbonsäureester der allgemeinen Formel



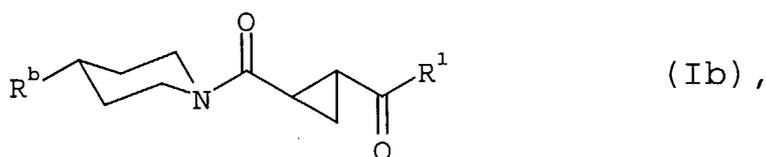
in der

$R^a$  und  $R^{1a}$  mit der Maßgabe, daß mindestens einer dieser Reste eine oder mehrere Alkoxy-carbonylgruppen enthält, die die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R bzw.  $R^1$  angegebenen Bedeutungen besitzen, alkalisch verseift wird

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Salz durch Behandlung mit einer verdünnten organischen oder anorganischen Säure in die zugrundeliegende Säure übergeführt wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, [N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amino]carbonyl-, Hydroxycarbonylalkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-Gruppe gleichartig mono-, di- oder trisubstituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und der Rest  $R^b$  mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch die Carboxy-Gruppe mono-, di- oder trisubstituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen hat,

mit Ammoniak, mit einem entsprechenden Alkylamin, N-Alkyl-N-(dialkylaminoalkyl)amin, Hydroxycarbonylalkylamin, Alkoxy-carbonylalkylamin oder Dialkylamin gekuppelt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Diastereomeren und/oder Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10391

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D401/04 C07D471/04 A61K31/445 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 09630 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;DAINES ROBERT A (US)) 12 March 1998 (1998-03-12) claims 1-4 ---	1-12
A	WO 99 47517 A (NOVONORDISK AS) 23 September 1999 (1999-09-23) page 1, line 5 - line 15; claim 1 -----	1-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2000

Date of mailing of the international search report

18/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9809630 A	12-03-1998	AU 4261697 A EP 0934068 A	26-03-1998 11-08-1999
WO 9947517 A	23-09-1999	AU 2825999 A	11-10-1999

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10391

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/04 C07D471/04 A61K31/445 A61P29/00

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 09630 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;DAINES ROBERT A (US)) 12. März 1998 (1998-03-12) Ansprüche 1-4 ---	1-12
A	WO 99 47517 A (NOVONORDISK AS) 23. September 1999 (1999-09-23) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 15; Anspruch 1 -----	1-12

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichun die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10391

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9809630 A	12-03-1998	AU 4261697 A EP 0934068 A	26-03-1998 11-08-1999
WO 9947517 A	23-09-1999	AU 2825999 A	11-10-1999